

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

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

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

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Գ.Գ. Ադամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան,
Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Բ. Աղաջանով, 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. Մարտիրոսյան,
Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան),
Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ)

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян,
А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. Акопян, А.М. Галстян, Д.Г. Думанян,
Р.С.Мирзоян (Россия), Л.М. Мкртчян, М.З. Нариманян, Н.М. Оганесян,
Р.Г. Оганов (Россия), О.В. Саруханян, С.Б. Середенин (Россия),
З.А. Тер-Аветикян, Р.М. Ханамирян, А. Чобанян (США), 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, A. Chobanyan (USA), D.H. Dumanyan, H.M. Galstyan,
V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, R.S. Mirzoyan (Russia),
L.M. Mkrтчian, M.Z. Narimanyan, R.G. Oganov (Russia), H.V. Sarukhanian,
S.B. Seredenin (Russia), A.K. Shukuryan, Z. A. Ter-Avetikyan

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

Обзоры

УДК 616.12-008'24'275.1(575.2)

Новая парадигма физиологии дыхания**М.А.Карапетян, Н.Ю. Адамян**

*ЕГУ, биологический факультет, кафедра
физиологии человека и животных
0025, Ереван, ул. Чаренца, 8*

Ключевые слова: новая гипотеза, дыхание, горение, свободнорадикальное окисление, эндогенный кислород

Дыхание – совокупность последовательно протекающих процессов, обеспечивающих потребление организмом O_2 и выделение CO_2 . Кислород поступает в составе атмосферного воздуха в легкие, транспортируется кровью и тканевыми жидкостями к клеткам и используется для биологического окисления. В процессе окисления образуется двуокись углерода, которая поступает в жидкие среды организма, транспортируется ими в легкие и выводится в окружающую среду. Известно, что функцию дыхания у человека реализуют:

- внешнее, или легочное, дыхание, осуществляющее газообмен между наружной и внутренней средой организма (между воздухом и кровью);
- кровообращение, обеспечивающее транспорт газов к тканям и обратно;
- внутреннее, или тканевое, дыхание, осуществляющее непосредственный процесс клеточного окисления.

Результатом деятельности системы внешнего дыхания является обогащение крови кислородом и освобождение от избытка углекислоты.

Однако наука о физиологии дыхания в наше время не может отвести на самые, казалось бы, элементарные вопросы:

А – откуда, например, появляются в выдыхаемом нами воздухе тепло и пар, если в лёгких не происходит теплообмена, то есть протекающая в лёгких кровь не охлаждается, как ожидалось бы, а, наоборот, даже согревается в них?

Б – откуда появляется такое громадное количество углекислого газа в выдыхаемом нами воздухе (в 130 раз больше вдыхаемого!), если в лёгких не происходит горения открытым пламенем, а содержание углекисло-

ты в связанном виде в крови, поступающей в лёгкие, практически одинаково с кровью, оттекающей из лёгких?

В – и вообще, зачем клеткам организма кислород воздуха, если его участие в каких-либо окислительных процессах внутри клетки не отмечено ни в цикле Кребса, ни в каких-либо других?

Самый главный постулат в науке о клеточной биоэнергетике, это тот, что единственной приемлемой для нужд клетки энергией, вырабатываемой в процессе биологического окисления в клеточных митохондриях, является энергия электронов и что эта энергия, «персонифицированная» в аденозинтрифосфате (АТФ), передается из митохондрий в клетку через химические связи. Вот как представляет этот постулат ведущий биоэнергетик России академик РАН В. П. Скулачев: *«Чтобы поставить эксперимент по использованию ядерной энергии, природе пришлось создать человека. Что же касается внутриклеточных механизмов энергетики, то они извлекают энергию исключительно из электронных превращений, хотя энергетический эффект здесь неизмеримо мал по сравнению с термоядерными процессами»* [9].

Но, по мнению ученого-врача-физика Г.Н.Петраковича, именно термоядерные реакции лежат в основе клеточной биоэнергетики и именно протон H^+ — тяжелая заряженная элементарная частица — является главным участником всех этих реакций, хотя, разумеется, и электрон принимает определенное и даже важное участие в этом процессе, но в иной роли — совершенно отличной от роли, предписанной ему учеными-специалистами [6].

Следует отметить, что в последнее время всё настойчивее заявляет свои права на внедрение в биологию и медицину другая наука – квантовая механика, хотя элементы такого «внедрения» в живую природу отмечены уже давно.

Так, ещё в 1923 г. А.Г.Гурвич открыл митотическое излучение в ультрафиолетовом диапазоне, исходящее из живого объекта [1]; в 1949г. супруги С.Д. и В.Х. Кирлиан открыли и сфотографировали высокочастотное излучение, также исходящее из живых тканей, – «эффект Кирлиан» [5]; академик В.П. Казначеев на протяжении нескольких последних десятилетий доказывает академической науке способность живых объектов, в частности микробов, передавать внутриклеточную информацию, в том числе и патологического содержания, от одного содержания, от одного биологического объекта – к другому полемым (электромагнитной природы) путём [2,3]. Исходя из этих соображений, Г.Н.Петракович представил новую гипотезу о механизмах физиологических процессов организма, в том числе и механизмах внешнего и внутреннего дыхания у теплокровных животных, включая и человека, отличающуюся от признанной теории дыхания [8].

В свете представленной Г.Н. Петраковичем гипотезы, становится возможным получить ответы на вышеупомянутые вопросы.

Согласно этой гипотезе, окисление в клетках действительно происходит, но в иной и более распространённой форме: в отнятии у молекулы или атома электрона, а не в присоединении к ним атома кислорода. Никто из исследователей не нашёл в пространстве между клеткой и эритроцитом в капилляре каких-либо признаков, пусть даже косвенных, существования «кислородопроводящих» каналов – их просто нет в природе.

Ещё в 1777 г. великий французский химик Антуан Лавуазье, поставив свои знаменитые опыты, пришёл к выводу, что наше дыхание есть процесс сгорания водорода и углерода тканей с участием кислорода воздуха и что по своему характеру это горение подобно горению свечи, потому что и в том, и в другом случае участвует кислород воздуха, а продуктами горения являются в этих же случаях вода, тепло и углекислый газ. Каков же механизм открытого горения, по Лавуазье, в лёгких теплокровного животного и человека при дыхании?

1. Внешнее дыхание. Газообмен на границе альвеолы и капилляра осуществляется не путём простой диффузии газов через полупроницаемую биологическую мембрану, а путём вспышки-взрыва жировоздушных пузырьков в просвете капилляра, то есть горением открытым пламенем. Этим горением и объясняется появление в выдыхаемом воздухе горячего пара, высокого содержания углекислоты и других продуктов горения[8].

Весь процесс вспышки-взрыва осуществляется на границе заполненной воздухом (обязательное условие!) альвеолы и интимно прилегающих к ней капилляров, общей стенкой для которых в зоне прилегания является тонкая, в один молекулярный слой, мембрана сурфактанта.

Сурфактант (толщина около 50 нм) представляет собой комплекс фосфолипидов, белков и полисахаридов и постоянно вырабатывается клетками альвеолярного эпителия, подвергаясь разрушению с периодом полураспада 12-16 часов.

Считается, что газообмен между альвеолой и сосудом осуществляется именно через эту тонкую мембрану, при котором из альвеолы поступает в сосуд кислород, а из сосуда в альвеолу – углекислый газ.

Однако, согласно представленной гипотезе, при заполненной под давлением альвеоле воздух «прижимает» сурфактантную плёнку к плёнке поверхностного натяжения над кровью в капилляре, при этом поверхностное натяжение под сурфактантом уменьшается, и крохотный пузырёк воздуха, окружённый сурфактантной плёнкой, легко проникает в просвет капилляра. Установлено, что сурфактант обладает высокой токопроводностью, к тому же, представленный жировой плёнкой, легко воспламеняется.

Если такой жировоздушный пузырёк попадает между двумя идущими «монетными столбиками» эритроцитами, то через стенку пузырька от

одного эритроцита к другому в ту или иную сторону проскакивает электрическая искра, уравнивающая заряды эритроцитов (обычно эритроциты, в зависимости от «возраста», имеют разной величины заряды), от этой искры мгновенно вспыхивает и сгорает газовоздушный пузырёк сурфактанта.

Вспышка-взрыв!

Расширившиеся и нагретые при взрыве газы устремляются большей своей частью в сторону наименьшего сопротивления – в альвеолу, максимально «раздувая» её, однако малая часть газов попадает и в просвет капилляра, но мгновенно, вслед за вспышкой, воссоединившаяся плёнка поверхностного натяжения над сосудом напрочь отсекает поступление газа в сосуд и надёжно отгораживает его от альвеолы.

В это же мгновение «срабатывает» перерастянутая эластичная мембрана альвеолы, вследствие чего она максимально «сжимается». При этом она с силой выдавливает из себя в единственное в ней отверстие (вход в альвеолу) ещё горячий газ, содержащий продукты сгорания: углекислый газ, остатки кислорода, водяной пар, а также инертный газ – азот. Всё – «по Лавуазье»!

Действие кислорода воздуха в живом организме на вспышке-взрыве заканчивается, остатки его вместе с продуктами горения выводятся наружу с выдыхаемым воздухом.

Предельно сократившись, альвеола начинает, под воздействием восстанавливаемой за счёт активной продукции сурфактантной плёнки, расширяться, засасывая при этом свежую порцию воздуха.

И далее цикл повторяется.

При вспышке-взрыве происходит стерилизация попавших во вдыхаемый воздух микробов и вирусов, а также активируется инертный газ азот, из которого в последующем, путём химических преобразований, образуются аминокислоты – основы образования белков.

Американские учёные, исследуя процесс горения в двигателях внутреннего сгорания, установили, что при температуре сгорания в 1000°C и выше часть азота воздуха в двигателе соединяется с кислородом воздуха, образуя различные, теперь уже химически активные, окислы азота.

Нельзя исключить, что такая же температура – пусть и на миллионную долю секунды, пусть даже в пределах нескольких молекул азота – образуется и при вспышке-взрыве в альвеоле лёгких или сосуде. Тогда образовавшиеся при таком взрыве окислы азота могут пройти в живом организме целый цикл дальнейших, уже ферментативных, преобразований, становясь последовательно нитратами, аминокислотами, нуклеиновыми кислотами и белками. *Фантастика – белки из воздуха в организме человека!*

Время вспышки, исчисляемое тысячными, если не миллионными, долями секунды, резко сокращает возможность повреждения окружающих тканей. Величина вспышки, или микровзрыва, столь мала по сравнению с тем объёмом, в котором всё это происходит (а речь идёт всего о нескольких молекулах) в эпицентре взрыва, который к тому же «отгорожен» от стенок альвеолы и сосуда прослойкой расширяющегося воздуха, пусть и горячего. Эту величину вспышки можно сравнить со вспышкой спички в огромном зале.

В этой гипотезе поставлен вопрос о принципиально новой концепции энергопроизводства, энергообмена и клеточного взаимодействия в живых организмах.

В мембранах всех клеток теплокровных животных постоянно, хотя и в разной степени интенсивности, происходит неферментативное свободнорадикальное окисление (СРО) ненасыщенных жирных кислот, являющихся главной составной частью этих мембран.

Энергия, получаемая в процессе такого окисления, двояка: в виде тепла и в виде электронного возбуждения. Последнее является результатом сброса электрона с внешней орбиты окисляемой молекулы ненасыщенной жирной кислоты при взаимодействии этой молекулы с обладающими высокой химической активностью свободными радикалами. Небольшое количество энергии для свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот требуется лишь в самом начале этого окисления – для «запуска» (инициирования) этого процесса, так как молекула ненасыщенной жирной кислоты, лишаясь электрона, сама становится свободным радикалом и тем самым приобретает высокую химическую активность. Далее реакция развивается спонтанно и заканчивается или при полном расходовании окисляемого субстрата, или под воздействием антиокислителей – ингибиторов. Роль ингибиторов, гасящих процесс окисления или уменьшающих их скорость, могут выполнять и сами продукты этого окисления при их избыточном накоплении в зоне окисления.

Свободнорадикальное окисление носит цепной характер, а при участии в нём катализаторов, прежде всего металлов с переменной валентностью, особенно атомов железа, которые легко отдают электроны и столь же легко «отнимают» их у других атомов и молекул, обратимо меняя при этом свою валентность. Это окисление принимает цепной разветвлённый характер. В цепной разветвлённой реакции СРО и выработка тепла, и электронное возбуждение нарастают лавиной.

Понуждение клеток к указанной реакции и, следовательно, к активной работе осуществляют эритроциты крови за счет передачи им электронного возбуждения.

Какие же преобразования происходят в эритроцитах после вспышки-взрыва?

2. Транспорт газов. При контакте эритроцитов через сурфактантный пузырьрёк, а также при вспышке-взрыве происходит частичная потеря электрического (электронного) заряда в эритроцитах, вследствие чего в гемах эритроцитов наряду с обычным двухвалентным железом появляются чрезвычайно активные атомы трёхвалентного железа, что немедленно «запускает» систему СРО по цепному разветвлённому типу в мембранах контактированных эритроцитов, при этом генерируется и вихревое КВЧ поле[7].

Эритроциты, как сказано, не захватывают и не транспортируют кислород воздуха, а сами, возбуждённые электромагнитной индукцией, возникшей при вспышке, путём СРО ненасыщенных жирных кислот в собственных мембранах, начинают производить «эндогенный» молекулярный кислород. Продуктами СРО в мембране эритроцита являются также кетоновые тела или ацетон, многоатомные и простые спирты (в их числе – глицерин и этиловый спирт), альдегиды. Часть газообразного кислорода при этом тонким слоем скапливается над мембраной под сурфактантной плёнкой, обволакивающей каждый эритроцит и обладающей поверхностной активностью. Наличие газа, кислорода, под сурфактантной оболочкой у эритроцитов в артериальном русле изменяет оптические свойства артериальной крови: эта кровь становится ярко-красной, в отличие от тёмно-красной венозной крови.

И СРО, и генерация КВЧ поля будут продолжаться до тех пор, пока все атомы трёхвалентного железа не «насытятся» электронами и не перейдут в двухвалентное состояние.

И тогда между зарядами всего эритроцита и зарядом гемов возникает динамическое равновесие, при котором каждая потеря эритроцитом хотя бы одного электрона приводит к немедленному возбуждению СРО в мембране клетки красной крови, до восстановления заряда. Заряженные эритроциты, отталкиваясь друг от друга, предотвращают образование в просвете сосудов сгустков крови и тромбов.

«Наработанный» в процессе этого окисления «эндогенный» молекулярный кислород (а не кислород воздуха, как думают многие) частично хранится в химических связях молекул гемоглобина, а частично – в газообразном виде под сурфактантной плёнкой, покрывающей каждый эритроцит.

Выйдя из лёгочных капилляров, эритроциты начинают путешествовать по артериальному руслу, удерживаемые в центре сосуда вихревым КВЧ полем и подгоняемые этим же полем до тех пор, пока часть из них «монетным столбиком» не войдёт в какой-либо капилляр.

Как только капилляр заполнится эритроцитами и сомкнётся за ними входной сфинктер (жом), между ними – от первого до последнего или наоборот – проскакивает электрическая разрядная искра. Под воздействием этой искры происходит мгновенное воспламенение той части сур-

фактантной оболочки, опутывающей эритроцит, под которой содержится молекулярный кислород.

3.Тканевое дыхание. В капилляре кислород, содержащийся под сурфактантной оболочкой эритроцитов, сгорает путём вспышки-взрыва вместе с частью прилегающей оболочки, при этом возникшее тепло и «сжимающиеся» эритроциты усиливают диффузию питательных веществ из капилляра в клетку с последующим «засасыванием» в капилляр продуктов обмена из клетки, тогда эритроциты, восстановив свою сурфактантную оболочку, будут увеличиваться в размерах, превращаясь в молекулярные «насосы».

На вспышку-взрыв в мембранах эритроцитов в капиллярах утрачивается часть электрических зарядов этих клеток, причём заряд, электроны, отдают прежде всего атомы двухвалентного железа, – тем самым в гемах появляются атомы и трёхвалентного железа. Такое железо «отбирает» электроны у цитохромов клетки, что приводит к возбуждению генерации КВЧ поля в митохондриях клетки и освобождает клетку от электронного блока. Этим и обуславливается триггерный (пусковой) механизм работы клетки при появлении красной крови в капилляре. Клетка оказывается в рабочем состоянии. Одновременно трёхвалентное железо гемов эритроцитов вызывает СРО в мембранах эритроцитов с выработкой сурфактанта взамен утраченного при вспышке-взрыве, – так восстанавливается сурфактантная оболочка кровяной клетки и её заряд.

«Обгоревшие» эритроциты, уменьшившись в размерах за счёт поверхностного натяжения мембран, принимают причудливую форму: гантелей, цилиндров, баранок, шаров и т.д.

При этом, сократившись, они «выцеживают» из себя, как из губки, те растворимые вещества, которые в них образовались или содержались: кетонные тела, спирты, альдегиды и др.

Под воздействием той же разрядной электрической искры сгорают «пломбы» в фенестрах («окнах») внешней оболочки клетки, имеющие ту же сурфактантную природу, и в эти фенестры устремляются вместе со своими «водяными шубами» ионы натрия, «выгнанные» в своё время из клетки протонами.

При обмене веществ между кровью в капилляре и клеткой диффузии кислорода из капилляра в клетку не происходит – весь молекулярный газообразный кислород в эритроцитах расходуется на вспышку ещё до начала диффузии, а связанный в молекулах гемоглобина кислород на такую диффузию не способен.

Движение ионов натрия в клетку обеспечивает разница в осмотическом давлении ионов натрия вне клетки и внутри неё, а также тепло, которое возникает при сгорании сурфактантной плёнки эритроцитов в кислороде.

Ионы натрия несут в клетку растворённые в «водяных шубах» полезные вещества, принесённые в капилляр кровью, – просматривается тем самым вторая функция ионов натрия в клетке, наряду с молекулярной «почкой», теперь уже как доставщика полезных веществ.

У всех эритроцитов восстанавливается сурфактантное покрытие, за исключением эритроцитов шаровидной формы, – эти эритроциты уже исчерпали свои ресурсы для восстановления такой оболочки. В последующем они будут выловлены в селезёнке специальными ловушками и будут в ней же разрушены. Однако их содержимое будет использовано в дальнейшем, например, для производства желчи в печени. *Почти безотходное «производство»!*

Другие же эритроциты, восстанавливая свою форму двояковогнутой линзы и увеличиваясь в размерах (до 1,7 против 1,0 шаровидного эритроцита), на какое-то время превращаются в молекулярные насосы, которые всасывают в себя выгнанные из клетки ионы натрия с их «водяными шубами» вместе с растворёнными в этих «шубах» отходами заработавшей клетки.

Далее в гемах эритроцитов возникает путём индукции от клеточного поля вихревое КВЧ поле клетки, и красная кровь начинает свой путь к сердцу по уже описанному венозному руслу.

Так замыкается система кровообращения, так замыкается неразрывно связанная с ней система дыхания.

Существует ряд методов дыхательных упражнений, применение которых корректирует многие физиологические сдвиги организма. По принятым научным соображениям, все объясняется биоэкономикой дыхания, так как в основе этих методов лежит произвольное оптимальное уменьшение минутного объема дыхания [4]. Однако с точки зрения данной гипотезы полученные положительные результаты являются следствием совершенно других физических процессов [10].

Представленный Г.Н.Петраковичем новый подход к физиологии дыхания обосновывает результативность дыхательных упражнений по разным методикам с целью коррекции различных патологий.

Поступила 10.10.16

Հնչառության ֆիզիոլոգիայի նոր պարադիգման

Մ.Ա. Կարապետյան, Ն.Յու. Ադամյան

Աշխատանքում ներկայացված նոր վարկածը միանգամայն այլ տեսանկյունից է քննարկում ֆիզիոլոգիական գործընթացները, մասնավորապես շնչառությունը: Համաձայն ներկայացվող վարկածի, օր-

զանհզմի ֆիզիոլոգիական գործընթացներում ոչ միայն կենսաքիմիայի, այլ նաև քվանտային ֆիզիկայի օրենքներ են գործում:

Այս վարկածը տալիս է մի շարք հարցերի պատասխաններ, մասնավորապես, թե որտեղից է արտաշնչվող օդում առաջանում ջերմությունը և գոլորշին, ածխաթթու գազի մեծ քանակը, և թե ինչու է օրգանիզմի բջիջներին անհրաժեշտ թթվածին, եթե բջջի օքսիդացման գործընթացներում թթվածինը չի մասնակցում:

The new paradigm of respiration physiology

M.A.Karapetyan, N.Y.Adamyan

The article aims to analyze a new approach to the physiology of respiration.

The new hypothesis states that along with biochemical reactions, the laws of quantum physics also participate in the respiratory processes of organism.

This point of view gives the opportunity to understand some incomprehensible issues concerning the physiological processes, particularly the respiratory processes of organism.

Литература

1. *Гурвич А.Г.* Митогенетическое излучение. Л., 1934.
2. *Казначеев В.П., Михайлова Л.П.* Сверхслабые излучения в межклеточных взаимодействиях. Новосибирск, 1981.
3. *Казначеев В.П., Михайлова Л.П.* Биоинформационная функция естественных электромагнитных полей. Новосибирск, 1985.
4. *Карапետян М.А. и др.* Эффективность метода произвольного уменьшения дыхательного ритма у студентов специальных медицинских групп физкультуры. Гигиена и санитария, 2008, 2, с.80-84.
5. *Кирилян С.Д. и Кирилян В.Х.* Фотографирование и визуальное наблюдение биологических объектов при посредстве токов высокой частоты. Научное применение фото- и кинематографии, 1961, 6, с.397-403.
6. *Петракович Г.Н.* Свободные радикалы против аксиом: новая гипотеза о дыхании. Русская мысль, 1992, 2, с.50-65.
7. *Петракович Г. Н.* Биополе без тайн. Русская мысль, 1992, 2, с. 66.
8. *Петракович Г.Н.* «Холодный термояд» в живой клетке. Электродинамика и техника СВЧ и КВЧ, 1996, т.4, 2, с.147-148.
9. *Скулачев В. П.* Аккумуляция энергии в клетке. М., 1969.
10. *Фролов В.Ф.* Эндогенное дыхание – медицина третьего тысячелетия. Новосибирск, 2001.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577.152.353:615.214

**Особенности метаболизма в кортиколимбической
системе и крови при дексамфетамин-индуцированном
биполярном расстройстве.
Альтернативные пути превращения аргинина
(Сообщение 1)**

**О.А. Мовсесян, Н.Х. Алчуджян, Н.О. Мовсесян,
М.Р. Оганнисян, А.М. Акопян, Г.Г. Минасян,
Г.Ф. Хачатрян, Г.А. Геворкян**

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

Ключевые слова: d-амфетамин, L-аргинин, аргиназа, биполярное расстройство, кортиколимбическая система, лейкоциты, митохондрии, синтаза оксида азота, цитоплазма

Согласно новейшим данным, до 50 % всех расстройств настроения относятся к биполярному расстройству (БПР), которое проявляется в виде аффективных состояний – маниакальных, гипоманиакальных, депрессивных, а также множества их смешанных форм [25]. Психофармакология и лечение БПР сопряжены с трудностями из-за клинической и патогенетической неоднородности болезни [10]. Патологические процессы, лежащие в основе БПР, тесно связаны с особенностями протекания внутриклеточного метаболизма в структурах мозга, ответственных за формирование эмоций и поведения. В этом смысле особое место занимает метаболизм L-аргинина, который является прямым прекурсором оксида азота (NO), орнитина, мочевины и агматина и участвует в синтезе глутамата, пролина, креатина, путресцина и полиаминов [42, 45]. NO обладает свойствами нейротрансмиттера, к тому же он регулирует секрецию дофамина, норадреналина, серотонина, ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамата и аспартата, участвуя в синаптической нейротрансмиссии [6, 33]. Разными исследованиями подтверждается использование ингибиторов NO синтазы (NOS) в качестве анксиолитиков и антидепрессантов [44]. Один из важнейших ферментов, катаболизирующих L-аргинин, расщепляя его на орнитин и мочевины, и лимитирующих его содержание в тканях, – это аргиназа, которая представлена двумя изофор-

мами, цитоплазматической (АРГ1) и митохондриальной (АРГ2) [28]. Дифференциальная экспрессия изоформ аргиназы в цитоплазме направляет метаболизм аргинина в сторону синтеза из орнитина пролина или возбуждающей аминокислоты, глутамата с вовлечением орнитинаминотрансферазы, а в митохондриях – в направлении синтеза из орнитина путресцина орнитиндекарбоксилазой и далее полиаминов [13]. Есть работы, свидетельствующие, что полиамины задействованы в механизмах БПР и шизофрении [39].

Целью настоящего исследования является изучение субклеточного метаболизма аргинина при дексамфетамин-индуцированном БПР.

Материал и методы

Опыты осуществляли с соблюдением правил содержания и обращения с животными, изложенных в Директивах Европейского Сообщества и Советом от 22.09. 2010 (2010/63/ЕС) и одобренных комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА. Эксперименты проводили на половозрелых 3-месячных белых крысах-самцах линии Вистар массой 120-150 г, которые содержались в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа воды и пищи. Соответствующие по возрасту и полу животные были разделены на группы (по 12 животных в группе): контрольная, в которую были включены интактные крысы, и три опытные группы, в которых воспроизводили модель БПР и исследовали сразу, через одну и две недели после прекращения введения *d*-амфетамин сульфата (дексамфетамин, AMPH) (Sigma, St. Louis, Mo.).

Моделирование БПР. Животные ежедневно (кроме выходных) получали одноразовую внутрибрюшинную инъекцию AMPH (0.2 мл) в возрастающих нетоксических дозах (2-6 мг/кг массы тела, 18 инъекций) [16, 36].

Поведение животных оценивали в тестах “открытое поле” (ОП) и “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Крысу помещали в ОП и в течение первых 3 мин наблюдения визуально регистрировали локомоторную/двигательную активность (по числу пересеченных секторов) и ориентировочно-исследовательскую активность (по числу стоек), груминг/туалетное поведение (по числу актов очищения) и тревожное состояние (по числу болюсов дефекаций) [2]. Сразу после теста ОП животное помещали на открытую площадку ПКЛ и в течение первых 3 мин регистрировали число заходов в открытые и закрытые рукава и оценок “риска” (число свешиваний с рукавов лабиринта), а также число стоек, актов груминга и дефекаций [9].

Забор биологического материала. После тестирования на поведенческую активность, крыс декапитировали, забирали кровь, полученную

после декапитации, и головной мозг. На льду из мозга извлекали префронтальный кортекс (ПФК), стриатум, гиппокамп и гипоталамус, которые использовали для биохимического исследования.

Выделение цитоплазматической и митохондриальной фракций структур мозга осуществляли методом дифференциального центрифугирования [4, 12]. ПФК, стриатум, гиппокамп и гипоталамус гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин 3-5 мин) в 10-кратном объеме 20 mM HEPES буфера, содержащем 0.25 M сахарозу, pH 7.4 и центрифугировали при 3000 об/мин 10 мин при 4°C на центрифуге K-24 (Германия) (здесь и далее для выделения клеточных компартментов использовалась вышеуказанная центрифуга). Осадок отбрасывали и из надосадочной жидкости центрифугированием при 15000 об/мин 20 мин при 4°C получали цитоплазматическую фракцию в супернатанте и митохондриальную – в осадке.

Выделение лейкоцитов и плазмы крови. Кровь, полученную при декапитации, стабилизировали антикоагулянтом, 0.109 M 5,5-водным трехзамещенным цитратом натрия и смешивали в соотношении 2:1 (по объему) с 6% декстраном (мол. вес=70 000), приготовленном на 0.9 % NaCl, для седиментации эритроцитов в течение 1 ч при 37 °C (при наклоне под углом 45 градусов). Верхний слой декантировали, центрифугировали (1000 об/мин 5 мин при 4°C) и получали в осадке лейкоциты, а в супернатанте – плазму, обогащенную тромбоцитами, последние осаждали центрифугированием (6000 об/мин 10 мин при 4 °C) и в надосадке получали плазму [7].

Выделение митохондриальной и цитоплазматической фракций лейкоцитов крови осуществляли методом дифференциального центрифугирования [1, 4]. Лейкоциты промывали дважды, разводили в 20 mM HEPES буфере, pH 7.4, содержащем 0.25 M сахарозу и гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин) в течение 3 мин. Осаждение ядер лейкоцитов проводили центрифугированием клеточной суспензии при 1200 об/мин 10 мин при 4 °C, после чего надосадочную жидкость центрифугировали при 11000 об/мин 20 мин при 4 °C и получали цитоплазматическую фракцию в супернатанте и митохондриальную – в осадке.

Общая активность NOS определялась по аккумуляции стабильных метаболитов NO при долговременной инкубации проб (22 ч, 37 °C) в 20 mM HEPES буфере pH 7.4, содержащем 2 mM дитиотреитол, с добавлением 5.3 mM L-аргинина, 0.2 mM NADPH, 20 мкМ (6R)-5,6,7,8-тетрагидробиоптерина, 6 мкМ FAD, 5.5 мкМ FMN и 1.7 mM CaCl₂ [17]. В параллельных контрольных экспериментах пробы инкубировали в присутствии 5 mM N^G-монометил-L-аргинина, конкурентного неселективного природного ингибитора NOS [5]. Активность NOS выражали в нмоль (NO₂⁻) · мг⁻¹ белка · 22 ч⁻¹.

Определение содержания стабильных метаболитов NO. Пробы, депротеинизированные 0,5 N NaOH и 10% ZnSO₄, центрифугировали при 15000 об/мин 3 мин, в полученных супернатантах реакцией диазотирования с использованием реактива Грисса-Илосвая определяли уровень стабильных метаболитов NO, который измеряли спектрофотометрически при длине волны 546 нм [37]. Содержание стабильных метаболитов NO выражали в нмоль (NO₂⁻) · мг⁻¹ белка.

Активность аргиназы определяли по аргининзависимому образованию орнитина (в течение 1 ч при 37 °C) в реакционной смеси, содержащей 20 mM HEPES буфера pH 7.4; 0.05 M MnCl₂ · 4H₂O и 0.1 M L-аргинина [19]. В контрольных экспериментах пробы инкубировали в присутствии 60 mM L-валина, неконкурентного ингибитора аргиназы. Реакцию останавливали 10% трихлоруксусной кислотой и пробы центрифугировали при 15000 об/мин 3 мин при комнатной температуре на микроцентрифуге фирмы Eppendorf (США). Активность аргиназы выражали в мкмоль L-орнитина · мг⁻¹ белка · ч⁻¹.

Определение содержания L-орнитина. Безбелковые супернатанты смешивали с 4.5 % нингидрином, нагревали в водяной бане 30 мин при 90–95°C и после охлаждения содержание L-орнитина измеряли спектрофотометрически при длине волны 505 нм [19]. Концентрацию L-орнитина рассчитывали по калибровочной кривой (0.01 – 1 мкМ).

Содержание белка определяли методом Лоури [23].

Спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре Specol 211 (Германия).

Статистика. Достоверность различий оценивали на основе параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) и последующим постдисперсионным анализом Холм-Сидака с помощью пакета программ SigmaStat 3.5 for Windows. В качестве критерия достоверности принимали $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Нами использовалась животная модель АМРН-индуцированного БПР, поскольку введение животным амфетамина эндофенотипически соответствует БПР человека: имитирует поведенческие сдвиги при БПР и индуцируемые при этом изменения в головном мозге [15]. Это подтверждалось и полученными нами данными поведенческих тестов [29]. Использовались постепенно возрастающие дозы АМРН с целью предотвращения нейротоксических эффектов высоких доз психостимулятора и имитации его употребления человеком [36]. Введение животным возрастающих доз АМРН наряду с изменением поведенческих характеристик вызывало изменения цитогистологической картины отделов кортиколимбической системы мозга [3]. Отмена АМРН в течение первой недели вызывала пове-

денческую депрессию и сопровождалась временным уменьшением концентрации моноаминовых нейротрансмиттеров в отделах кортиколимбической системы (данные не указаны), что совпадает с результатами исследований других авторов [32].

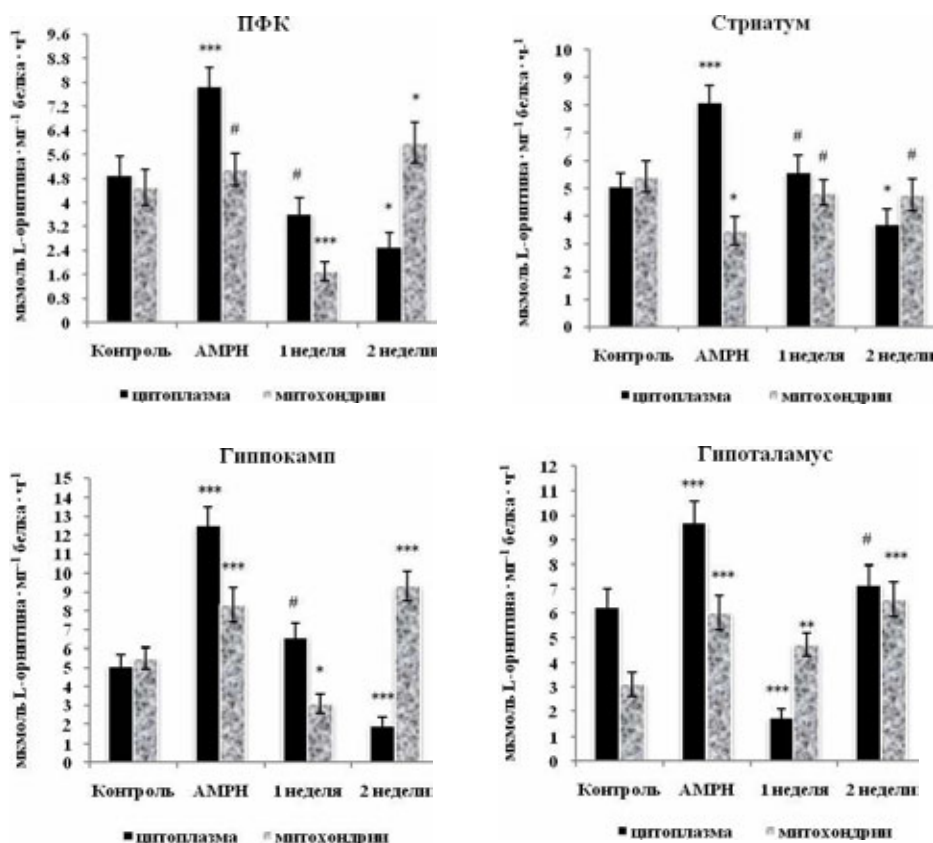


Рис. 1. Вреязависимые сдвиги субклеточной активности аргиназы в отделах кортиколимбической системы при АМРН-индуцированном БПР. Здесь и далее результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=12$, достоверность (p) различий по сравнению с контролем – обозначениями: # $p > 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

В первой экспериментальной группе животные изучались сразу по окончании приема дексамфетамина. При этом наблюдалось возрастание активности АРГ1 примерно в 1.6 раза в ПФК, стриатуме и гипоталамусе и вдвое в гиппокампе по сравнению с контролем (рис. 1). Активность АРГ2 также повышалась в 2.1 и 1.9 раза в гиппокампе и гипоталамусе, без достоверных изменений в ПФК и со снижением в 1.5 раза в стриатуме. В результате происходит сдвиг в соотношении активностей АРГ1:АРГ2 с превалированием АРГ1, тогда как в норме активность изоферментов

аргиназы была равномерно распределена в ПФК, стриатуме и гиппокампе, за исключением гипоталамуса, в котором активность АРГ1 вдвое выше, чем АРГ2. Изучение отсроченных эффектов дексамфетамина показало, что через неделю после прекращения его приема происходит снижение активности АРГ1 до контрольных значений в ПФК, стриатуме и гиппокампе, тогда как в гипоталамусе она падала в 3.6 раза ниже нормы. Активность АРГ2 также снижалась, в результате чего АМРН-индуцированное доминирование АРГ1 сохранялось в ПФК и гиппокампе, в то время как в стриатуме активность АРГ2 и АРГ1, а также их баланс нормализовались. В гипоталамусе несмотря на уменьшение активности АРГ2, она была выше нормы и в 2.8 раза превышала активность АРГ1. Через 2 недели постамфетаминowego периода в гипоталамусе эти различия нивелируются, не проявляются они и в стриатуме, тогда как в ПФК и гиппокампе активность АРГ2 возрастала выше нормы и превышала таковую АРГ1 в 2.4 и 4.8 раза соответственно.

Таким образом, под влиянием дексамфетамина в регионах кортико-лимбической системы происходит переориентирование интрацеллюлярных путей катаболизма аргинина в сторону преобладания активности АРГ1 в цитоплазме, которое метаболически нацелено на синтез глутамата или пролина. Известно, что глутамат вовлечен в механизмы привыкания к психостимуляторам амфетаминowego ряда [20]. Недавно выяснилось, что глутамат участвует в нейротрансмиссии, обеспечивающей амфетамин-индуцированные долговременные нейрональные изменения и амфетамин-ассоциированную память [14]. В то же время отсроченные эффекты дексамфетамина сопровождались времязависимым доминированием АРГ2 в исследуемых участках мозга, при этом в митохондриях будет осуществляться преимущественный синтез путресцина, из которого образуются полиамины, вовлеченные в патофизиологию БПР [13, 39]. Сам путресцин подавляет перекисное окисление липидов и, будучи предшественником ГАМК, оказывает антидепрессантные эффекты [46]. Отметим, что аргиназа лимитирует содержание аргинина, а введение последнего оказывает нейропротекторное действие при церебральном ишемическом инсульте, препятствуя развитию отека мозга, который наиболее выражен в кортексе и стриатуме, и подавляет *in vivo* глутамат-индуцированную нейрональную активность в вентро-медиальном гипоталамусе [22].

Взаимодействие между нервной и иммунной системой является физиологическим базисом для психосоматической медицины. Нервная система участвует в регуляции и контроле иммунных функций, а продуцируемые при иммунном ответе цитокины, пептиды и другие факторы в свою очередь являются важнейшими сигналами для нервной системы [40]. В связи с этим влияние дексамфетамина на пути метаболизма аргинина было изучено в лейкоцитах крови (рис. 2). В лейкоцитах интактных крыс активность АРГ1 была в 1.4 раза выше, чем АРГ2, что указывает на

специфику метаболизирования аргинина в них. Обработка дексамфетамином вызывала в лейкоцитах стимулирование изоформ аргиназы, активность которых возрастала примерно в равной степени в 1.6 раза по сравнению с контролем, а в период отмены препарата – смещение баланса активностей в сторону АРГ2 и, возможно, соответствующих биохимических пертурбаций (см. выше). Особый интерес представляет то, что сдвиги активности изоформ аргиназы в лейкоцитах крови были сходные с детектируемыми в отделах головного мозга. Вероятно, это обусловлено системными механизмами, которые включаются в ответ на долговременную обработку дексамфетамином.

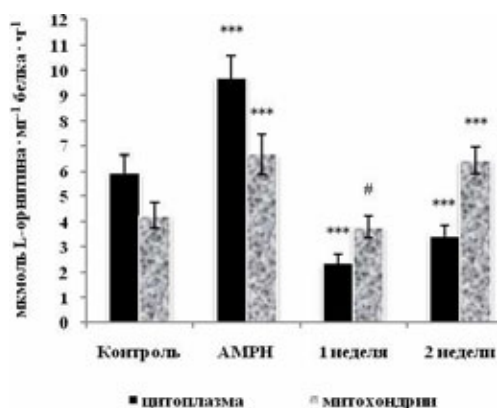


Рис. 2. Вреязависимые сдвиги субклеточной активности аргиназы лейкоцитов крови при AMPH-индуцированном БПР

Амфетамин-индуцированный выброс катехоламинов может вызывать изменения в фенотипе активированных макрофагов, которые содержат рецепторы для катехоламинов и в широком смысле классифицируются как про- и противовоспалительные фенотипы, M1 и M2 соответственно [30]. Известно, что в присутствии липополисахарида (ЛПС), структурного компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий, перитонеальные макрофаги мышей приобретают фенотип M1, но одновременное присутствие ЛПС и адреналина либо норадреналина снижает экспрессию маркеров M1 и способствует выраженному проявлению M2 фенотипа, для которого характерен высокий уровень АРГ1 и интерлейкина-10 [18]. Кроме того, адреналин усиливает фагоцитоз макрофагов и стимулирует *in vitro* Th-2 клеточный ответ, активирующий M2, когда продуцируется ряд цитокинов, в том числе IL-4, IL-10, усиливающих выработку аргиназы и подавляющих экспрессию NOS, а при доминирующем Th-1 ответе вырабатываются цитокины IFN- γ , IL-1 β , IL-6, TNF- α , индуцирующие NOS [26].

В органах и тканях млекопитающих и человека функционируют основные изоформы NOS: нейрональная, участвующая в механизмах нейротрансмиссии и разных сигнальных путях, эндотелиальная, регулирую-

шая сосудистый тон, кровоток и тканевую перфузию, и индуцибельная (iNOS), эффекторная молекула врожденной иммунной системы [8, 38]. Недавно открыта митохондриальная NOS (mtNOS), которая обратимо ингибирует цитохром оксидазу, функционально связана с комплексом I митохондриальной дыхательной цепи, при инактивировании которого оказывает проокислительное действие [31]. NO участвует в ретроградной сигнализации глутаматергических, а в гиппокампе и ГАМКергических синапсов, в которых локализована нейрональная NOS, потенцирует их в физиологических концентрациях [41]. Сверхэкспрессия высокопроизводительной iNOS, способной длительное время продуцировать NO, лежит в основе нейротоксических эффектов амфетамина, продемонстрированных на линии клеток микроглии крыс [43]. Психостимуляторы амфетамин нового ряда индуцируют гиперпродукцию активных форм азота и кислорода, что может приводить к нарушению гематоэнцефалического барьера (в этом участвует эндотелиальная NOS) и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [24, 35].

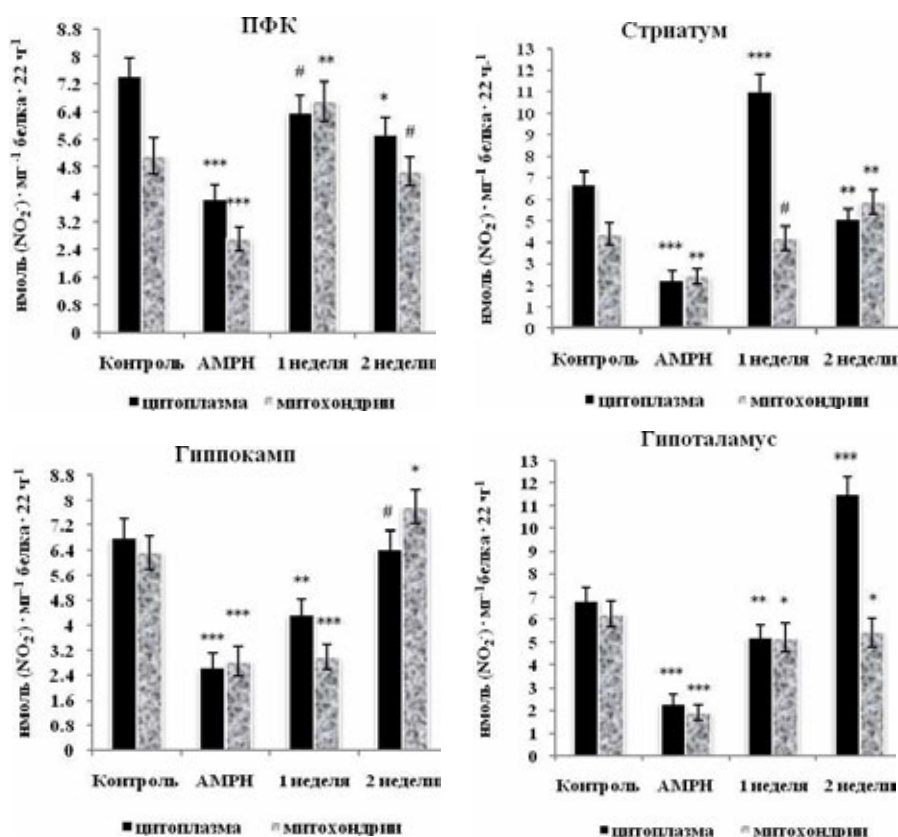


Рис. 3. Вреязависимые сдвиги субклеточной активности NO синтазы в отделах кортиколимбической системы при AMPH-индуцированном БПР

Нами было изучено влияние дексамфетамина на совокупную активность изоформ NOS, которые представлены в цитоплазме и митохондриях как нервной ткани, так и лейкоцитов. Как видно из рис. 3, в первой опытной группе происходило снижение цитоплазматической продукции NO в 1.9, 2.9, 2.6 и 3 раза, а митохондриальной – в 1.9, 1.8, 2.2 и 3.3 раза в ПФК, стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе соответственно, по сравнению с контрольными значениями. В постамфетаминный период наблюдалась тенденция к нормализации активности NOS в субклеточных фракциях всех исследуемых отделов мозга.

Примечательно, что AMPH вызывал также снижение общей активности NOS в 2.2 и 2.4 раза в цитоплазме и митохондриях лейкоцитов, соответственно по сравнению с контролем (рис. 4). В течение первых двух недель после отмены препарата происходило возрастание субклеточной NOS-зависимой продукции NO лейкоцитами, и наибольшее активирование наблюдалось спустя неделю после отмены амфетамина. Однако и через две недели постамфетаминного периода активность фермента в цитоплазме лейкоцитов оставалась в 1.7 раза ниже контрольных значений, тогда как в митохондриях практически нормализовалась.

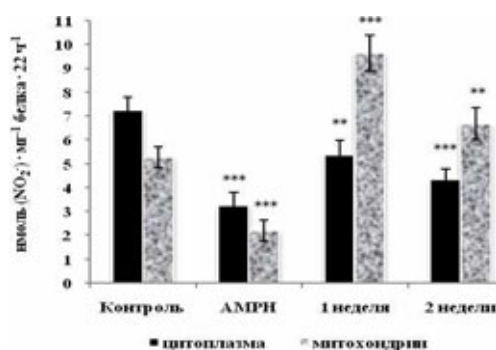


Рис. 4. Вреязависимые сдвиги субклеточной активности NO синтазы лейкоцитов крови при AMPH-индуцированном БПР

Активирование изоформ аргиназы может вносить свой вклад во внутриклеточное ингибирование NO-синтазы как в отделах кортиколимбической системы, так и в лейкоцитах крови [38]. Как известно, реципрокная регуляция NOS и аргиназы контролирует пул аргинина во всех органах и тканях, в которых они конкурируют за общий субстрат, и их взаимовлияние играет роль в процессах нейро- и иммунорегуляции [21, 34]. При этом аргиназа не только конкурирует с NOS за общий субстрат, но и, снижая уровень аргинина, влияет на ее активность, поскольку L-аргинин стабилизирует структуру всех изоформ NOS [8]. При расщеплении аргинина аргиназой образуются орнитин и мочевины, которая подавляет самосборку мономеров NOS в активный димер в макрофагах [27]. Не

исключено, что первый интермедиат реакции NOS, N^G-гидрокси-L-аргинин, вносит свой вклад в отсроченное снижение активности аргиназы, поскольку является ее мощным ингибитором [11].

Таким образом, впервые на животной модели БПР показано, что прием возрастающих субтоксических доз дексамфетамина стимулирует в цитоплазме и митохондриях изоформы аргиназы в регионах кортиколимбической системы мозга и лейкоцитах крови, с одновременным снижением в них общей активности NOS. Изоформы аргиназы могут вносить свой вклад во внутриклеточное ингибирование NOS, влияя на механизмы БПР. Смещение баланса активностей изоформ аргиназы с доминированием ARG1 может направлять катаболизм аргинина в сторону преимущественного синтеза глутамата или пролина в цитоплазме, а также включать механизмы формирования противовоспалительного фенотипа макрофагов. Альтернативное воздействие наблюдается спустя одну или две недели после отмены дексамфетамина, когда имеет место превалирование ARG2 в регионах мозга и лейкоцитах, которое метаболически нацелено на превращение орнитина в путресцин и далее в полиамины, повышение концентрации которых оказывает психотропное действие [39]. Исследование роли изоформ аргиназы в патофизиологии БПР открывает перспективу их использования в качестве терапевтической мишени.

Поступила 22.09.16

**Նյութափոխանակության առանձնահատկությունները
կեղևալիմբիական համակարգում և արյան մեջ
դեքսամֆետամինով մակածված երկրներ
խանգարման ժամանակ:
Արգինինի փոխակերպման այլընտրանքային ուղիները
(Հաղորդում 1)**

**Հ.Ա. Մովսեսյան, Ն.Խ. Ալյուջյան, Ն.Հ. Մովսեսյան,
Մ.Ռ. Հովհաննիսյան, Ա.Մ. Հակոբյան, Գ.Գ. Մինասյան,
Հ.Ֆ. Խաչատրյան, Գ.Ա. Գևորգյան**

Երկրներ խանգարման մոդելի օգտագործմամբ առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ դեքսամֆետամինի աճող ոչ տոքսիկ դեղաքանակները խթանում են արգինազի իզոմերների ակտիվությունը և միաժամանակ նվազեցնում ազոտի օքսիդի սինթազի ընդհանուր ակտիվությունը ուղեղի կեղևալիմբիական հատվածների և արյան լեյկոցիտների բջջապլազմայում և միտոքոնդրիումներում: Արգինազի և ազոտի օքսիդի սինթազի ներբջջային ակտիվությունների տեղաշարժերը իրենց

լուման են ներդնում երկբևեո խանգարման պաթոֆիզիոլոգիայում և նոր հեռանկարներ բացում դրանք՝ որպես թերապևտիկ թիրախներ օգտագործելու համար:

**Specificity of metabolic pathways in the corticolimbic system and blood in dexamphetamine-induced bipolar disorder.
Alternative pathways of the arginine conversion
(Report 1)**

**H.A. Movsesyan, N.Kh. Alchujyan, N.H. Movsesyan,
M.R. Hovhannisyan, A.M. Hakobyan, G.G. Minasyan,
H.F. Khachatryan, G.A. Kevorkian**

Using the model of bipolar disorder (BD) we have shown for the first time that administration of escalating nontoxic doses of dexamphetamine may stimulate the arginase isoforms with a simultaneous decrease in the nitric oxide synthase (NOS) activity in the cytoplasm and mitochondria of the blood leukocytes and the brain corticolimbic regions. The shift in the intracellular balance of the arginase and NOS activities might be contributed to the BD pathophysiology that opens new prospects for their use as therapeutic targets.

Литература

1. *Авагян О.Х.* Особенности субклеточного метаболизма и влияние бактериальной терапии при асцитной карциноме Эрлиха: креатин. Сообщение 2. Мед. наука Армении НАН РА, 2013, т. LIII, N 2, с. 34–44.
2. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991.
3. *Геворкян Г.А., Акопян А.М., Мовсесян О.А., Агабабова А.А.* Микробиота кишечника крыс под воздействием амфетамина. Докл. НАН РА, 2016, т. 116 (4), с. 22–26.
4. *Дижее Г.П., Ещенко Н.Д., Дижее А.А., Красовская И.Е.* Введение в технику биохимического эксперимента. СПб., 2003.
5. *Проскуряков С.Я., Коноплянников А.Г., Скворцов В.Г., Мандругин А.А., Федосеев В.М.* Структура и активность ингибиторов NO-синтаз, специфичных к L-аргининсвязывающему центру. Биохимия, 2005, т. 70 (1), с. 14–32.
6. *Сосунов А.А.* Оксид азота как межклеточный посредник. Сорос. Образ. Журн., 2000, 10, с. 105–110.
7. *Фрик Г., Прейснер З.С., Иенсен Г.Л., Бурмейстер Ю.* В кн.: Иммунологические методы (под ред. Х. Фримеля), М., 1979.
8. *Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G.* Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem. J., 2001, v. 357, p. 593–615.
9. *Augustsson H., Meyerson B.* Exploration and risk assessment: a comparative study of male house mice (*Mus musculus*) and two laboratory strains. Physiol. Behav., 2004, v. 81, 4, p. 685–698.

10. Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? *Epilepsia*, 2012, v. 53 (Suppl 7), p. 26–33.
11. Boucher J.L., Moali C., Tenu J.P. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *Cell Mol. Life Sci.*, 1999, v. 55, 8-9, p. 1015–1028.
12. Bustamante J., Czerniczyniec A., Lores-Arnaiz S. Brain nitric oxide synthases and mitochondrial function. *Front. Biosci.*, 2007, 12, p. 1034–1040.
13. Cederbaum S.D., Yu H., Grody W.W., Kern R.M., Yoo P. Arginases I and II: do their functions overlap? *Mol. Genet. Metab.*, 2004, v. 81 (Suppl 1), p. S38–S44.
14. Costa G., Morelli M., Simola N. Involvement of Glutamate NMDA Receptors in the Acute, Long-Term, and Conditioned Effects of Amphetamine on Rat 50kHz Ultrasonic Vocalizations. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015, v. 18, 11, p. 507–519.
15. Einat H., Shaldubina A., Bersudsky Y., Belmaker R.H. Prospects for the Development of Animal Models for the Study of Bipolar Disorder. In: *Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications*. 2nd ed.(edited by J.C. Soares, A.H. Young), Informa Healthcare USA, Inc. New York, London, 2007, p. 1–420.
16. Frey B.N., Valvassori S.S., Réus G.Z., Martins M.R., Petronilho F.C. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2006, v. 31, 5, p. 326–332.
17. Gagnon C., Leblond F.A., Filep J.G. Peroxynitrite production by human neutrophils, monocytes, lymphocytes challenged by lipopolysaccharide. *FEBS Lett.*, 1998, v. 431, 1, 107–110.
18. Grailer J.J., Haggadone M.D., Sarma J.V., Zetoune F.S., Ward P.A. Induction of M2 regulatory macrophages through the β 2-adrenergic receptor with protection during endotoxemia and acute lung injury. *J. Innate Immun.*, 2014, v. 6, 5, p. 607–618.
19. Iyamu E.W., Asakura T., Woods G.W. A colorimetric microplate assay method for high throughput analysis of arginase activity in vitro. *Anal. Biochem.*, 2008, v. 383, 2, p. 332–334.
20. Kalivas P.W. Cocaine and amphetamine-like psychostimulants: neurocircuitry and glutamate neuroplasticity. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2007, v. 9, p. 389–397.
21. Kittel-Schneider S., Reuß M., Meyer A., Weber H., Gessner A. Multi-level biomarker analysis of nitric oxide synthase isoforms in bipolar disorder and adult ADHD. *J. Psychopharmacol.*, 2015, v. 29, 1, p. 31–38.
22. Kondoh T., Kameishi M., Mallick H.N., Ono T., Torii K. Lysine and arginine reduce the effects of cerebral ischemic insults and inhibit glutamate-induced neuronal activity in rats. *Front. Integr. Neurosci.*, 2010, v. 4, p. 18–23.
23. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, v. 193, p. 265–275.
24. Martins T., Burgoyne T., Kenny B.-A., Hudson N., Futter C. E. Methamphetamine-induced nitric oxide promotes vesicular transport in blood–brain barrier endothelial cells. *Neuropharmacol.*, 2013, v. 65, p. 74–82.
25. Merikangas K.R., Jin R., He J.P., Kessler R.C. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2011, v. 68, p. 241–251.
26. Modolell M., Corraliza I.M., Link F. et al. Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages by TH1 and TH2 cytokines. *Eur. J. Immunol.*, 1995, v. 25, 4, p. 1101–1104.
27. Moeslinger T., Friedl R., Volf I. et al. Urea induces macrophages proliferation by inhibition of inducible nitric oxide synthesis. *Kidney Int.*, 1999, v. 56, 2, p. 581–588.
28. Morris S.M.Jr. Arginases and arginine deficiency syndromes. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2012, v. 15, 1, p. 64–70.
29. Movsesyan H.A., Alchujyan N.Kh., Aghababova A.A. et al. Effects of d-amphetamine on the regional activity of arginase isoforms in the rat corticolimbic brain. *Proceedings YSU*, 2016, 3, p. 39–46.

30. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Rev. Immunol.*, 2011, v. 11, 11, p. 723–737.
31. Parihar M.S., Parihar A., Villamena F.A. *et al.* Inactivation of mitochondrial respiratory chain complex I leads of mitochondrial nitric oxide synthase to become pro-oxidative. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, v. 367 (4), p. 761–767.
32. Paulson P.E., Camp D.M., Robinson T.E. Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 1991, v. 103, 4, p. 480–492.
33. Philippu A. Nitric Oxide: A Universal Modulator of Brain Function. *Curr. Med. Chem.*, 2016, Jun 27. [Epub ahead of print]
34. Popovic P.J., Zeh III H.J., Ochoa J.B. Arginine and immunity. *J. Nutr.*, 2007, v. 137, p. 1681S–1686S.
35. Quinton M.S., Yamamoto B.K. Causes and consequences of methamphetamine and MDMA toxicity. *AAPS J.*, 2006, v. 8, p. E337–E347.
36. Robinson T.E., Camp D.M. Long-lasting effects of escalating doses of d-amphetamine on brain monoamines, amphetamine-induced stereotyped behavior and spontaneous nocturnal locomotion. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1987, v. 26, 4, p. 821–827.
37. Schmidt H.H.H.W., Kelm M. Determination of nitrite and nitrate by the Griess reaction. In: Feelisch M., Stamler J.S., eds. *Methods in Nitric Oxide Research*. Wiley, Chichester; 1996, p. 491–497.
38. Stolarek R., Kula P., Kurmanowska Z., Novak D. Effect of various agonists on nitric oxide generation by human polymorphonuclear leucocytes. *Int. Clin. Lab. Res.*, 1998, v. 28, 2, p. 104–109.
39. Svinarev V.I., Syatkin S.P., Frolov V.A. *et al.* The role of polyamines in etiopathogenesis of schizophrenia. Springer Wien New York. *Amino Acids*, 2007, v. 33, p. 431.
40. Swiergiel A.H., Leskov I.L., Dunn A.J. Effects of chronic and acute stressors and CRF on depression-like behavior in mice. *Behav. Brain Res.*, 2008, v. 186, 1, p. 32–40.
41. Szabadits E., Cserep C., Ludanyi A. *et al.* Hippocampal GABAergic synapses possess the molecular machinery for retrograde nitric oxide signaling. *J. Neurosci.*, 2007, v. 27, p. 8101–8111.
42. Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D. L-Arginine. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2002, v. 56, 9, p. 439–445.
43. Tocharus J., Chongthammakun S., Govitrapong P. Melatonin inhibits amphetamine-induced nitric oxide synthase mRNA overexpression in microglial cell lines. *Neurosci. Lett.*, 2008, v. 439, 2, p. 134–137.
44. Wegener G., Volke V., Harvey B.H., Rosenberg R. Local, but not systemic, administration of serotonergic antidepressants decreases hippocampal nitric oxide synthase activity. *Brain Res.*, 2003, v. 959, p. 128–134.
45. Wu G., Morris S.M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem. J.*, 1998, v. 336, p. 1–17.
46. Zomkowski A.D., Santos A.R., Rodrigues A.L. Putrescine produces antidepressant-like effects in the forced swimming test and in the tail suspension test in mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2006, v. 30, p. 1419–1425.

УДК 616.858:612.83 + 578.69

**Нейродегенерация спинного мозга
в экспериментальной модели болезни Паркинсона,
индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-
тетрагидропиридином**

В. А. Княрян

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

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, МФТП, нейротоксин, спинной мозг

Согласно современным представлениям, патологические процессы, характерные для болезни Паркинсона (БП), развиваются не только в головном, но и в спинном мозге. Однако, ввиду отсутствия прямых нейропатологических показателей, механизмы нейродегенерации спинного мозга долгое время не изучались. Экспериментальные модели БП, в основном, разрабатывались для изучения nigrostriatной системы. Модель, индуцируемая 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (МФТП), является наиболее распространенной и эффективной с точки зрения изучения механизмов нейродегенерации дофаминергических нейронов nigrostriatума, а также тестирования антипаркинсонических препаратов [5, 20, 21]. МФТП является мощным паркинсоническим нейротоксином *par excellence*. Его токсичность обусловлена тем, что активные ионы 1-метил-4-фенилпиридина (МФП⁺), образующиеся *in vivo* из протоксина МФТП, избирательно действуют на дофаминергические нейроны черной субстанции среднего мозга (substantia nigra pars compacta, SNpc), вызывая в них характерные для идиопатической формы БП биохимические и гистопатологические изменения, ведущие к нейродегенерации и гибели этих нейронов. Нашими исследованиями впервые была продемонстрирована возможность изучения нейродегенеративных сдвигов в спинном мозге в экспериментальной модели МФТП-индуцированной БП.

Экспериментальная модель МФТП-индуцированной БП

МФТП является промежуточным продуктом химического синтеза аналога меперидина, обладающего сильным обезболивающим действием [32]. МФТП также был идентифицирован как сильный нейротоксин, вызывающий симптомы паркинсонизма у потребителей наркотиков [8],

что позволило использовать его для создания животной модели БП [15, 16, 18]. У приматов, грызунов [3, 4, 9] и других млекопитающих [10, 28, 31] МФТП может вызвать синдром паркинсонизма, схожий с идиопатической формой БП [17]. МФТП избирательно воздействует на дофаминергические нейроны черной субстанции (A8 и A9 клетки), вызывая в них митохондриальную дисфункцию и оксидативный стресс, ведущие к апоптозу клеток [6, 16, 19].

Токсикокинетика протоксина МФТП – сложный многоступенчатый процесс [5]. Будучи липофильным соединением, МФТП проходит через гематоэнцефалический барьер в мозг и под действием моноаминоксидазы типа Б (МАО-Б) окисляется в нейротоксичный активный МФП⁺; эта реакция, главным образом, происходит в серотонинергических нейронах и астроглиальных клетках мозга [2, 29]. Затем ионы МФП⁺, связываясь с астроглиальными переносчиками моноаминов, высвобождаются во внеклеточное пространство, конкурентно связываются с транспортерами дофамина, транспортируются в дофаминергические нейроны черной субстанции и аккумулируются внутри митохондрий [12]. МФП⁺ обладает способностью подавлять активность комплекса I (НАД·Н₂-дегидрогеназа-убихинон-оксиодоредуктаза) в митохондриальной дыхательной цепи, вызывая оксидативный стресс – генерацию свободных радикалов, высвобождение кальция из митохондрий, активирование вредоносных реакций (окисление ДНК, РНК, углеводов, протеинов, инактивацию ключевых ферментов и др.), что ведет к разрушению клеток [15, 22].

Механизм токсичности МФТП в спинном мозге

Как уже отмечалось, экспериментальная модель МФТП-индуцированной БП применяется главным образом для изучения нигростриатной системы и некоторых отделов головного мозга [11]. Имеются данные о повреждающем действии МФТП и на структуры спинного мозга. Однако патологические процессы в спинном мозге с использованием этой модели не изучались, ввиду отсутствия доказательства прямого нейротоксического воздействия МФТП на спинной мозг. Является ли спинной мозг прямой мишенью для нейротоксина, каковы ключевые сигнальные механизмы, ведущие к повреждению и гибели клеток спинного мозга? Ответы на эти вопросы были получены в ходе фундаментальных исследований, проведенных нами в Медицинском университете Южной Каролины в лаборатории под руководством Banik N.L. Существенной частью этих исследований, по праву, можно считать демонстрацию механизма превращения МФТП в активный нейротоксичный МФП⁺ в спинном мозге мышей линии C57BL/6N. Именно эта линия отличается повышенной степенью чувствительности к нейротоксину. Это, в свою очередь, явилось научным обоснованием для изучения патологических изменений в спинном мозге *in*

in vivo на экспериментальной модели МФТП-индуцированной БП [13, 23, 27]. Применяв метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, впервые было показано, что после введения МФТП мышам линии C57BL/6N МФТП⁺ обнаруживается не только в стриатуме, но и в спинном мозге [23]. Энзиматическое превращение МФТП в МФП⁺ в спинном мозге так же, как и в головном, катализируется MAO-B, активность которой в условиях *in vivo* и *in vitro* подавляется ее специфическим ингибитором, L-депренилом. Наличие в препаратах спинного мозга положительной иммунореактивности (ИМР) на MAO-B и дофаминовый транспортер (ДАТ), а также высокоаффинный захват ³H-MPP⁺ указывали на то, что спинной мозг является экстранигральной мишенью для нейротоксина МФТП [23]. Несмотря на то, что уровень образующегося МФП⁺ в спинном мозге в 3 раза ниже, чем в головном мозге (стриатум), этого количества было достаточно, чтобы вызвать гистопатологические изменения в спинном мозге мышей линии C57BL/6N.

Показатели нейродегенерации спинного мозга

Для изучения спинного мозга в экспериментальной модели БП мышам линии C57BL/6N вводили МФТП (25 мг/кг, в/б) в течение 5 последовательных дней; животных декапитировали на 7-й день после последней инъекции МФТП [11, 27]. Контрольной группе мышей вводили физиологический раствор. Наличие признаков нейродегенерации оценивали по результатам двойного иммунофлуоресцентного окрашивания срезов (толщина 5 мкм) спинного мозга с использованием антител к маркеру нейрональных ядер и нейронов – NeuN (*anti-neuronal nuclei*) в сочетании с TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) recombinant-mediated dUTP Nick End Labeling) – маркером фрагментации ДНК и гибели клеток по описанному методу [24, 27]. Участки колокализации положительной (+) ИМР на маркеры, отмеченные как TUNEL⁺ и NeuN⁺, указывали на поврежденные нейроны в спинном мозге. Аксональную дегенерацию и активацию нейроглии определяли по результатам иммунофлуоресцентного окрашивания срезов с использованием антител к маркерам дефосфорилированного белка нейрофиламента – deNFP (*anti-dephosphorylated neuronal neurofilament protein*) и глиального фибриллярного кислого белка астроцитов – GFAP (*anti-glia fibrillary acidic protein*). В качестве вторичных использовали IgG антитела, конъюгированные с флуоресцентными красителями FITC или Texas Red, флуоресцирующие зеленым или красным светом соответственно. Исследование препаратов под иммунофлуоресцентным микроскопом показало, что МФТП вызывает нейродегенерацию в спинном мозге C57BL/6N мышей [23, 27]. На представленных микроснимках видно, что в контроле высвечиваются NeuN⁺ (зеленый) интактные ядра маленьких сенсорных нейронов дорсального рога и отно-

сительно крупные ядра мотонейронов вентрального рога, при отсутствии ИМР на TUNEL (рисунок, А). В спинном мозге МФТП-инъецированных мышей отчетливо высвечиваются нейроны с ИМР на TUNEL⁺ (красный). Здесь же участки колокализации ИМР на TUNEL⁺ и NeuN⁺ (желтый) указывают на повреждение нейронов дорсального и вентрального рога спинного мозга, вызванное действием нейротоксина. Исследование аксонов, составляющих белое вещество спинного мозга, показало достаточно высокий уровень ИМР на deNFP⁺ у МФТП-инъецированных мышей, что свидетельствует о дефосфорилировании белка нейрофиламента и развитии аксональной дегенерации под действием нейротоксина, тогда как в контроле эти показатели отсутствуют (рисунок, Б). Немаловажным следствием действия МФТП является активация нейровоспалительных процессов в спинном мозге; при этом отмечается повышение ИМР на фактор астроглиоза GFAP⁺ (рисунок, В), микроглиоза (Iba-1, Ionized calcium-binding adapter molecule 1) и инфильтратов макрофагов (ED2, macrophage-associated antigen) [27]. В дополнение, проведенный нами Western blot анализ белковых препаратов, полученных из тканей спинного мозга, показал, что МФТП вызывает повышение уровня медиаторов воспалительных реакций – циклооксигеназы-2 (Cox-2), каспазы-1, индуцибельной NO синтазы (NOS2) [27]. Было также показано, что ключевым механизмом нейротоксического действия МФТП в спинном мозге является Ca²⁺-зависимая активация внутриклеточных протеаз кальпаина и каспазы-3; в результате происходит протеолитическое расщепление их субстратов, белков цитоскелета [27].

Биохимические и гистопатологические изменения, вызванные МФТП в спинном мозге C57BL/6N мышей, во многом схожи с описанными ранее явлениями нейродегенерации в спинном мозге крыс линии Lewis в экспериментальной модели ротенон-индуцированной БП [1, 24]. Эти результаты указывают на то, что, помимо дофаминергических нейронов нигростриатума, нейроны и, в частности, мотонейроны спинного мозга также являются избирательными мишенями для паркинсонических токсинов МФТП и ротенона. Это подтвердилось нашими экспериментами *in vitro*, которые показали, что введение указанных нейротоксинов в культуру дифференцированных VSC 4.1 (ventral spinal cells) мотонейронов спинного мозга вызывает апоптоз этих клеток [25]. Оба вещества оказывают токсический эффект и в культуре дифференцированных SH-SY5Y клеток нейробластомы [14]. Стереологические подсчеты, проведенные другой группой авторов, показали, что под действием МФТП в спинном мозге мышей теряется более 30% мотонейронов, а в оставшихся поврежденных нейронах обнаруживаются агрегаты α -синуклеина [30].

Нейродегенеративные процессы в спинном мозге подтверждаются нашими результатами, полученными при изучении *postmortem* образцов шейного и грудного отделов спинного мозга лиц с диагнозом БП [26].

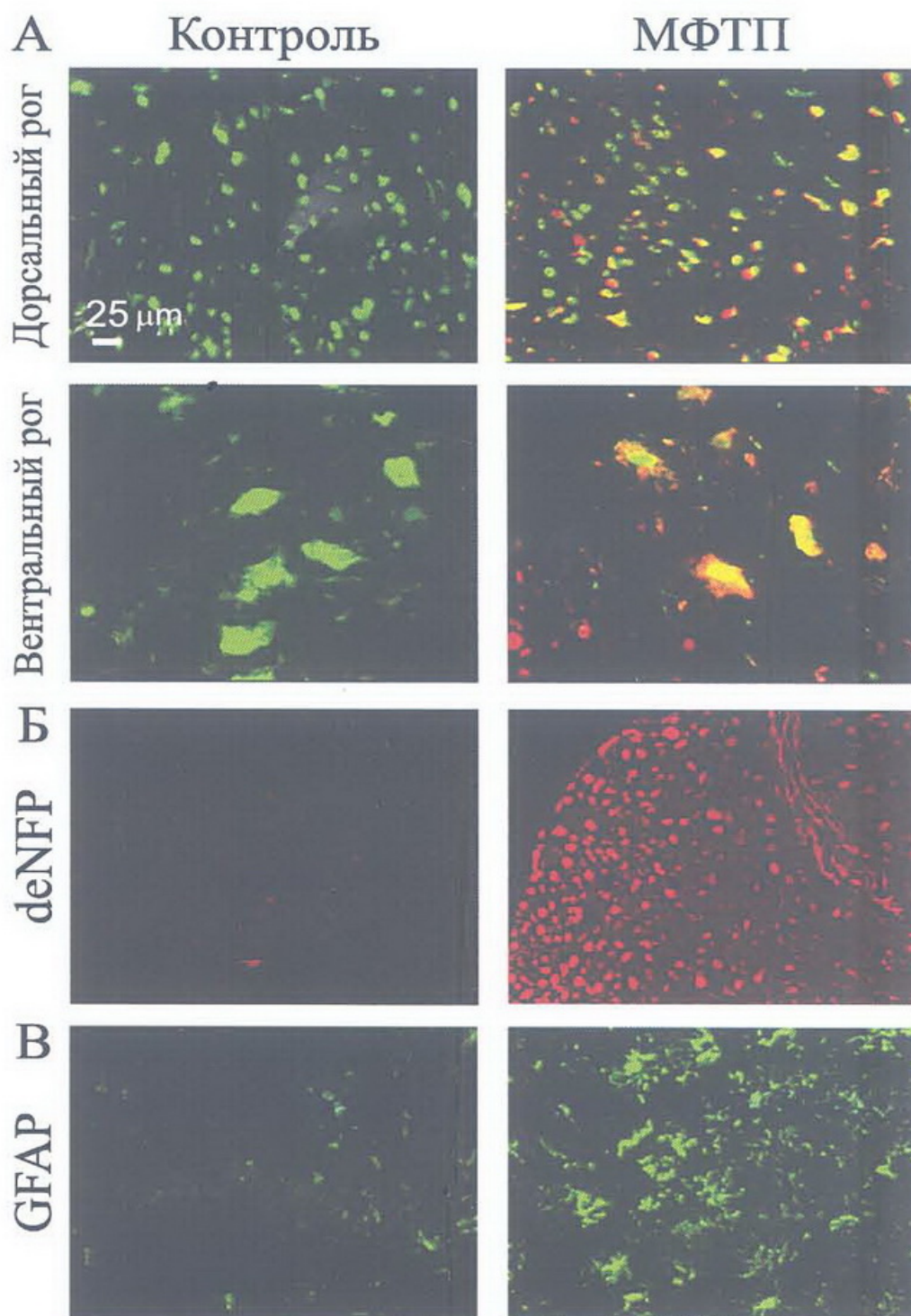


Рисунок. Иммунофлуоресцентные микроснимки (200х) срезов спинного мозга контрольных и МФТП-инъектированных C57BL/6N мышей [27]:

А – колокализация TUNEL⁺ и NeuN⁺ (желтый) при дегенерации нейронов;

Б – ИМР на deNFP⁺ (красный) при дегенерации аксонов;

В – ИМР на GFAP⁺ (зеленый) при астроглиозе у МФТП-мышей;

в контроле эти показатели отсутствуют

Иммунореактивные участки с колокализацией TUNEL⁺-NeuN⁺ и TUNEL⁺-ChAT⁺ указывали на пораженные болезнью нейроны дорсального рога и мотонейроны вентрального рога соответственно. Наличие ИМР на deNFP⁺ в области белого вещества и выраженное уменьшение уровня белка нейрофиламентов (NF-L) указывали на процессы аксональной дегенерации. Активация медиаторов нейровоспаления в спинном мозге при БП подтвердилась повышенной ИМР на GFAP⁺ (астроглиоз), Iba-1⁺ (микроглиоз), CD3⁺ (инфильтрация Т клеток), а также ростом экспрессии Cox-2 [26]. Эти результаты согласуются с данными патологоанатомических исследований Del Tredici and Braak [7], также обнаруживших нейродегенеративные изменения в спинном мозге лиц с БП.

Из вышеизложенного следует, что при МФТП-индуцированной БП процессы нейродегенерации затрагивают не только головной, но и спинной мозг. Нами впервые было продемонстрировано, что в спинном мозге C57BL/6N мышей действует механизм метаболического превращения МФТП в активный нейротоксин МФП⁺, который разрушительно действует на спинной мозг. Дегенерация охватывает нейроны и мотонейроны серого вещества, а также аксоны белого вещества. В отсутствие нейропротекторов, бесконтрольная активация внутриклеточных сигнальных реакций под действием нейротоксина может привести к нарушению морфофункциональной целостности нейронов и их разрушению. В связи с этим выявленные нами ключевые механизмы, лежащие в основе процессов нейродегенерации спинного мозга, могут рассматриваться в качестве мишеней нейропротекторных средств для защиты нейронов как нигростриатной системы головного мозга, так и спинного мозга.

Поступила 19.10.16

Ողնուղեղի նեյրոդեգեներացիան 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինով առաջացրած փորձարարական Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ

Վ. Հ. Քնարյան

Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) զարգացման արդի պատկերացման համաձայն ողնուղեղը նույնպես ներգրավվում է պաթոլոգիական պրոցեսների մեջ: Սակայն, ուղղակի ցուցանիշների բացակայության պատճառով, ողնուղեղի նեյրոդեգեներացիայի մեխանիզմները համեմատաբար քիչ են ուսումնասիրվել: Բացի այդ, մշակված փորձարարական մոդելները կիրառվել են հիմնականում գլխուղեղի սև մարմնի (*substantia nigra pars compacta*) և գոլավոր մարմնի (*striatum*) ուսումնասիրության համար: Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ 1-

մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդին (ՄՖՏՊ) նեյրոտոքսիկ առաջացրած ՊՀ-ի փորձարարական մոդելը կարելի է արդյունավետ կիրառել նաև ողնուղեղի ուսումնասիրության նպատակով: C57BL/6N զծային մկներին ՄՖՏՊ ներարկելուց հետո առաջացած ՄՖՊ⁺ ակտիվ նեյրոտոքսինը կործանարար է ազդում ողնուղեղի նեյրոնների վրա: Նեյրոդեգեներացիայի երևույթները դիտվում են ողնուղեղի առջևի և հետին եղջուրների նեյրոններում և մոտոնեյրոններում: Ողնուղեղի հյուսվածքներում ակտիվանում են նեյրոբոքոքային պրոցեսները, որոնք արտահայտվում են աստրոգլիոզի, միկրոգլիոզի և մակրոֆագերի ինֆիլտրացիայի ձևով, զգալիորեն ավելանում է բոքոքային գործոնների էքսպրեսիան: Վնասվում են նաև ողնուղեղի սպիտակ նյութի բաղկացուցիչ աքսոնները: Այս տվյալները վկայում են, որ ՄՖՏՊ-ով առաջացրած փորձարարական ՊՀ-ի ժամանակ նեյրոդեգեներացիայի պրոցեսները ընթանում են թե գլխուղեղում, և թե ողնուղեղում: Այս պրոցեսների հանգուցային մեխանիզմները կարող են լրացուցիչ թիրախներ հանդիսանալ գլխուղեղի և ողնուղեղի նեյրոնները դեգեներացիայից պաշտպանող նյարդապաշտպանիչ դեղամիջոցների համար:

Spinal cord neurodegeneration in experimental Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

V.H. Knaryan

According to the current concept, spinal cord is also involved in the pathophysiology of Parkinson's disease (PD). Unlike the brain, the mechanisms of spinal cord neurodegeneration have been less investigated, as there were not been enough direct indications for that. Besides, the existing experimental models have been explored mainly for studying nigrostriatal pathway in the brain (*substantia nigra pars compacta, striatum*). Our investigations for the first time have demonstrated that the experimental model of PD induced by a neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) can also be used in spinal cord studies. The MPTP neurotoxicity is mediated via *in vivo* generated metabolite – active neurotoxic MPP⁺ ions, which selectively affect nigrostriatal dopaminergic neurons, inducing neurodegeneration. It has been shown that after administration in C57BL/6N mice MPTP is converted into MPP⁺ in the spinal cord as well, harmfully affecting spinal neurons. Neurodegenerative alterations have been observed in dorsal neurons and ventral motoneurons. Generated in the spinal cord, MPP⁺ induce a cascade of damaging mechanisms there, including activation of neuroinflammatory reactions such as astrogliosis,

microgliosis and infiltration of macrophages (increased immunoreactivity of GFAP, Iba-1, ED-2, respectively), as well as enhanced expression of inflammatory mediators (Cox-2, caspase-1, NOS2). There was discernible axonal degeneration in the white matter, detected by deNFP immunoreactivity.

Thus, in MPTP-induced experimental PD in C57BL/6N mice neurodegenerative processes occur both in the brain and spinal cord. The key mechanisms of these processes can be additional targets for neuroprotective agents, with protective ability for the brain and spinal cord neurons.

Литература

1. *Кнарян В.А.* Влияние ротенона на нейрональные клетки спинного мозга при экспериментальном паркинсонизме у крыс линии Lewis. Мед. наука Армении НАН РА, 2010, т. L., 2, с. 51-61.
2. *Brooks W.J., Jarvis M.F., Wagner G.C.* Astrocytes as a primary locus for the conversion MPTP into MPP⁺. J. Neural. Transm., 1989, 76(1), p. 1-12.
3. *Burns R.S., Chiueh C.C., Markey S.P. et al.* A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80, p. 4546-4550.
4. *Chiueh C.C., Markey S.P., Burns R.S. et al.* Neurochemical and behavioral effects of systemic and intranigral administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the rat. Eur. J. Pharmacol., 1984, 100, p. 189-194.
5. *Dauer W., Przedborski S.* Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron, 2003, 39, p. 889-909.
6. *Davis G.C., Williams A.C., Markey S.P. et al.* Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. Psychiatry Res., 1979, 1, p. 249-254.
7. *Del Tredici K., Braak H.* Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. Acta Neuropathol., 2012, 124, p. 643-664.
8. *Fahn S.* Book Review - The Case of the Frozen Addicts: How the Solution of an Extraordinary Medical Mystery Spawned a Revolution in the Understanding and Treatment of Parkinson's Disease. The New England Journal of Medicine, 1996, 335, 26, p. 2002-2003.
9. *Hallman H., Olson L., Jonsson G.* Neurotoxicity of the meperidine analogue 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine on brain catecholamine neurons in the mouse. Eur. J. Pharmacol., 1984, 97, p. 133-136.
10. *Hammock B.D., Beale A.M., Work T. et al.* A sheep model for MPTP induced Parkinson-like symptoms. Life Sci., 1989, 45, p. 1601-1608.
11. *Jackson-Lewis V., Przedborski S.* Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. Nat. Protoc., 2007, 2(1), p. 141-151.
12. *Javitch J.A., Snyder S.H.* Uptake of MPP⁺ by dopamine neurons explains selectivity of parkinsonism-inducing neurotoxin, MPTP. Eur. J. Pharmacol., 1984, 106(2), p. 455-456.
13. *Knaryan V.H., Samantaray S., Le Gal C., Ray S.K., Banik N.L.* Tracking extranigral degeneration in animal models of Parkinsonism: Quest for effective therapeutic strategies. J. Neurochem., 2011, 118, p. 326-338.
14. *Knaryan V.H., Samantaray S., Park S. et al.* SNJ-1945, a calpain inhibitor, protects SH-SY5Y cells against MPP⁺ and rotenone. J. Neurochem., 2014, 130(2), p. 280-290.
15. *Kopin I.J.* MPTP: an industrial chemical and contaminant of illicit narcotics stimulates a new era in research on Parkinson's disease. Environmental Health Perspectives, 1987, 75, p. 45-51.
16. *Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irwin I.* Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science, 1983, 219, p. 979-980.

17. Langston J.W., Irwin I. MPTP: current concepts and controversies. Clin. Neuropharmacol., 1986, 9, p. 485–507.
18. Markey S.P., Johannessen J.N., Chiueh C.C. et al. Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism. Nature, 1984, 311(5985), p. 464–467.
19. Mizuno Y., Ohta S., Tanaka M. et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1989, 163, p. 1450–1455.
20. Przedborski S., Jackson-Lewis V., Naini A. B. et al. The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a technical review of its utility and safety. J. Neurochem., 2001, 76, p. 1265–1274.
21. Przedborski S., Vila M. The 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2003, 991, p. 189–198.
22. Ramsay R.R., Singer T.P. Energy-dependent uptake of N-methyl-4-phenyl pyridinium, the neurotoxic metabolite of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, by mitochondria. J. Biol. Chem., 1986, 261, p. 7585–7587.
23. Samantaray S., Knaryan V.H., Butler J.T., Ray S.K., Banik N.L. Spinal cord degeneration in C57BL/6N mice following induction of experimental parkinsonism with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. J. Neurochem., 2008, 104, p.1309–1320.
24. Samantaray S., Knaryan V.H., Guyton M.K. et al. The parkinsonian neurotoxin rotenone activates calpain and caspase-3 leading to motoneuron degeneration in spinal cord of Lewis rats. Neuroscience, 2007, 146, p. 741–755.
25. Samantaray S., Knaryan V.H., Le Gal C., Ray S.K., Banik N.L. Calpain inhibition protected spinal cord motoneurons against 1-methyl-4-phenylpyridinium ion and rotenone. Neuroscience, 2011, 192, p. 263–274.
26. Samantaray S., Knaryan V.H., Shields D.C., Banik N.L. Critical role of calpain in spinal cord degeneration in Parkinson's disease. J. Neurochem., 2013, 127(6), p. 880–890.
27. Samantaray S., Knaryan V.H., Shields D.C., Cox A.A., Haque A., Banik N.L. Inhibition of calpain activation protects MPTP-induced nigral and spinal cord neurodegeneration, reduces inflammation, and improves gait dynamics in mice. Mol. Neurobiol., 2015, 52(2), p. 1054–1066.
28. Schneider J.S., Markham C.H. Neurotoxic effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the cat. Tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. Brain Res., 1986, 373, p. 258–267.
29. Shen R.S., Abell C.W., Gessner W., Brossi A. Serotonergic conversion of MPTP and dopaminergic accumulation of MPP+. FEBS Lett., 1985, 189(2), p. 225–230.
30. Vivacqua G., Biagioni F., Yu S. et al. Loss of spinal motor neurons and alteration of alpha-synuclein immunostaining in MPTP induced Parkinsonism in mice. J. Chem. Neuroanat., 2012, 44, p. 76–85.
31. Wilson J.S., Turner B.H., Morrow G.D., Hartman P.J. MPTP produces a mosaic-like pattern of terminal degeneration in the caudate nucleus of dog. Brain Res., 1987, 423, p. 329–332.
32. Ziering A., Berger L., Heinemann S.D., Lee J. Piperidine derivatives; 4-arylpiperidines. J. Org. Chem., 1947, 12, p. 894–903.

УДК 615.21:616.831-005+611.8.018.8+615.23

**Մեսեդինի ազդեցությունը տեղային պերմանենտ
կաթվածով մակաձված գլխուղեղի կառուցվածքային
փոփոխությունների վրա**

**Ա.Գ. Թանանյան¹, Մ.Գ. Բալասանյան¹, Ն.Գ. Խոստիկյան²,
Լ.Ս. Մարդանյան², Է.Լ. Երիցյան³**

¹Մ. Հերացու անվ. ԵՊՀ-ի ֆարմակոլոգիայի ամբիոն,

²ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական

մորֆոլոգիայի ամբիոն,

³ֆարմացիայի ամբիոն

0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. մեսեդին, կաթված, միջին ուղեղային զարկերակի
խցանում

Նյարդապաշտպան միջոցների փնտրտուքը՝ հաշվի առնելով ուղեղային կաթվածից գրանցվող նախ և առաջ մահացության բարձր մակարդակը և հատկապես դրա հետևանքով զարգացող անաշխատունակությունը, մեր օրերում շարունակում է մնալ կարևորագույն խնդիրներից մեկը [2,3,5,8]: Այս ուղղությամբ հետազոտվող և առաջ քաշվող միացություններից, ինչպես ցույց են տալիս գրականության մեջ նկարագրված տվյալները, բավական մեծ արդյունավետությամբ օժտված են հակահիպոքսանտային, թաղանթակայունացնող և մետաբոլիկ բարձր ակտիվություն ցուցաբերող նյութերը [12,13]: Դրանց նյարդապաշտպան ազդեցությունը ապացուցված է տարբեր մակարդակներով, և պարզաբանված է, որ սրանց մեծամասնությունը տարբեր մեխանիզմներով կանխում է իշեմիկ խանգարումների ժամանակ նկատվող ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական տեղաշարժերը և կանգնեցնում իշեմիկ օջախի տարածման գործընթացը՝ փոքրացնելով մեռուկացված օջախի ծավալը: Այսպես, ապացուցված է, որ հակահիպոքսանտներ վինպոցետինը, պիրացետամը, օքսիբրալը, որոնք ցուցաբերում են բարձր արդյունավետություն, միաժամանակ պաշտպանում են ուղեղային հյուսվածքը իշեմիկ տեղաշարժերին բնորոշ վնասումներից [11,15,16]: Վինպոցետինը դրսևորում է գլխուղեղի կեղևի բջիջները պաշտպանող ունակություն [9], վինպոցետինը և պիրա-

ցետամը հիպոքսիկ վնասումից հետո կանխում են ապոպտոզը, մեծացնում են աստրոցիտների պրոլիֆերացիան [10] և նպաստում հիպոկամպի բջիջների կենսունակության պահպանմանը [10,16]:

Հաշվի առնելով նշված ուսումնասիրությունները՝ մենք հետազոտել ենք մեսենյինի՝ ուղեղային հյուսվածքի իշեմիկ բնույթի կառուցվածքային փոփոխությունները կանխելու ունակությունը: Ա.Լ. Մնջոյանի անվան նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված բենզոգոդիօքսանի ածանցյալ մեսենյինը (2-(2-մեթիլամինո-4-թիազոլիլ)-1,4-բենզոգոդիօքսանի հիդրոքլորիդ) օժտված է արտահայտված հակահիպոքսանտային, α 2-ադրենոպաշարիչ և հակաազրեգանտային ազդեցություններով [6]: Ուսումնասիրվել է նաև մեսենյինի՝ ուղեղանոթային խանգարումները և դրանցով պայմանավորված՝ վարքագծային փոփոխությունները համուղղող ունակությունը [4]: Մեսենյինը բարելավում է ուղեղի արյան շրջանառությունը՝ վերջինիս խափանումների պայմաններում և ընկճում լոկալ իշեմիայով մակածված ընդհանուր շարժողական ակտիվության անկումը, վերացնում է տագնապի զարգացումը, ինչպես նաև կանխում հիշողության կորուստը և բարելավում է ուսուցման գործընթացները [18]:

Ներկայացվող ձևաչափական ուսումնասիրությունները իրականացվել են՝ նպատակ հետապնդելով հիմնավորելու նախկինում լոկալ իշեմիայի մոդելում ստացված մեսենյինի՝ վարքագծային, հիշողության և ուսուցման գործընթացները բարելավող և հակահիպոքսանտային հատկությունները:

Նյութն ու մեթոդները

Փորձերը կատարվել են 170-240գ քաշով 22 ոչ գծային սպիտակ արու առնետների վրա: Ուղեղի լոկալ կաթվածի մոդելավորումը իրականացվել է միջին ուղեղային զարկերակի ձախակողմյան կապումով (ՄՈԻԶԿ)՝ ըստ A.Tamura et al. և A.B. Топчян и соавт. մոդիֆիկացիայի [17,19]: Միջին ուղեղային զարկերակի ձախակողմյան կապումն իրականացվել է կենդանիների՝ 400 մգ/կգ դեղաչափով քլորալիդրատի ներորովայնային ներմուծմամբ առաջացած անզգայացման պայմաններում:

Գլխուղեղի հյուսվածքի մորֆոլոգիական հետազոտության իրականացման համար կենդանիները բաժանվել են 2 խմբի՝ I- ՄՈԻԶԿ-ով կենդանիներ, որոնք օրը 2 անգամ ստացել են ֆիզիոլոգիական լուծույթ (հսկիչ խումբ), և II- ՄՈԻԶԿ-ով կենդանիներ, որոնք օրը 2 անգամ

ներորովայնային ներմուծմամբ ստացել են 10 մգ/կգ դեղաչափով մեսեդին:

Գլխուղեղի հյուսվածքի մորֆոլոգիական հետազոտությունն իրականացվել է ՄՈՒԶԿ-ի 6-րդ և 12-րդ օրերը՝ ինչպես հսկիչ խմբի (6 կենդանի 6-րդ և 5 կենդանի 12-րդ օրը), այնպես էլ մեսեդին ստացող խմբի կենդանիների մոտ (6 կենդանի 6-րդ և 5 կենդանի 12-րդ օրը):

ՄՈՒԶԿ-ի 6-րդ և 12-րդ օրը կենդանիները ենթարկվել են գլխատման, որից հետո ամբողջական գլխուղեղը ֆիքսվել է 10%-անոց չեզոք ֆորմալինի լուծույթում: Միջին ուղեղային զարկերակով սնուցվող ուղեղային հյուսվածքից կատարվել են սագիտալ կտրվածքներ, որոնք լցունվել են պարաֆինով: Պարաֆինային բլոկներից պատրաստել են հյուսվածաբանական պրեպարատներ: Ուղեղային հյուսվածքի նյարդային և գլխալ բջիջների կառույցների հայտնաբերման համար հյուսվածաբանական պրեպարատները ներկվել են հեմատոքսիլին-էոզին ունիվերսալ և ալդեհիդ-ֆուքսին մեթոդներով:

Արդյունքներն ու դրանց վերլուծությունը

ՄՈՒԶԿ-ի 6-րդ օրը հսկիչ խմբի կենդանիների հյուսվածաբանական պրեպարատներում ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը դրսևորվել է փոքր զարկերակների լուսանցքի արտահայտված պարետիկ լայնանքով, միաժամանակ հայտնաբերվել են ուղեղային հյուսվածքի հատվածներ, որտեղ փոքր և միջին տրամաչափի զարկերակները, ինչպես նաև զարկերակիկները եղել են ստազի վիճակում: Հետազոտվող նյութի տարածուն հատվածներում երևան է եկել արտահայտված պերիվասկուլյար և պերիցելյուլար այտուց: Գլխուղեղի կեղևի բոլոր շերտերը դասավորված էին փոքր-ինչ քառոտիկ, և վեց շերտերի միջև դիտվել է սահմանների անհստակություն: Այս ֆոնի վրա ստազով կամ միկրոթրոմբներով անոթների շուրջ և հարակից հյուսվածքում դիտարկվել են միկրոնեկրոզներով օջախներ, նյարդային և գլխալ բջիջներից դատարկված հատվածներ և նեկրոբիոզի օջախներ: Հարկ է նշել, որ զուգահեռ մեռուկացման երևույթներին և նեյրոնների վակուոլային դիստրոֆիային, առանձին տեսադաշտերում հայտնաբերվել են հսկայական հիպերթրոմ կորիզներով և կորիզակներով բրզաձև տիպի բջիջների՝ նեյրոնների հիպերտրոֆիայի ենթարկված խմբեր: Հանդիպում են նաև թույլ ներկվող ցիտոպլազմայով կորիզագուրկ բջիջներ՝ բջիջներ-ստվերներ: Հսկիչ խմբի կենդանիների հյուսվածաբանական պրեպարատներում հայտնաբերվել են նաև գլխալ բջիջների՝ օլիգոդենդրոցիտների և աստրոցիտների պրոլիֆերացիայի հատվածներ: Պարավենտրիկուլյար և սուպրատալիկ կորիզների նեյ-

րոսեկրետոր բջիջները գտնվել են տարբեր ֆունկցիոնալ վիճակներում. այդ բջիջներում հիմնականում դիտարկվել են վակուոլային դիստրոֆիայի և նեկրոբիոզի երևույթներ, բջիջ-ստվերները հանդիպել են եզակի տեսադաշտերում: Հիպերտրոֆիայի ենթարկված և նորմալ նեյրոսեկրետոր բջիջների ցիտոպլազմայում ալդեհիդ-ֆուքսինով ներկման ժամանակ հայտնաբերվել են նեյրոսեկրետի մանր հատիկներ, որոնք դիստրոֆիայի ենթարկված բջիջներում բացակայել են: Ուշադրություն է գրավում միջին ուղեղային զարկերակի ավազանում նեյրոպիլի պատկերը, որը բնութագրվում է արտահայտված այտուցով, նյարդային բրգային ուղիների քառտիկությամբ: Միջբջջային նյութում որոշ տեղերում հայտնաբերվում են օջախային մանր և խոշոր արյունազեղումներ, որոնք կան նաև ուղեղի փափուկ թաղանթի տակ՝ ստազի վիճակում գտնվող անոթների մոտ (նկ.1): Այսպիսով, միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 6 օր հետո ձևավորվում է իշեմիային բնորոշ պատկեր: Արդյունքը համահունչ է գրականության մեջ նկարագրված տվյալներին, համաձայն որոնց՝ միջինուղեղային զարկերակի կապումից հետո իշեմիկ օջախի ձևավորումը, ըստ ՄՄՌ-ով ստացված պատկերի, արձանագրվում է հենց 6-րդ օրը [1,7,14]:

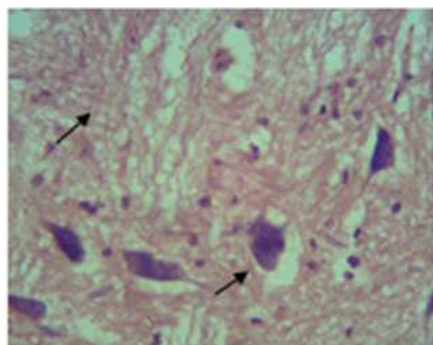
Իշեմիկ ժամանակահատվածի երկարաձգումը ցույց տվեց, որ ՄՌԻԶԿ-ից 12 օր անց՝ հսկիչ խմբի կենդանիների սագիտալ կտրվածքով հյուսվածաբանական պրեպարատներում ձախ միջին ուղեղային զարկերակի ավազանի ուղեղային հյուսվածքի վերոհիշյալ վնասումներին զուգահեռ, ինչպիսիք են դիստրոֆիան, նյարդային բջիջների կառույցների մեռուկացումը, մանր և խոշոր գլխալ բջիջների պրոլիֆերացիան, հայտնաբերվել են նաև գրանուլյար շերտի նեյրոնների ներբջջային վերականգնված հատվածներ, բջիջների, նրանց կորիզների և կորիզակների չափսերի մեծացում: Դիտարկվել են նաև հատվածներ, որտեղ էրիթրոցիտները մանր արյունազեղումների օջախներում եղել են քայքայման վիճակում՝ որոշ տեղերում հեմոսիդերինի հատիկների առկայությամբ: Ուշագրավ երևույթներ են դիտարկվել միկրոցրիկուլյատոր հունի անոթների շրջանում, հիպերտրոֆիայի ենթարկված բջիջների շուրջ հայտնաբերվել են նոր ստեղծված մազանոթներ, որոնք միմյանց միջև ստեղծում էին բերանակցումներ: Աջ միջինուղեղային զարկերակի ավազանում գլխուղեղի աջ կեսի կառուցվածքային տարրերի ուսումնասիրման շնորհիվ հայտնաբերվել են հատվածներ անոթների գերարյունությամբ, առանձին օջախների նեյրոնների հիպերտրոֆիայով, ուղեղային հյուսվածքի աննշան այտուցով: Պարավենտրիկուլյար և սուպրասպտիկ կորիզների նեյրոսեկրետոր բջիջներում նորմալից նշանակալի շեղումներ չեն դիտարկվել (նկ. 3):



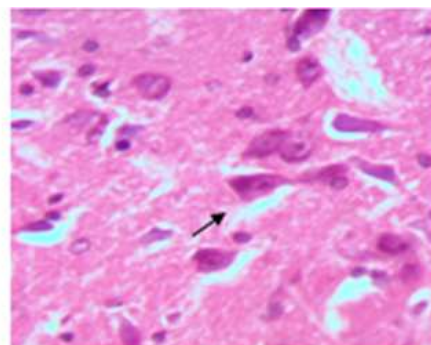
Նկ. 1. Հսկիչ խմբի առնետների ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը 6 օրը՝ պերիվասկուլյար և պերիցելուլար այտուց, դիստրոֆիայի վիճակում գտնվող գլխալ բջիջներ, ուղեղանյութի սպունգանման փոփոխություններ (ներկված հեմատոքսիլին-էոզինով, $\times 100$)



Նկ. 2. Մենեդին ստացած առնետների ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը 6 օրը՝ գլխալ բջիջների պրոլիֆերացիա, պերիցելուլար այտուց եզակի բջիջներում (ներկված ալդեհիդ ֆուքսինով ըստ Հոմորիի, $\times 100$)



Նկ. 3. Հսկիչ խմբի առնետների ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը 12 օրը՝ հիպերտրոֆիայի ենթարկված էլուստավոր նյարդային բջիջներ, ուղեղանյութի արտահայտված սպունգանման փոփոխություններ (ներկված հեմատոքսիլին էոզինով, $\times 400$)



Նկ. 4. Մենեդին ստացած առնետների ուղեղային հյուսվածքի մորֆոլոգիական պատկերը 12 օրը՝ բրգաձև բջիջների հիպերտրոֆիա էլուստների պահպանմամբ՝ շրջապատված մանր և խոշոր գլխալ բջիջներով, թույլ արտահայտված պերիցելուլար այտուց՝ միկրոկիստոզային օջախների առաջացմամբ (ներկված ալդեհիդ ֆուքսինով ըստ Հոմորիի, $\times 400$)

Փորձարարական խմբի կենդանիների շրջանում գլխուղեղի միջին ուղեղային զարկերակի ավազանի հյուսվածքի սագիտալ և ֆրոնտալ կտրվածքների զննումը ցույց տվեց, որ օրը 2 անգամ 10 մգ/կգ դեղաչափով մեսեդինի կիրառումից 6 օր անց նկատվում են միկրոնեկրոզի և նեկրոբիոզի օջախներ, նեյրոններից դատարկված դաշտի հատվածներ: Պերիվասկուլյար և պերիցելյուլար այտուցների հատվածները չափսերով նվազել են, նեյրոպիլի պատկերը ձգտել է նորմայի, վերել նյարդային ուղիները ավելի կարգավորված էին: Գլխուղեղի կեղևի գրանուլյար գոտու նյարդային բջիջներում դիտարկվել են վակուոլյար դիստրոֆիայի երևույթներ, իսկ նեկրոզի և նեկրոբիոզի օջախներում՝ մանրբջջային կազմափոխումներ և լիմֆոցիտալ բջջային ներսփռանքներ: Հայտնաբերվել են հիպերքրոմ կորիզներով հիպերտրոֆիայի ենթարկված բրգաձև բջիջներ՝ ամբողջ երկայնքով պահպանված աքսոններով, որոնց շուրջ՝ նաև կնճռոտ նեյրոններ կամ բջիջ-ստվերներ: Գլխալ բջիջները, օլիգոդենդրոցիտները, աստրոցիտները պրոլիֆերացվել են այն օջախներում, որտեղ դիտարկվել է միկրոցիրկուլյատոր տիպի անոթների գերարյունություն: Պարավենտրիկուլյար և սուպրաօպտիկ կորիզների նեյրոսեկրետոր բջիջները հիմնականում պահպանված էին, ալդեհիդ-ֆուքսինով ներկման ժամանակ նեյրոսեկրետոր գրանուլներ պարունակող ցիտոպլազմայում այդ կորիզների բազմաթիվ բջիջներից հատուկենտ բջիջներ էին կնճռոտված՝ ցիտոպլազմայի և կորիզի ջնջված սահմանով: Հյուսվածաբանական պրեպարատներում ուսումնասիրվել են նաև գլխուղեղի III և IV փորոքները ծածկող էպենդիմալ բջիջները, գլխուղեղի փորոքների անոթային ցանցը և սինուսոիդալ բջիջները: Երևան են եկել խցանված անոթներ, ստազի հատվածներ անոթներում, էպենդիմալ բջիջների պրոլիֆերացիա: Աջ միջին ուղեղային զարկերակի ավազանի ուղեղային հոսվածքի միկրոցիրկուլյատոր հունում դիտարկվել են գերարյունությամբ հատվածներ և հիպերտրոֆիայի ենթարկված բրգաձև բջիջներ (նկ. 2):

Փորձարարական կենդանիների շրջանում հետազոտվել է նաև աջ և ձախ միջին ուղեղային զարկերակների ավազանի ուղեղային հյուսվածքը ձախ միջին ուղեղային զարկերակի կապումից և միաժամանակ մեսեդինի 10 մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ 12 օր կիրառումից հետո: Պատրաստի սերիական հյուսվածաբանական պրեպարատներն ուսումնասիրվել են հեմատոքսիլին-էոզին և ալդեհիդ-ֆուքսին մեթոդով ներկման պայմաններում: Հյուսվածաբանական պրեպարատների սերիական սագիտալ և ֆրոնտալ հատույթներում հնարավորություն է ընձեռվել համեմատելու միջինուղեղային զարկերակի ավազանի վնասված կողմի ուղեղային հյուսվածքը և ուղեղային

հյուսվածքի հակառակ՝ առողջ, չվնասված մասի մորֆոլոգիական պատկերները: Առնետի ուղեղի միևնույն հյուսվածաբանական պրեպարատի սագիտալ և ֆրոնտալ հատույթներում հայտնաբերվել են ուղեղային հյուսվածքի բոլոր շերտերի, կեղևի, գորշ և սպիտակ նյութերի, ենթակեղևային հանգույցների և գլխուղեղի փորոքները ծածկող էպենդիմալ բջիջների փոփոխություններ: Պրեպարատներում գլխուղեղի կեղևի բոլոր 6 շերտերն ուսումնասիրվել են: Այդ շերտերի բջիջները բազմաձև են, հայտնաբերվում են բրգային, աստղաձև, իլիկաձև և հորիզոնական նեյրոններ: Մոլեկուլյար և արտաքին հատիկավոր շերտերում՝ իլիկաձև և փոքր աստղաձև նեյրոնների միջև, դիտարկվում են ջրգողային դիստրոֆիայի երևույթներ և կորիզի և բջջաթաղանթի ջնջված սահմաններով եզակի բջիջ-ստվերներ: Բրգաձև շերտում տարբեր մեծության նեյրոններն իրենց դենդրիտներով առանձին հատվածներում սինապտիկ կապ են ստեղծում բրգաձև շերտի միջանկյալ բջիջների դենդրիտների միջև: Հետազոտության այս ժամկետներում ձախ միջին ուղեղային զարկերակի ավազանում հայտնաբերվել են առանձին օջախներ, որտեղ բրգաձև բջիջները կառուցվածքով պահպանված են: Մանրադիտակով ուսումնասիրված այն տեսադաշտերը, որտեղ ի հայտ են եկել մեռուկի փոքր օջախներ, մանրբշտային փոփոխությամբ հատվածներ, այդտեղ և բրգաձև բջիջները կնճռոտված են՝ առաջացնելով բջիջ-ստվերներ: Միկրոցիրկուլյատոր մազանոթները ստազի վիճակում են՝ լուսանցքի որոշակի տեղերում հիալինային թրոմբների առաջացմամբ: Ներքին գրանուլյար գոտու կողմից յուրահատուկ մորֆոլոգիական փոփոխություններ չեն դիտարկվում: Գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի կեղևի հանգուցային գոտում հայտնաբերվում են մեծ բրգաձև բջիջներ (Բեցի բջիջներ)՝ ցիտոպլազմայում արտահայտված բազոֆիլիայով և բազմաթիվ դենդրիտներով, որոնք ապահովում են կեղևողնուղեղային և կեղև-կորիզային կապը: Գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի կեղևի վերջին գոտում դիտարկվում են տարատեսակ բջիջներ՝ իլիկաձև, խոշոր բրգաձև, և հատկապես՝ նեյրիտներ, որոնք ստեղծում են սպիտակ նյութի էֆերենտ ուղիները: Տվյալ սերիայի հետազոտության բոլոր դեպքերում հայտնաբերվում են գլխային նեցուկ հանդիսացող, մեկուսացնող և պաշտպանող բջիջներ: Երկու տիպի գլխալ բջիջներն էլ առավել հաճախ և խիտ հայտնաբերվում են նեկրոբիոզի օջախների շուրջ և մեռուկացված հյուսվածքի տեղում՝ հիպերտրոֆիայի ենթարկված պահպանած նեյրոնների առանձին հատվածների շուրջ: Գլխուղեղի վնասված հատվածի (ձախ միջին ուղեղային զարկերակի ավազան) մակրոցլիայի բջիջները, էպենդիմոգլիան, աստրոցիտները և օլիգոդենդրոցիտները տեղ-տեղ օջախային պրոլիֆերացիայի վիճակում են՝ հատկապես խիտ մազանոթային կոլատերալ ցանցի շուրջ: Գլխու-

ղեղի III և IV փորոքների խոռոչը ծածկող էպենդիմոցիտները տեղ-տեղ առաջացնում են խիտ պրոլիֆերացված հանգուցային պատկեր: Գլխուղեղի կեղևում պահպանված բրգաձև և այլ նեյրոնների շուրջ մակրոգլիալ բջիջների պրոլիֆերացիան ունի նեցուկային և պաշտպանիչ ֆունկցիա. այս տեսանկյունից նրանց պրոլիֆերացիան նպաստում է կաթվածից վնասված դիստրոֆիայի ենթարկված նեյրոնների վերականգնմանը: Ֆագոցիտար ակտիվությամբ օժտված միկրոգլիալ բջիջների պրոլիֆերացիան (գլիալ մակրոֆագեր) նպաստում է ուղեղային հյուսվածքի վնասված, մեռուկացված հատվածների ֆագոցիտոզին և միկրոգլիալ բջիջներից և բշտիկային մանր խոռոչներից բաղկացած հսկայական դաշտերի առաջացմանը: Նյարդաթելերի շրջանում դիտարկվում է աննշան այտուց, որտեղ հայտնաբերվում են գլիայի եզակի բջիջներ: Պարավենտրիկուլյար և սուպրաօպտիկ կորիզների նեյրոսեկրետոր բջիջները ֆունկցիոնալ ակտիվության տարբեր փուլերում են, որը հայտնաբերվում է հիպերտրոֆիայի ենթարկված բջիջներում նեյրոսեկրետի գրանուլների առկայությամբ՝ ըստ Հոմորիի ալդեհիդ-ֆուքսինով ներկման ժամանակ (նկ. 4):

Փաստորեն, մեսենդիմի կիրառումը մինչև 12 օր նպաստում է բավական արտահայտված պաշտպանական փոփոխությունների: Նշվածը հաստատվեց նաև՝ համեմատելով պարավենտրիկուլյար և սուպրաօպտիկ կորիզների բջիջների վիճակը և մորֆոլոգիական կառուցվածքը կոնտրալատերալ կողմի հետ: Պարզվեց, որ իշեմիայի ենթարկված և առողջ կիսագնդերի միջև առանձնահատուկ փոփոխություններ չեն նկատվել, ընդ որում՝ հակառակ կողմի ուղեղային հյուսվածքի համանման հատվածի մորֆոլոգիական պատկերը բացահայտում է, որ կոմպենստոր-վերականգնողական բնույթի երևույթներն աննշան են և արտահայտվում են անոթների գերաբյուրության, նեյրոնների հիպերտրոֆիայով, գլիալ բջիջների առանձին օջախների պրոլիֆերացիայով:

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները թույլ տվեցին պարզաբանել, որ մեսենդիմի լոկալ իշեմիայով պայմանավորված խանգարումները կանխելու հատկությունը պայմանավորված է նաև պրեպարատի նյարդային հյուսվածքի վնասումը վերացնելու ունակությամբ: Ինչպես ցույց տվեց ՄՌԻՉԿ-ով հարուցված իշեմիկ գոտու կտրվածքների մորֆոլոգիական գնումը, մեսենդիմը նպաստում է այդ շրջանի մազանոթային ցանցի մեծացմանը, նեյրոնների ներբջջային վերականգնմանը (հատկապես բրգաձև բջիջների), ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացված հատվածի բջիջների ֆագոցիտոզին, որն արտահայտվում է մանրբշտային խոռոչների առաջացմամբ:

Միաժամանակ նկատվում են նաև այտուցի փոքրացում, նեկրո-
րիզի և դիստրոֆիայի վիճակում գտնվող բջիջների քանակի քչացում:
Այս ամենը մատնանշում է, որ մեսեդինը կարող է հանդիսանալ պո-
տենցիալ միջոց ուղեղի իշեմիկ խանգարումների համուղղման համար:

Поступила 22.07.16

Влияние меседина на морфологические сдвиги тканей головного мозга в условиях локальной перманентной ишемии

**А. Г. Тананян, М. Г. Баласанян, Н. Г. Хостикиан,
Л. С. Марданын, Э. Л. Ерицян**

Изучена нейропротективная способность меседина при локально ишемических нарушениях мозга, вызванных окклюзией левой средней мозговой артерии (ОлСМА), у крыс. Результаты морфологического исследования срезов мозга показали, что в/б введение меседина в дозе 10 мг/кг в течение 6 и, особенно, 12 суток дважды в день предотвращает развитие характерных для ишемии сдвигов: стимулирует коллатеральную капиллярную сеть, способствует внутриклеточной регенерации нейроцитов и фагоцитозу некротизированных частей мозговой ткани с образованием мелкокистозных полостей, уменьшает отек мозговой ткани и число клеток в состоянии дистрофии и некробиоза, способствует сохранению нейронов. Вышесказанное указывает на то, что меседин является потенциальным соединением для создания средств коррекции ишемических нарушений мозга.

Influence of mesedin on brain tissue morphological changes in focal permanent ischemia

**A.G. Tananyan, M.G. Balasanyan, N.G. Khostikyan,
L.S. Mardanyan, E. L. Yeritsyan**

The neuroprotective effect of mesedin was investigated under the condition of focal ischemic disorders induced by middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats.

Morphological investigation of the rats' cerebral tissue have indicated that i.p. administration of mesedin in the dose of 10 mg/kg after 6 and especially 12 days (twice a day) of MCAO prevents development of morphological changes in different brain structures leading to neuronal surviving: stimulates collateral capillary network, promotes intracellular regeneration of neuronal cells and brain tissue necrotic parts phagocytosis, reduces brain edema and amount of dystrophic and necrobiosis cells. Thus, the obtained data indicate

that mesedin can serve as a source for development of compounds for brain ischemic disorders correction.

Գրականություն

1. *Баласанян М.Г.* Дис... докт. фарм. наук. Ереван, 2003.
2. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М., 2001.
3. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. М., 2006.
4. *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. 209-213.
5. *Топчян А.В.* Фармакологическая коррекция кровоснабжения и функционального состояния мозга при его локальном ишемическом поражении. Автореф.дис... докт. мед.наук. М., 1998.
6. *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.
7. *Asplund K.* Any progress on progressing stroke? *Cerebrovasc. Dis.*, 1992, Vol.2, p. 317-319.
8. *Dariusz Mozaffarian et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update; a report from the American Heart Association, 2016 Jan26;133(4):e38-60.
9. *Erdö S.L., Cai N.S., Wolff J.R., Kiss B.* Vinpocetin protects against excitotoxic cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, Oct23;187(3):551-3.
10. *Gabryel B., Adamek M., Pudęko A., Maęcki A., Trzeciak H.I.* Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. *Neurotoxicology*, 2002;23(1):19-31.
11. *Horváth S.* The use of vinpocetine in chronic disorders caused by cerebral hypoperfusion. *Orv Hetil*, 2001;142(8):383-9.
12. *Kontos H.A.* Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture. *Stroke*, 2001, Nov;32(11):2712-6.
13. *Onwuekwe I.O., Ezeala-Adikaibe B.* Ischemic Stroke and Neuroprotection. *Ann. Med. Health Sci. Res.*, 2012 Jul-Dec; 2(2):186-190.
14. *Pappata S., Fiorelli M., Rommel T. et al.* PET study of changes in local brain hemodynamics and oxygen metabolism after unilateral middle cerebral artery occlusion in baboons. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1993, Vol. 13. p. 416-424.
15. *Patyar S., Prakash A., Modi M., Medhi B.* Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacol. Rep.*, 2011;63(3):618-28.
16. *Solanki P., Prasad D., Muthuraju S.* Preventive effect of piracetam and vinpocetine on hypoxia-reoxygenation induced injury in primary hippocampal culture. *Food Chem. Toxicol.*, 2011;49(4):917-22.
17. *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.
18. *Tananyan A.G., Balasanyan M.G.* Prevention of focal ischemia induced memory deficit and anxiety by mesedin. *J. of the European College of Neuropsychopharmacology*, 2014;24(2):610.
19. *Topchian A.V., Mirzoian R.S., Balasanyan M.G.* Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 1996;59(5):62-4.

УДК 612.014+57.043

**Մեդրախոտի (*Stevia rebaudiana Bertoni*) շտկող
ազդեցությունը գլյուկոզի պարունակության և
կատալազի ակտիվության վրա իմոբիլիզացիոն սթրեսի
պայմաններում**

**Ծ.Բ. Ադամյան, Ս.Մ. Մինասյան, Հ.Մ. Կարապետյան,
Է.Ս. Գևորգյան, Ս.Լ. Ասատրյան**

*ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետի Տ. Մուշեղյանի անվ. մարդու և
կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն,
Կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոն
0025 Երևան, Ալեք Մանուկյան փ., 1
hkarapetyan@ysu.am*

Բանալի բառեր. իմոբիլիզացիոն սթրես, մեդրախոտ, կատալազ, գլյու-
կոզ, հիպերգլիկեմիա, հիպոգլիկեմիա

Օրգանիզմում ախտաբանական պրոցեսների զարգացման ռիսկի գործոններից է իմոբիլիզացիոն սթրեսը, որը հարմարողական գործընթացների խզման պատճառ կարող է հանդիսանալ: Այն որպես սթրես գործոն առաջացնում է կարգավորիչ մեխանիզմների լարվածություն, վեգետատիվ գործառույթների խանգարումներ, իջեցնում է օրգանիզմի ռեզերվային հնարավորությունները, ճնշում էներգիական պրոցեսները [1,2,6,12]: Սթրեսային գրգռիչների ազդեցության դեպքում օրգանիզմը ձգտում է էներգիայով ապահովել նյարդային հյուսվածքը, որի գործառույթը հիմնված է գլյուկոզի վրա: Տարաբնույթ սթրեսածին գործոնների ազդեցության դեպքում ճնշվում է ինսուլինի արտազատումը, նշանակալիորեն նվազում է գլյուկոզի մուտքը թիրախ բջիջներ, այն «պահվում է» արյան մեջ նյարդային հյուսվածքի կողմից օգտագործվելու համար: Միաժամանակ ուժեղանում են ճարպերի գերօքսիդային օքսիդացման պրոցեսները, ակտիվանում են ազատ ռադիկալային ռեակցիաները, որոնք բնականոն պայմաններում գտնվում են հակաօքսիդանտային համակարգի հսկողության ներքո: Ճարպերի գերօքսիդային օքսիդացման ուժեղացումը և օքսիդացման արգասիքների կուտակումը կարող է համակարգային ախտահարող ազդեցություն

ցուցաբերել բջիջների վրա, առաջացնել օրգանների և հյուսվածքների կառուցվածքային ու գործառնության խանգարումներ [3,7,11]: Սթրեսի դեպքում ճարպերի գերօքսիդային օքսիդացման ուժեղացումը և առաջացած ախտահարումները սահմանափակելու գործում կարևոր դեր ունեն օրգանների և հյուսվածքների հակաօքսիդանտային ֆերմենտները, որոնք ակտիվ ռադիկալներից ներբջջային պաշտպանության առաջին օղակն են [5,9,15,16]: Սթրեսային գործոնների ազդեցության դեպքում օրգանիզմն արագորեն մոբիլիզացնում է իր փոխհատուցողական, պաշտպանական մեխանիզմները, որպեսզի հակազդի ֆիզիոլոգիական հավասարակշռության խանգարմանը, սակայն երկարատև աղեցությունն առաջացնում է օրգան համակարգերի կազմաբանական և գործառնության խանգարումներ, պատճառ դառնում ախտաբանական գործընթացների զարգացմանը: Ուստի կարևորվում է նվազագույնի հասցնել սթրեսորների ազդեցության դեպքում առաջացած խանգարումները և կիրառել միջոցներ, որոնք կբարձրացնեն օրգանիզմի կայունությունը սթրես գործոնի հանդեպ և կնպաստեն առաջացած շարժերի կանխարգելմանը և շտկմանը:

Ներկայումս ինչպես համաշխարհային, այնպես էլ հայրենական ժողովրդական բժշկական պրակտիկայում՝ տարբեր հիվանդություններ կանխարգելելու և բուժման նպատակով օգտագործվում են դեղաբույսեր և դրանցից պատրաստված ֆիտոպատրաստուկները: Բույսերում պարունակվող կենսաբանորեն ակտիվ նյութերը նման են օրգանիզմի բնական մետաբոլիտներին, դրանցից շատերն անհրաժեշտ են օրգանիզմի բնականոն կենսագործունեության համար: Բուժական հատկություններով և ֆիզիոլոգիական ակտիվ բաղադրատարրերի կազմությամբ առանձնանում են ֆլավոնոիդներ և գլիկոզիդներ պարունակող դեղաբույսերը, որոնց թվին պատկանում է մեդրախոտը (*Stevia rebaudiana*): Գրականության տվյալների համաձայն մեդրախոտը պարունակում է բնական հակաօքսիդանտներ, բարձրացնում է օրգանիզմի կայունությունը արտաքին միջավայրի անբարենպաստ գործոնների նկատմամբ, մեծ չափաբաժիններով օգտագործումը չի բարձրացնում արյան շաքարի մակարդակը, օժտված է հակասթրեսային, մանրէակասեցնող ազդեցությամբ, նորմալացնում է ներզատիչ գեղձերի գործունեությունը շաքարային դիաբետի դեպքում ցուցաբերում է հիպոգլիկեմիկ ազդեցություն [4,8,10,13,14,17]: Մեր կողմից ուսումնասիրված գրականության մեջ չեն հանդիպել դինամիկ հետազոտություններ իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության պայմաններում արյան գլյուկոզի պարունակության և կատալազի ակտիվության փոփոխությունների բնույթի վերաբերյալ: Նկատի ունենալով հակաօքսիդանտային ֆերմենտային համակարգերի դերն ազատ ռադիկալային գործ-

ընթացների կարգավորման մեջ, մեր առջև խնդիր է դրվել ուսումնասիրել հակաօքսիդանտային ֆերմենտ կատալազի ակտիվության և արյան գլյուկոզի պարունակության փոփոխությունների բնույթը իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության դինամիկայում և պարզել մեղրախոտի հիպոգլիկեմիկ և հակաօքսիդանտային ազդեցությունը սթրես գործոնի հետ զուգակցելու դեպքում:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունները կատարվել են միևնույն սեռի, կշռի, սնման և խնամքի նույն պայմաններում գտնվող 10 ճագարի վրա երկու տարբերակով: Առաջին տարբերակում գլյուկոզի պարունակության և կատալազի ակտիվության փոփոխություններն ուսումնասիրվել են իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության դինամիկայում (ստուգիչ խումբ), երկրորդ տարբերակում՝ իմոբիլիզացիոն սթրեսի և մեղրախոտի համակցված ազդեցության պայմաններում (փորձնական խումբ): Կենդանիներին անշարժեցնելու նպատակով 30 օր, յուրաքանչյուր օր 6 ժամ մեջքի վրա ամուր ֆիքսել ենք փորձարարական սեղանի վրա: Երկրորդ տարբերակում հետազոտության ողջ ընթացքում կենդանիների սննդին ավելացվել է մեղրախոտի մանրացված չոր տերևներ 0.5գ/կգ կենդանու զանգվածին: Գլյուկոզի պարունակությունը որոշվել է *Кольтер – ТС* գլյուկոմետրով, կատալազի ակտիվությունը՝ մանգանոմետրիկ եղանակով: Գլյուկոզի պարունակությունը և կատալազի ակտիվությունը որոշվել են նորմայում, սթրեսի միանվագ ազդեցությունից անմիջապես հետո, ապա յուրաքանչյուր 5 օրը մեկ 30 օրվա ընթացքում: Հետազոտության 10-րդ, 20-րդ և 30-րդ օրերին կատալազի ակտիվությունը որոշվել է նաև լյարդում և երիկամներում:

Ստացված տվյալները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման «*BIOSTAT*» համակարգչային ծրագրով: Հավաստիությունը որոշվել է ըստ Ստյուդենտի *t* չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտության տվյալների վերլուծությունից պարզվել է, որ իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության դինամիկայում արյան գլյուկոզի պարունակության և կատալազի ակտիվության փոփոխությունների ուղղվածությունը կախված է եղել սթրեսի ազդեցության տևողությունից: Սթրեսի միանվագ (6-ժամյա) ազդեցությունից անմիջապես հետո ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ դիտվել է հիպերգլիկեմիա՝ գլյուկոզի պարունակությունը նորմայի համեմատությամբ ավելացել է 34%-ով

(աղ. 1): Սթրեսի հինգանգամյա ազդեցությունից հետո գլյուկոզի պարունակության աճը շարունակվել է և կազմել 138% ($p<0,001$): Հետազոտության 10-15 օրերին գլյուկոզի պարունակությունը նախորդ օրերի համեմատությամբ իջել է, սակայն ելակետի համեմատ գտնվել է բարձր մակարդակի վրա՝ 132% ($p<0,001$) և 121% ($p<0,01$) համապատասխանաբար: Իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության տևողության մեծացմանը զուգընթաց դիտվել է գլյուկոզի պարունակության աստիճանական իջեցում՝ 20-րդ օրը նորմայի համեմատությամբ իջել է 5%-ով, 25-րդ օրը՝ 17%-ով ($p<0,02$), 30-րդ օրը՝ 20%-ով ($p<0,001$): Այսպիսով իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության սկզբնական շրջանում դիտվել է հիպերգլիկեմիա, իսկ տևական ազդեցության դեպքում՝ հիպոգլիկեմիա:

Աղյուսակ 1

Մեղրախոտի ազդեցությունը ճագարի արյան գլյուկոզի պարունակության վրա իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության դինամիկայում (մմոլ/լ)

Հետազոտվող խումբ	Նորմա	Հետազոտության օրեր						
		6 ժամ հետո	5	10	15	20	25	30
Ստուգիչ խումբ	5,6±0,39 ($p<0,001$)	7,54±0,25 ($p<0,001$)	7,74±0,57 ($p<0,001$)	7,41±0,55 ($p<0,001$)	6,82±0,33 ($p<0,01$)	5,32±0,30 ($p<0,1$)	4,67±0,30 ($p<0,02$)	4,5±0,28 ($p<0,01$)
Փորձնական խումբ	6,0 ±0,54	6,6 ±0,24 ($p<0,1$)	6,14 ±0,35 ($p<0,1$)	6,56 ±0,25 ($p<0,02$)	6,36±0,35 ($p<0,1$)	6,05 ±0,54 ($p<0,1$)	5,72 ±0,36 ($p<0,1$)	5,66±0,26 ($p<0,1$)

Ցանկացած բնույթի սթրեսածին գործոնների ազդեցության թողարկիչ մեխանիզմը նյարդային կառույցներն են, որոնք կարգավորում են օրգանիզմի հարմարողական գործունեությունը: Որոշիչ դերը պատկանում է ենթատեսաթումբ – մակուղեղ-մակերիկամային համակարգին, որի ակտիվացման դեպքում արտազատվող հարմարման հորմոնները գլյուկոկորտիկոիդներ և կատեխոլամիններ, իրականացնում են հյուսվածքների էներգիական ապահովումը: Գլյուկոզի պարունակության բարձր մակարդակը սթրեսի միանգամյա ազդեցությունից անմիջապես հետո և 5, 10, 15 օրերին սթրես-ռեակցիայի հետևանք է ի պատասխան իմոբիլիզացիայի, որն առաջացնում է էներգիական նյութերի, ինչպես նաև լյարդում և մկաններում պահեստավորված գլիկոգենի ինտենսիվ ճեղքում՝ պայմանավորված վեգետատիվ նյարդային համակարգի ակտիվությամբ և սթրես իրականացնող հորմոնների արտազատմամբ (գլյուկոկորտիկոիդներ, կատեխոլամիններ, սոմատոտրոպին, թիրեոիդ հորմոններ): Հնարավոր է նաև թիրախ բջիջների ինսուլինառեզիստենտության բարձրացում: Գլյուկոկորտիկոիդները և

կատելիտլամինները լյարդում խթանում են գլյուկոնեոգենեզը և գլիկոգենոլիզը, թուլացնում ինսուլինի ազդեցությունը ինսուլինկախյալ օրգանների և հյուսվածքների կողմից գլյուկոզի յուրացման վրա, ինչը նպաստում է հիպերգլիկեմիային: Քանի որ գլյուկոկորտիկոիդների պարունակության ավելացման դեպքում էներգիայի հիմնական աղբյուրը դառնում են ճարպաթթուները ի հաշիվ ճարպերի մոբիլիզացման, ուստի գլյուկոզի որոշ քանակ չի օգտագործվում էներգիական նպատակներով, մնում է արյան մեջ, ինչը ևս նպաստում է հիպերգլիկեմիային: Իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության սկզբնական շրջանում գլյուկոզի պարունակության ավելացումը օրգանիզմի փոխհատուցողական հարմարողական մեխանիզմների մոբիլիզացման հետևանք է և օրինաչափ երևույթ, քանի որ սթրեսային իրավիճակներում գլյուկոզի նկատմամբ պահանջը կտրուկ աճում է: Իմոբիլիզացիոն սթրեսի երկարատև ազդեցությունն առաջացնում է հիպոգլիկեմիա: Ըստ երևույթին՝ 20 օրյա իմոբիլիզացիայի դեպքում գլյուկոզն ինտենսիվորեն օգտագործվում է ուղեղի և մկանների կողմից որպես էներգիայի աղբյուր: Հնարավոր է նաև ինսուլինի սինթեզի և արտադատման ուժեղացում, թիրախ բջիջների թաղանթի թափանցելիության բարձրացում գլյուկոզի հանդեպ, ինչպես նաև գլյուկոկորտիկոիդների արտադատման և գլյուկոնեոգենեզի ճնշում: Օրգանիզմը հարմարվում է սթրեսի ազդեցությանը:

Նկատի ունենալով, որ մեղրախոտի տերևներում պարունակվող գլիկոզիդներն ապահովում են արյան գլյուկոզի բնականոն մակարդակը, փորձնական խմբի կենդանիներին մինչև սթրեսի ենթարկելը սննդի հետ տրվել է մեղրախոտի մանրացված տերևներ: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ մեղրախոտով կերակրելու դեպքում իմոբիլիզացիոն սթրեսը արյան գլյուկոզի պարունակության էական փոփոխություններ չի առաջացրել: Միայն հետազոտությունների 10-րդ օրը գլյուկոզի պարունակությունը ելակետի համեմատությամբ ավելացել է 9%-ով ($p < 0,02$), իսկ մնացած օրերին գտնվել է ֆիզիոլոգիական նորմայի տատանումների սահմաններում: Մեղրախոտի տերևներում պարունակվող ֆարմակոթերապևտիկ հատկություններով օժտված նյութերի ազդեցության հիմքում ընկած է բջիջների էներգիական փոխանակության օպտիմալացումը՝ օրգանիզմի ֆերմենտային համակարգերի աշխատանքի հաշվին հյուսվածքային շնչառությունը կարգավորելու համար:

Հայտնի է, որ յուրաքանչյուր ակնթարթ օրգանիզմում տեղի են ունենում բազմաթիվ կենսաքիմիական պրոցեսներ, որոնք ուղղված են բջիջների կենսագործունեության ապահովմանը: Սթրեսորների ազդեցության դեպքում ճնշվում է ֆերմենտների ակտիվությունը, արդյուն-

քում առաջանում է փոխանակային գործընթացների խանգարում: Այդ դեպքում ԱԵՖ-ի հիմնական աղբյուրը բջիջների կենսագործունեությունն ապահովելու համար հանդիսանում է գլիկոլիզը, որի արդյունքում ուժեղանում է բջիջների կոդմից գլյուկոզի յուրացումը և վերջինս երկար ժամանակ չի կարող ապահովել այդ պահանջը: Մեղրախոտում պարունակվող դիտերպենային գլիկոզիդներն օրգանիզմում լուծվում են, ներծծվում, թափանցում բջջաթաղանթով և առավել մեծ խտությամբ ներգատական գեղձերի բջիջներ: Արդյունքում լավանում է բջիջների սնուցումը և արագանում է նյութափոխանակության գործընթացների նորմալացումը: Ստացված տվյալները հիմք են տալիս ենթադրել, որ մեղրախոտում պարունակվող գլիկոզիդները, օլիգոսախարիդները փոխհատուցում են օրգանիզմի էներգետիկական պահանջը, խթանում ենթաստամքսային գեղձի β բջիջների կոդմից ինսուլինի արտազատումը և վերականգնում թիրախ բջիջների ինսուլինազգայնությունը, արդյունքում գլյուկոզի պարունակությունը էական փոփոխություններ չի կրում: Հարկ է նշել, որ մեղրախոտի տերևներում պարունակվող ցինկը, քրոմը, մանգանը A, B, E և D վիտամինները անմիջական ազդեցություն են ցուցաբերում ինսուլինի բնականոն սինթեզում, իսկ պոլիոլը նորմալացնում է գլյուկոզի մակարդակը: Խ.Հ. Նահապետյանի և համահեղինակների տվյալների համաձայն շաքարային դիաբետով տառապող հիվանդների բուժման համալիրում Հայաստանում հիդրոպոնիկ ճանապարհով աճեցված մեղրախոտի ընդգրկումը հանգեցնում է արյան գլյուկոզի պարունակության առավել արդյունավետ իջեցմանը՝ ընդհուպ մինչև նորմալ ցուցանիշների սահմանը [10]:

Հայտնի է, որ սթրեսային ախտահարումները կանխելու գործում կարևոր նշանակություն ունեն հակաօքսիդանտային ֆերմենտների ակտիվության շարժերը, որոնց թվին պատկանում է կատալազը: Ադյուսակ 2-ում ներկայացված են սննդի հետ մեղրախոտ ստացած կենդանիների արյան մեջ, լյարդում և երիկամներում կատալազի ակտիվության փոփոխությունները իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության դինամիկայում: Ստացված տվյալների վերլուծությունից պարզվել է, որ ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության վաղ շրջանում կատալազի ակտիվությունը բարձրացել է: Այսպես, սթրեսի ազդեցությունից 6 ժամ հետո կատալազի ակտիվությունը նորմայի համեմատությամբ ավելացել է 21%-ով ($p<0,01$), իսկ 5-օրյա ազդեցությունից հետո 10%-ով ($p<0,05$): Լյարդում և երիկամներում սթրեսի ազդեցության 10- և 20-րդ օրերին նույնպես դիտվել է կատալազի ակտիվության բարձրացում՝ 7 ($p<0,05$), 13 ($p<0,010$) և 6% ($p<0,05$); 10%-ով ($p<0,01$), համապատասխանաբար:

Կատալազի ակտիվության բարձրացում տարբեր բնույթի սթրեսորների ազդեցության վաղ փուլերում նշվել է այլ հեղինակների կողմից [5,9,15]:

Սթրեսի ազդեցության տևողության մեծացմանը զուգընթաց կատալազի ակտիվությունը աստիճանաբար նվազել է: Հետազոտության 15-րդ օրը նորմայի համեմատությամբ իջել է 11%-ով ($p<0,05$), 20-րդ օրը՝ 16%-ով ($p<0,01$), 25-րդ օրը՝ 20%-ով ($p<0,001$), 30-րդ օրը՝ 22%-ով ($p<0,001$): Հետազոտությունների 30-րդ օրը կատալազի ակտիվությունը լյարդում նվազել է 8%-ով ($p<0,02$), երիկամներում՝ 10 %-ով ($p<0,001$): Իմոբիլիզացիոն սթրեսի 30 օրյա ազդեցության դեպքում կատեխոլամինների և գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցությամբ ակտիվանում են լիպազը, ֆոսֆոլիպազը, որոնք ուժեղացնում են ճարպերի գերօքսիդային օքսիդացման պրոցեսները, արդյունքում գերօքսիդային օքսիդացման արգասիքների խտության բարձրացումը ճնշող ազդեցություն է թողնում կատալազի ակտիվության վրա: Չի բացառվում նաև նրա կենսասինթեզի արագության իջեցումը: Գրականության տվյալների համաձայն թերշարժունության տևական ազդեցության դեպքում (15-30 օրերին) տարբեր օրգաններում (ոսկրածուծ, ուրցագեղձ շատանում են ճարպերի գերօքսիդային օքսիդացման առաջնային և երկրորդային արգասիքների պարունակությունը [9]:

Աղյուսակ 2

Իմոբիլիզացիոն սթրեսի և մեղրախոտի համակցված ազդեցությունը կատալազի ակտիվության վրա ճագարի արյան մեջ, լյարդում և երիկամներում

Հետազոտվող խումբ	Հետազոտվող նմուշ	Նորմա	Հետազոտության օրեր						
			6 ժամ հետո	5	10	15	20	25	30
Ստուգիչ խումբ	արյուն	1,54±0,10	1,87±0,01	1,698±0,11 ($p<0,05$)	1,517±0,07 ($p<0,02$)	1,382±0,06 ($p<0,05$)	1,304±0,05 ($p<0,05$)	1,24±0,05 ($p<0,001$)	1,19±0,05 ($p<0,05$)
	լյարդ	2,51±0,16			2,65±0,16		2,86±0,14 ($p<0,001$)		2,3±0,15 ($p<0,05$)
	երիկամ	2,72±0,18			2,79±0,18		2,95±0,19 ($p<0,02$)		2,47±0,17 ($p<0,01$)
Փորձնական խումբ	արյուն	1,244±0,02	1,62 ±0,05 ($p<0,001$)	1,344±0,15 ($p<0,01$)	1,369±0,04 ($p<0,02$)	1,42±0,04 ($p<0,01$)	1,48 ±0,01 ($p<0,001$)	1,41 ±0,01 ($p<0,001$)	1,39±0,01 ($p<0,05$)
	լյարդ	2,52±0,16			2,96±0,19 ($p<0,001$)		2,89±0,19 ($p<0,001$)		2,84±0,19 ($p<0,001$)
	երիկամ	2,71±0,15			3,094±0,21 ($p<0,001$)		2,99±0,18 ($p<0,01$)		3,06±0,2 ($p<0,001$)

Այսպիսով իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության սկզբնական շրջանում արյան մեջ կատալազի ակտիվությունը բարձրացել է, իսկ տևական ազդեցության դեպքում՝ իջել: Հայտնի է, որ հակաօքսիդանտային ֆերմենտները ազատ ռադիկալներից ներքջային պաշտպանության առաջին օղակներից են և պատկանում են ծայրամասային սթրես սահմանափակող համակարգին: Ուստի օրգանիզմի հակաօքսիդանտային հզորության ուժեղացումը կնպաստի կատալազի ակտիվության բարձրացմանը: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ 30 օր սննդի հետ հակաօքսիդանտներով հարուստ մեղրախոտի տերևներ ստացած և սթրեսի ենթարկված կենդանիների մոտ կատալազի ակտիվությունը իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության դինամիկայում չի նվազել, ընդհակառակը դիտվել է ակտիվության աստիճանական ավելացում, և 30-րդ օրը այն 13%-ով ($p<0,02$) բարձր է գտնվել ելակետային ցուցանիշներից: Առավել բարձր ցուցանիշ դիտվել է 20-րդ օրը՝ 118 % ($p<0,001$):

Լատյուշինը և համահեղինակները թերշարժունության պայմաններում ցերուկալլազմիին ներորովայնային ներարկման դեպքում նշել են կատալազի ակտիվության բարձրացում ոսկրածուծում, փայծաղում, մակերիկամներում և ուրցագեղձում [9]: Ստացված տվյալները հիմք են տալիս ենթադրելու, որ օրգանիզմի հագեցումը էկզոգեն հակաօքսիդանտներով սթրեսի պայմաններում կանխում է ճարպերի գերօքսիդային օքսիդացման պրոցեսները ի հաշիվ սթրես սահմանափակող համակարգերի ակտիվացման, որը ներառում է նաև հակաօքսիդանտային ֆերմենտները, որոնք հանդես են գալիս որպես թաղանթապաշտպանիչ, կանխում բջջաթաղանթի սթրեստրային ախտահարումը, փոխհատուցում վտանգավոր գործոնների ազդեցությունները:

Այսպիսով մեղրախոտի տերևներում պարունակվող հակաօքսիդանտները իմոբիլիզացիոն սթրեսի ազդեցության դինամիկայում ճնշում են ճարպերի գերօքսիդային օքսիդացման գործընթացները, արդյունքում իջնում է ազատ ռադիկալների մակարդակը և ապահովվում է կատալազի ակտիվության օպտիմալ մակարդակը:

Ստացված տվյալները հիմք են տալիս ենթադրելու, որ մեղրախոտը սթրեսի պայմաններում գլյուկոզի պարունակության և կատալազի ակտիվության փոփոխությունները շտկող ոչ դեղորայքային միջոց է:

Поступила 09.02.17

**Корригирующее влияние стевии (*Stevia rebaudiana Bertoni*)
на содержание глюкозы и активность каталазы
при иммобилизационном стрессе**

**Ц.И. Адамян, С.М.Минасян, А.М. Карапетян,
Э. С. Геворкян, С.Л. Асатрян**

Исследован характер изменения активности антиоксидантного фермента каталазы и содержания глюкозы в крови в динамике воздействия иммобилизационного стресса. В качестве средства, обладающего гипогликемическими и антиоксидантными свойствами, использована стевия.

Показано, что содержащиеся в стевии стевииозиды в динамике воздействия стресса нивелируют инсулинорезистентность клеток-мишеней, способствуя восстановлению нормального уровня глюкозы в крови, а антиоксиданты подавляют перекисное окисление липидов, обеспечивая оптимальный уровень активности каталазы.

***Stevia (Stevia rebaudiana Bertoni) rectifying effect on glucose content
and catalase activity in immobilization stress conditions***

**Ts. I. Adamyan, S.M. Minasyn, H.M. Karapetyan, E.S. Gevorgyan,
S.L. Asatryan**

Character of changes of blood glucose content and anti-oxidant enzyme catalase activity in dynamics of immobilization stress effect has been studied and stevia was applied as a substance possessing hypoglycemic and anti-oxidant properties. It has been found out that steviozides contained in stevia eliminate insulin-resistance of target cells in stress effect dynamics and restore glucose natural level; anti-oxidants suppress lipids peroxide oxidation and provide the optimal level of catalase activity.

Գրականություն

1. *Аверин Т.М.* Морфофункциональная характеристика иммуноадаптационных возможностей лимфоидной ткани селезенки растущего организма при иммобилизационном стрессе. Морфология. Vконгресс междунар. Ассоциации морфологов, 2000, т. 117, 3, с.10.
2. *Анчел В. Я., Цыган В. Н.* Стресс и стресс устойчивость человека. СПб., 1999.
3. *Барабой В. А.* Механизмы стресса и перекисное окисление липидов. Успехи современной биохимии, 1991, 111 (6), с 923-931.
4. *Ванидзе М.Р., Каландич А.Г.* Идентификация количественного определения дитерпеновых гликозидов стевии. Химия растительного сырья, 2009, 4 с. 153.

5. Волкова Ю. В., Сухова Л.Л., Давыдов В.В., Голобородко А.В. Активность ферментов первой линии антиоксидантной защиты в печени крыс пубертатного возраста при стрессе. Биомедицинская химия, 2010, т. 58, 5, с 573-578.
6. Гольдберг Е.Д., Хлусов И.С., Дыгай А.М. Адренергические механизмы контроля пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток-предшественников в условиях иммобилизационного стресса. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1993, 11, с. 457-460.
7. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса. Вопросы медицинской химии, 2001, т.47, с 561-581.
8. Зубцов В.А., Осипов Л. Л., Милородкова Е.И. Стевиозид – дитерпеновый из растения *Stevia*, его структура и биологическая роль. 6-е совещ. по хим. реактивам. Тезисы докл. и сообщ. Уфа. 1993.
9. Латюшин Я.В., Павлова В.И., Мамылина Н.В. Динамика антиоксидантных ферментов в костном мозге животных на фоне коррекции церулоплазмином при действии эмоционально-болевого и гипокинетического стресса. Вестн. ЧГПУ, 2009, 12, с. 319–325.
10. Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Майтесян О.В. и др. Применение стевии, культивируемой в Армении при лечении больных сахарным диабетом. Мед. наука Армении НАН РА, т. LV, 2015, 3, с. 75-80.
11. Норман Г.Э. Активные формы кислорода. Биохимия, 2001, 66 (1), с. 123-126.
12. Пишеникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Патологическая физиология и экспер. терапия, 2001, 2, с. 26-30.
13. Семенова Е.Ф., Веденеева А.С. О микрофлоре и микробиологической активности стевии. Мед. наука. Теоретическая медицина, 2009, 3 (11) с. 61-67.
14. Ситничук И.Ю., Стрижева Е.Н., Ефремов А.А., Первышина Г.Г. Разработка эффективного способа выделения суммы дитерпеновых гликозидов из *Stevia Rebaudiana* Bertoni. Химия растительного сырья, 2002, 3, с. 73-75.
15. Солин А.В., Корозин В.И., Ляшев Ю.Д. Гепатопротективное действие регуляторных пептидов при иммобилизационном стрессе. Научные Ведомости Белгородского гос. Университета. Медицина, формация. Курск, 2012, 22 (141) вып. 20, с. 123-126.
16. Солин А.В., Корозин В.И., Ляшев Ю.Д. Протективное действие опиоидных пептидов на изменение в системах липидов – антиоксидантная защита при иммобилизационном стрессе. Российский физ. журнал, М., 2016, 6, с. 751-755.
17. Jeppesen P.B., Gregersen S., Poulsen C. R., Hermansen K. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine-sensitive K^+ channel activity. Metabolism, 2000, vol. 49, 2, p. 208-241.

УДК 613.589.27

**Сравнительное изучение влияния плодов китайского
и выращенного в Армении гидропонным способом
тибетского *Goji berries* на функциональное состояние
сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс
в норме и при стрессе**

**Х.О. Нагапетян, Т.Г. Никогосян, Р.А. Арутюнян,
М.А. Бабаханян, Г.Ю. Овсепян, Л.Э. Оганесян**

*Институт физиологии им.акад.Л.А.Орбели НАН РА
Институт проблем гидропоники им.акад.Г.С.Давтяна НАН РА
Арцахский научный центр
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: *Goji berries*, сердечно-сосудистая система, дыхательная система, эмоционально-звуковой стресс

В последние годы учеными широко изучаются медико-биологические свойства плодов Годжи – *Goji berries* (GB), очень богатых ценными питательными веществами и минералами природного происхождения – цинк, кальций, селен, фосфор и др. [7,8,12], а также антиоксидантами, иммуномодуляторами, противоопухолевыми элементами [4,6,9-13] и, что очень важно, способствующим купированию злокачественных новообразований в организме микроэлементом – германием [3,5].

В нашей предыдущей работе было показано регулирующее влияние плодов, листьев и корней фитопрепаратов GB на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем крыс как в норме, так и в условиях воздействия эмоционально-звукового стресса (ЭЗС) [1,2]. В настоящей работе проводились исследования, посвященные сравнительному изучению влияния плодов китайского и выращенного в Армении гидропонным способом тибетского GB на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс в норме и при воздействии ЭЗС.

Материал и методы

Опыты проводились на девяти интактных крысах-самцах массой 220-240г, разделенных на три группы – по три в каждой. Крыс первой группы поили 5% настоем плодов выращенного в Армении гидропонным

способом тибетского GB [2], второй – 5% настоем плодов китайского GB, а третьей (контроль) – обычной питьевой водой. Крысы всех трех групп находились в одинаковых условиях кормления и ухода.

Спустя 10 дней у всех крыс определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и частоту дыхательных движений (ЧДД). ЧСС, САД и ЧДД регистрировали после 10-минутной фиксации крыс на экспериментальной установке и их успокоения, а затем на фоне воздействия ЭЗС и через 10-15 минут после прекращения стрессогенного воздействия. Определение ЧСС, САД и ЧДД проводили по известной методике [1]. В качестве ЭЗС использовали действие крысиного писка, записанного на магнитофонной ленте [2].

Результаты и обсуждение

Усредненные результаты полученного экспериментального материала представлены в таблице.

Таблица

Влияние настоя плодов китайского и выращенного в Армении гидропонным способом тибетского GB на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс в норме и при стрессе

Воздействующий фактор	Что изучено	Исходные данные	Во время стресса	Через 10-15 мин после стресса
Настой плодов GB, выращенного в Армении	САД, мм рт.ст. ЧСС, уд./мин ЧДД, мин	18 436 68	122 448 68	118 439 68
Настой плодов GB китайского	САД, мм рт.ст. ЧСС, уд./мин ЧДД, мин	122 440 75	127 456 85	125 460 76 76
Вода питьевая	САД, мм рт.ст. ЧСС, уд./мин ЧДД, мин	123 444 75	138 476 86	136 472 76

Из таблицы видно, что у крыс контрольной серии (получавших для питья обычную воду) САД после фиксации и успокоения в среднем составляло 123 мм рт.ст., у крыс первой экспериментальной группы (получавших для питья настой плодов GB, выращенного в Армении) – 118 мм рт. ст., а второй экспериментальной группы (получавших для питья настой плодов GB китайского происхождения) – 122 мм рт.ст., т.е. у крыс первой группы наблюдается небольшое снижение САД, по сравнению с контрольной, на 5 мм рт.ст., а у крыс второй группы величина САД находилась на уровне контрольных значений. На фоне 10-минутного воз-

действия ЭЗС наблюдается некоторое повышение САД, которое составляло 15 мм рт.ст. у контрольной группы крыс (от 123 мм рт.ст. в покое до 138 мм рт.ст. на фоне воздействия ЭЗС), 4 мм рт.ст. у крыс первой опытной группы (от 118 мм рт.ст. в покое до 122 мм рт.ст. на фоне воздействия ЭЗС) и 5 мм рт.ст. у крыс второй опытной группы (от 122 мм рт.ст. в покое до 127 мм рт.ст. на фоне воздействия ЭЗС). Через 15 мин после выключения ЭЗС воздействия САД у контрольных крыс оставалось выше исходного уровня на 13 мм рт.ст., у крыс первой опытной группы оно находилось на уровне исходных значений, а второй – выше исходного уровня на 3 мм рт.ст. Из приведенных данных явствует, что ЭЗС почти не оказывает влияния на величину САД у крыс, получавших настой плодов GB, разведенного впервые в Армении, и незначительно увеличивает при получении настоя китайского GB, что все же остается ниже контрольного уровня.

Таким образом, можно сказать, что настой GB как армянского, так и китайского способствует некоторому ограничению воздействия ЭЗС на САД у опытных крыс, по сравнению с контрольными данными.

Из таблицы явствует, что у контрольных крыс, получавших для питья обычную воду, ЧСС, подсчитанная после успокоения животных, составляла в среднем 444 уд./мин, тогда как у опытных крыс первой группы, получавших настой плодов GB, разведенного в Армении, она составляла 436 уд./мин, а китайского – 440 уд./мин, т.е. наблюдается тенденция незаметного снижения ЧСС – на 8 уд./мин у крыс первой группы и 4 уд./мин – второй. Регистрация ЧСС на фоне воздействия ЭЗС также показала некоторое уменьшение ЧСС у крыс, получавших фитонастой плодов GB как армянского, так и китайского образцов. Так, если на фоне воздействия ЭЗС ЧСС у контрольных крыс составляла в среднем 476 уд./мин, то у крыс, получавших настой плодов GB армянского образца, она составляла 448 уд./мин, а китайского – 456 уд./мин, т.е. меньше от контрольных на 28 уд./мин у крыс первой опытной группы и 20 уд./мин – второй. Регистрация ЧСС у всех групп крыс, проведенная через 10-15 минут после прекращения воздействия ЭЗС, показала небольшое ее уменьшение у контрольных животных, однако она продолжала оставаться выше от исходного уровня на 28 уд./мин (444 уд./мин до воздействия ЭЗС и 472 уд./мин через 10-15 минут после прекращения воздействия ЭЗС). У крыс, получавших фитонастой плодов GB, разведенного в Армении, через 10-15 мин после прекращения ЭЗС воздействия наблюдалось снижение ЧСС, с приближением к исходным значениям – выше исходного уровня на 3 уд./мин (436 уд./мин до воздействия ЭЗС и 439 уд./мин через 10-15 минут после прекращения воздействия ЭЗС). У крыс, получавших фитонастой плодов GB китайского образца, через 10-15 минут после прекращения ЭЗС воздействия частота ЧСС продолжала оставаться выше исходного уровня на

20 уд./мин (440 уд./мин до воздействия ЭЗС и 460 уд./мин через 10-15 минут после прекращения воздействия ЭЗС).

На основании полученных данных можно заключить, что у крыс, получавших для питья фитонастой плодов GB как армянского, так и китайского образцов, наблюдается их некоторое подавляющее влияние на учащение ЧСС, наблюдавшееся у контрольных особей, что свидетельствует об антистрессорных свойствах использованных фитонастоев, более выраженных при применении плодов GB, выращенного в Армении.

Изучение динамики изменения ЧДД у контрольных крыс показало, что при воздействии ЭЗС наблюдается ее увеличение на 11 дыхательных движений в минуту – от 75 до 86, а через 10-15 минут после прекращения воздействия ЭЗС отмечается ее возвращение к исходным параметрам (75 дыхательных движений в минуту до воздействия ЭЗС и 76 – через 10-15 минут после прекращения стрессорного воздействия). У крыс первой экспериментальной группы, получавших для питья фитонастой плодов GB, выращенного в Армении, ЧДД заметных изменений от исходных значений не претерпевает как на фоне воздействия ЭЗС, так и спустя 10-15 минут после его прекращения (у крыс первой экспериментальной группы, получавших фитонастой GB как до, так и во время или после прекращения ЭЗС воздействия, ЧДД составляла 68 в минуту). У крыс второй экспериментальной группы, получавших фитонастой плодов GB китайского происхождения на фоне стрессогенного воздействия наблюдалось некоторое учащение ЧДД (75 дыхательных движений в покое и 85 – на фоне ЭЗС воздействия). После 10-15-минутного прекращения стрессорного воздействия у крыс этой группы наблюдалось возвращение ЧДД к исходным значениям. Из приведенных данных становится очевидным, что применение фитонастоя плодов китайского и выращенного в Армении гидропонным способом тибетского GB оказывает ограничивающее воздействие ЭЗС и на ЧДД, что более эффективно проявляется при применении армянского фитонастоя.

Таким образом, из анализа приведенных данных становится очевидным, что у крыс, получавших фитонастой плодов китайского и выращенного в Армении гидропонным способом тибетского GB, наблюдается уменьшение ЧСС, САД и ЧДД, по сравнению с контрольными результатами, что применение этих фитонастоев оказывает ограничение учащающего воздействия ЭЗС на ЧСС, ЧДД и на увеличение САД, что более выражено после применения армянского фитонастоя.

Поступила 13.06.16

**Չինական և Հայաստանում հիդրոպոնային եղանակով
ներմուծված Տիբեթյան հազազի (*Goji berries*) պտուղների
համեմատական հետազոտությունը առնետների սրտանոթային
և շնչառական համակարգերի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա
նորմայում և սթրեսի պայմաններում**

**Խ.Հ.Նահապետյան, Թ.Գ.Նիկողոսյան, Ռ.Ա.Հարությունյան,
Մ.Ա.Բաբախանյան, Հ.Յու.Հովսեփյան, Լ.Է. Հովհաննիսյան**

Ցույց է տրվել, որ Չինական և Հայաստան ներմուծված Տիբեթյան հազազի (*Goji berries*) պտուղների բուսաթուրմի ընդունումը նպաստում է սթրեսածին գրոծոնների կողմից առնետների օրգանիզմի սրտանոթային և շնչառական համակարգերի վրա թողած ազդեցության սահմանափակմանը, ինչն առավել զգալի է արտահայտվում հայկական տարատեսակի պտղաթուրմի ընդունման դեպքում:

The comparative study of the influence of Chinese and Tibetan *Goji berries* fruit grown by hydroponic method in Armenia on the functional state of cardiovascular and breathing systems in rats in norm and under stress

**Kh.H. Nahapetyan, T.G. Nikoghosyan, R. A. Harutyunyan,
M.A.Babakhanyan, H.Y.Hovsepyan, L.E.Hovhannisyan**

It has been shown that the use of extract of Chinese Tibetan fruit *Goji berries*, as well as the one introduced in Armenia, causes restriction of the negative influence of stressogenic factors, in particular emotional-sound stress, on the functional state of the cardiovascular and breathing systems in rats, that is more expressed in case of use of the Armenian type of phytoextract.

Литература

1. *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, т. LVI, 1, 2016, с. 103-108.
2. *Нагапетян Х.О., Матинян Л.А., Арутюнян Р.А., Арутюнян В.М.* Влияние эмоционального стресса на температурный гомеостаз у крыс. Вестник МАНЭБ, СПб, 1(13), 1966, с.57-58.

3. Bulletin UASVM Food Science and Technology 70(2), 2013, 93-98. ISSN 2344-2344; Electronic ISSN 2344-5300. Study of Valorification of *Lycium barbarum* (Goji) in pastry Proguys.
4. Gan L., Hua Zhang S., Liang Yang X., Bi Xu H. Immunomodulation and antitumor activity by a polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum*. Int. Immunopharmacol., 2004, Vol. 4, p.563-569.
5. Harunobu A., Norman R. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji). Food Research International, 2011, Vol. 44, p.1702-1717.
6. Luo Q., Cai Y., Yan J., Sum M., Corke H. Hypoglycemic and hypolipidemic effect and antioxidant activity of extracts from *Lycium barbarum*. Life Sci., 2004, Nov. 26; 76(2), p.137-149.
7. Malgorzata G., Szefer P. Comparative assessment of essential and heavy metals in fruit from different geographical origins. Environ. Monit. Assess., 2013, Vol.185, p. 9139-9160.
8. Mondita G. Fructe exsotice. Stimulente. Condimente natural ghid pentru agent icomerciali, Editura Tehnica, Bucure Oti, 2002.
9. Mocan A., Vlase L., Vodnar C., Gheldiu M., Oprean R., Crisan G. Molecules Antioxidant, Antimicrobial Effects and Phenolic Profile of *Lycium barbarum* L. Flowers. 2015 Aug 17; 20(8), p. 15061-71.
10. Navindra P.S. Berry Fruits: Compositional Elements, Biochemical Activities, and the Impact of their Intake on Human Health, Performance, and Disease. J. Agric. Food Chem., 2008, 56 (3), p. 627-629.
11. Patterat O. Goji (*Lycium barbarum* and *L.Chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. Plant Med., 2010, 76(1), p. 7-19.
12. Stefania P., Cerullo L., Di Monaco A., Bartoli G., Fioretto A. Trace elements in fruit and vegetable. EQA-Environmental quality/Qualite de Environnement/ quality ambientale, 2009, Vol. 2, p.79-83.
13. Zhu Y.P., Gou Q. Z. In: Chinese Materia Chemistry, Pharmacology and Applications. Xhu Y.P., edit., Amsterdam Harwood Academic Publisher, 1998, p. 642-646.

УДК 616.-036.2+616.5-002

Влияние влажности воздуха и температурного режима на проявление атопического дерматита и месяц рождения, как фактор, предрасполагающий к аллергии

А.В. Саркисян

*НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А.Б. Алексаняна МЗ РА
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: атопический дерматит, эпидемиология, аллергия, месяц рождения, влажность, температура

Согласно современным представлениям, атопический дерматит (АтД) – это генетически обусловленное, хроническое, рецидивирующее заболевание кожи, возникающее в раннем детском возрасте, клинически проявляющееся первично возникающим зудом, воспалением, мокнутием и лихенификацией [1, 6-8, 10].

АтД ассоциируется с другими поражениями и трансформируется в зависимости от возраста пациента, в чьей судьбе последовательно или одновременно принимают участие педиатры, аллергологи, дерматологи, гастроэнтерологи, иммунологи, отоларингологи, пульмонологи.

Распространенность АтД в промышленно развитых странах в течение последних десятилетий возросла у детей в 2 раза (с 15 до 30%), у взрослых – в 5 раз (2 - 10%) [5, 10, 11, 14]. В США на аллергологическое обследование в год тратится примерно 3,8 млрд долларов [3, 4].

По срокам возникновения АтД можно считать первым аллергическим заболеванием, а также началом “аллергического марша”: атопический дерматит – аллергический ринит – бронхиальная астма или атопический дерматит – бронхиальная астма – аллергический ринит [9]. Можно предположить, что есть главный (ведущий) ген, который участвует в реализации наследственной предрасположенности, приводя к манифестации процесса под воздействием неблагоприятных внешних воздействий – средовых факторов риска. Экзогенные факторы способствуют развитию обострений и хронизации процесса. Восприимчивость к факторам окружающей среды зависит от возраста больного и его конституциональных особенностей: морфофункциональные характеристики желудочно-кишечного тракта и нервной, эндокринной, иммунной систем. Существует большое количество фенотипически здоровых людей с высоким риском формирования аллергических заболеваний в неблагоприятных условиях внеш-

ней среды. При выраженных наследственных дефектах достаточно воздействия незначительных средовых факторов [16], чтобы очень быстро предрасположенность к развитию аллергического заболевания реализовалась в виде заболевания [2]. Агрессивные факторы внешней среды даже при минимальных генетических дефектах могут привести к быстрому формированию АтД [15, 17].

Целью данной работы являлось изучение некоторых эпидемиологических факторов atopического дерматита в Армении, в частности – роль влажности, температуры воздуха и месяца рождения пациентов.

Материал и методы

Материалом исследования послужили стационарные карты Института здоровья детей и подростков «Арабкир» г. Еревана. Учитывались все дети с диагнозом atopический дерматит за период 2008-2012гг. Всего за этот период было госпитализировано 347 детей с данным диагнозом: в 2008 г. – 70 детей, в 2009 г. – 54, в 2010 г. – 55, в 2011 г. – 91 и в 2012 г. – 77 детей. Возраст детей в группе исследования – до 17 лет.

Проведен анализ данных температурного режима и влажности воздуха каждого месяца отдельно за 5-летний период, выбран средний показатель каждого месяца каждого года, рассчитан t-критерий календарной и астрономической сезонности для г. Еревана.

Были подсчитаны результаты показателя месяца рождения госпитализированных детей с диагнозом atopический дерматит. Данные представлены в процентах для общего количества детей, а также отдельно по половому признаку. Все результаты отображены в таблицах.

Результаты и обсуждение

Для выявления влияния температуры и влажности на индукцию АтД был проведен статистический анализ. Имелись данные температурного режима и влажности за все 5 лет. Расчеты производились для г. Еревана, бралась средняя температура каждого месяца за весь 5-летний период, из этого вычислялся средний показатель, который и использовался. При расчетах сезонности учитывались астрономический и обычный календарь. Исходя из полученных результатов статистической обработки, можно утверждать, что при АтД наблюдается определенная связь с сезонностью, температурным режимом и влажностью воздуха. Сезонность скорее соответствует астрономическому календарю, больше всего обращений в стационар наблюдалось с февраля по апрель и в июне месяце. Для Армении, особенно г. Еревана, это переходные месяцы, так как у нас преобладает сухой континентальный климат. Подробные данные представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Зависимость обращаемости в стационар детей, больных атопическим дерматитом, от температурного режима

Значения	Переменная 1 (m=1,65)	Переменная 2 (m=0,87)
Среднестат. значение (Mean)	10.13	20.75
Дисперсия (Variance)	102.00	23.01
Наблюдения	90	30
Средняя разница согласно гипотезам	0	-
Степень свободы(df)	104	-
t - критерий	-7.71	-
P(T<=t) one-tail	4.02E-12	-
Критическое значение t-критерия (one-tail)	1.66	-
P(T<=t) two-tail	8.05E-12	-
Критическое значение t-критерия (two-tail)	1.98	-

По заверению некоторых авторов, сухая погода, сухой климат в первые месяцы жизни ребенка могут привести к ранней манифестации АД. Они обнаружили, что дети, родившиеся в определенные месяцы, подвержены аллергии больше остальных [12, 13].

Таблица 2

Зависимость обращаемости в стационар детей, больных атопическим дерматитом, от влажности воздуха (sd – стандартное отклонение)

Значения	Переменная 1 (m=0,095; sd=0,894)	Переменная 2 (m=0.143; sd=0,820)
Среднестат. значение (Mean)	1.10	0.74
Дисперсия (Variance)	0.80	0.71
Наблюдения	90	30
Средняя разница согласно гипотезам	0	-
Степень свободы(df)	54	-
t - критерий	2.33	-
P(T<=t) one-tail	0.01	-
Критическое значение t-критерия (one-tail)	1.74	-
P(T<=t) two-tail	0.03	-
Критическое значение t-критерия (two-tail)	2.01	-

Используя методы описательной статистики, были проведены подобные расчеты и для данного исследования. Полученные результаты соответствуют вышеупомянутым данным других исследований. Изучение данного фактора еще больше доказывает влияние температурного режима и влажности воздуха на развитие АтД у детей и без наследственной предрасположенности.

Были получены следующие данные:

- Дети, рожденные в сентябре, составляют наибольший процент среди зарегистрированных случаев.
- В списке преобладают дети, рожденные в сухие месяцы года.

Были проведены расчеты также отдельно по половому признаку. В целом, результаты схожи, но есть одно заметное отличие: среди рожденных в феврале мальчиков и девочек – мальчиков больше (табл. 3, 4).

Таблица 3

Распределение детей с диагнозом атопический дерматит по месяцу рождения и полу

Пол	Месяцы											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Мальчики (%)	7	9	5	8	7	7	9	9	13	9	8	9
Девочки (%)	10	3	5	6	6	7	12	12	13	10	7	9

Таблица 4

Месяц рождения и атопический дерматит

Месяц	п	%
Январь	29	8.36
Февраль	23	6.63
Март	16	4.61
Апрель	25	7.20
Май	23	6.63
Июнь	24	6.92
Июль	35	10.09
Август	36	10.37
Сентябрь	45	12.97
Октябрь	33	9.51
Ноябрь	26	7.49
Декабрь	32	9.22
Всего	347	100.00

Для выявления влияния температурного режима и уровня влажности на индукцию АтД был проведен статистический анализ данных погодных условий за 5-летний период. Расчеты проведены для г. Еревана, использовались средние показатели двух критериев. Обнаруженная связь статистически достоверна, что подтверждает данные некоторых исследований о том, что сухой климат в первые месяцы жизни ребенка может спровоцировать проявление АтД. Кожа новорожденных, еще не приспособленная к перепадам температуры и влажности воздуха, может отреагировать в виде аллергической реакции. Родители одевают новорожденных в довольно теплую одежду даже в теплые, жаркие месяцы, что может привести к перегреву и сухости кожи ребенка, опрелостям, раздражениям. Для Армении такой период с июля по сентябрь, в сентябре родилось 13% исследуемых детей. Об этом месяце пишут и другие авторы.

Таким образом, такие факторы, как сухость, влажность воздуха, климатические особенности местности и месяц рождения, могут влиять на развитие и манифестацию атопического дерматита.

Поступила 19.05.17

Օդի խոնավության ու ջերմաստիճանի ազդեցությունը ատոպիկ դերմատիտի արտահայտվածության վրա և ծննդյան ամիսը որպես ալերգիային նախատրամադրող գործոն

Ա.Վ. Սարգսյան

Աշխատանքում նկարագրվել են ատոպիկ դերմատիտի որոշ համաճարակաբանական առանձնահատկությունները Հայաստանում, ինչպիսին են օդի խոնավությունն ու ջերմաստիճանը և հիվանդների ծննդյան ամիսը: Հետազոտության հիմք են հանդիսացել 2008-2012թթ. Երևանի մեկ ստացիոնարում հոսպիտալացված երեխաների հիվանդության քարտերը: Ընդհանուր առմամբ 5 տարվա ընթացքում մինչև 17 տարիքի հոսպիտալացված երեխաների թիվը կազմել է 347: Հաշվարկների համար՝ օգտվելով վիճակագրական մեթոդներից պարզ է դարձել, որ անմիջական կապ կա օդի ջերմաստիճանի ու խոնավության և ատոպիկ դերմատիտի արտահայտման կամ սրացման միջև: Ատոպիկ դերմատիտի ախտորոշմամբ հոսպիտալացված երեխաների շրջանում գերակշռում են սեպտեմբերին ծնված երեխաները:

Air humidity and temperature influence on atopic dermatitis manifestation intensity and the month of birth as a predisposing factor for allergy

A.V. Sargsyan

The article presents some epidemiological features of atopic dermatitis, such as humidity and air temperature, as well as the birth month of the patient. The research is based upon the medical records of children hospitalized in one of Yerevan hospitals during the years 2008-2012. In general, during 5 years there were hospitalized 347 children under 17 years of age. The statistical analysis has shown that there is a direct relationship in the air temperature, humidity and the manifestation and exacerbation of atopic dermatitis. The children born in September prevail among those, hospitalized and diagnosed with atopic dermatitis.

Литература

1. *Բարսյան Շ.Ռ.* Մաշկային հիվանդություններ: Երևան, 2013, էջ 156:
2. *Манина И.В., Сергеев А.Ю., Григорьева И.Н., Кудрявцева Е.В.* Иммунопатология и биохимические основы терапии atopических состояний. М., Лечащий врач, 2012, 4. www.lvvrach.ru/2012/04/15435389/.
3. *Нагуа С., Гершвин Э.* Секреты алергологии и иммунологии. М., 2004, с.133-134.
4. *Новик Г. А.* Атопический дерматит у детей. М., Лечащий врач, 2009, 4. lvvrach.ru/2009/04/7619103/.
5. *Ольшамовская А. О., Бабкин А.В., Грашин Р.А. и др.* Биохимические показатели крови, коррелирующие с тяжестью течения atopического дерматита. Российский журнал кожных и венерических болезней, М., 2012, 1, с. 35-37.
6. *Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А.* Аллергические болезни. Диагностика и лечение. М., 2000, с. 299.
7. *Хаитов Р.М., Ильина Н.И.* Аллергология и иммунология. М., 2009, с.436.
8. *Akdis C.A., Agache I.* Global atlas of allergy. EAACI, 2014, p.203-205.
9. *Garcia-Aymerich J., Benet M., Saeys Y. et al.* Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in MeDALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. Allergy, 2015, vol.70, 8, p. 973.
10. *Gerd-Rudiger Burmester, Antonio Pezzutto, Timo Ulrichs et al.* Color Atlas of Immunology, 2003, ISBN 3-13-126741-0 (GTV), ISBN 0-86577-964-3 (TNY).
11. *Irvine A.D., Hoeger P.H., Yan A.C.* Harper's textbook of pediatric dermatology. 2011, vol.1, p.234-390.
12. *Kuo C.L., Chen T.L., Liao C.C. et al.* Birth month and risk of atopical dermatitis: a nation wide population-based study. Allergy, 2016, vol.71, 6, p. 1626-1631.
13. *Kusunoki T., Asai K., Harazaki M., Korematsu S., Hosoi S.* Month of birth and prevalence of atopical dermatitis in schoolchildren: dry skin in early infancy as a possible etiologic factor. J. Allergy Clin. Immunology, vol.103, 6, 1999, p.1148-1152.
14. *Reitamo S., Luger T., Steinhoff M.* Textbook of atopical dermatitis. Informa, 2008.
15. *Smit L., Lenters V., Hoyer B. et al.* Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. Allergy, 2015, vol.70, 6, p. 653.
16. *Sozanka B., Pearce N., Blaszczyk M., Boznanski A., Cullinan P.* Changes in atopy prevalence and sibship effect in rural population at all ages. Allergy, 2015, vol.70, 6, p. 661.
17. *Wang I.J., Hsieh W.S., Chen C.Y. et al.* The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. Environ. Res., 2011, vol. 111, 6, p.785-791. Epub. 2011 May 23. PMID: 21601844.

УДК 614.777

Հայրենական արտադրության նոր միջատասպան միջոցի թունաբանահիգիենիկ գնահատականը

Ս.Բ. Պողոսյան¹, Ս.Ա. Մուրադյան¹, Ն.Ս. Թադևոսյան¹,
Ս.Հ. Տեր-Զաքարյան¹, Ա.Ն. Ճանճապանյան¹,
Ա.Հ. Միքայելյան²

¹Երևանի Մ.Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
Գիտահետազոտական կենտրոնի, Շրջակա միջավայրի հիգիենայի և
թունաբանության լաբորատորիա
0025 Երևան, Կորյունի փ., 2

²Հայաստանի ազգային պոլիտեխնիկական համալսարան
0105 Երևան, Տերյանի փ., 105

Բանալի բառեր. «Իմիդակլոպրիդ» միջատասպան, թունայնություն,
մաշկազրգոխ, ալերգածին ազդեցություններ, թու-
նաբանական դասակարգում

XXI դարում մարդու բնակեցրած կենսոլորտում ախտոտվածու-
թյունը ստացել է որակապես նոր բնույթ՝ պայմանավորված վերջին
տասնամյակներում շրջակա միջավայրի ախտոտվածության շարու-
նական աճով: Այն դարձել է գլոբալ հիմնահարց՝ տարաբնույթ
թունավոր ազդակների՝ ինչպես նաև գյուղատնտեսության մեջ օգտա-
գործվող ագրոքիմիկատների շարունակաբար ավելացման արդյուն-
քում:

Անվիճելի է, որ գյուղատնտեսական մթերքներով օրեցօր աճող
հասարակության պահանջների բավարարման համար անհրաժեշտ է
հաստատուն բերքատվության ապահովում, ինչը հնարավոր է ագրո-
քիմիկատների ինտենսիվ ներդրման պայմաններում: Դրանց կիրառ-
ման կանոնակարգերի խախտումը իր հերթին հանդիսանում է պատ-
ճառ շրջակա միջավայրի որակի էական վատթարացման և մարդու
առողջության համար: Չնայած այս հանգամանքին, ներկայումս գյու-
ղատնտեսական մշակաբույսերի պաշտպանության միջոցների բազ-
մազանության առկայության պայմաններում, սինթեզվում են նորերը՝
ավելի արդյունավետները, հաշվի առնելով վնասատուների արագ

աղապտացումը արդեն գոյություն ունեցող միացությունների նկատմամբ:

«Իմիդակլոպրիդ» հայրենական նոր միջատասպան միացությունը սինթեզվել է *Հայաստանի ազգային պոլիտեխնիկական համալսարանի* գիտնականների կողմից: Այն պատկանում է նեոնիկոտինոիդ օրգանական միացությունների համեմատաբար փոքր դասին: Տարբեր երկրների արտադրողների կողմից այն հայտնի է հետևյալ անվանումներով՝ «Կոնֆիդոր», «Թանրեկ», «Կալիպսո», «Մոսպիլան» և այլն:

Նեոնիկոտինոիդները կիրառվում են որպես համակարգային միջատասպաններ ծծող, կրծող միջատների (տերևային տզի, սպիտակաթևիկի, միներների, թրիպսերի, կոլորադյան բզեզների) և հողային վնասատուների դեմ պայքարում: Արդյունավետ են բազմացման վեգետատիվ փուլում մշակաբույսերի՝ (բրնձի, եգիպտացորենի, կարտոֆիլի, շաքարի ճակնդեղի և այլ բանջարեղենների) նշված վնասատուների դեմ պայքարում: Կարող են կիրառվել ինչպես հողի, այնպես էլ բույսերի վերգետնյա օրգանների մշակման համար:

Բույսերում այս խմբի միացությունների մնացորդային քանակների դինամիկայի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ դրանք խողովակային համակարգով ներթափանցում են միայն տերևներ՝ գործնականորեն չհայտնաբերվելով պտուղներում: Հայտնի է, որ նեոնիկոտինոիդների խմբի պատրաստուկների թունավոր ազդեցության ընտրողականությունը պայմանավորված է կաթնասունների և միջատների ռեցեպտորների մոլեկուլների տարբեր կառուցվածքով ու զգայունությամբ: Տերմինալ էլեկտրոդոնոր խումբը վատ է կապակցվում կաթնասունների պոստսինապտիկ նիկոտինային ացետիլխոլինային ռեցեպտորների հետ և լավ՝ միջատների համապատասխան ռեցեպտորների հետ: Կաթնասունների արյունատուղեղային պատնեշի (ԱՌԻՊ) միջով ազդող նյութերը վատ են ներթափանցում օրգանիզմ: Այդ իսկ պատճառով նեոնիկոտինոիդները շատ թունավոր միացություններ են միջատների և թույլ կամ միջին՝ կաթնասուններ համար:

Հաշվի առնելով վերոնշյալը հայրենական արտադրության սինթետիկ միջատասպան «Իմիդ.Արմ. ՋԿԻ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկները սինթեզողների կողմից առաջարկվել են ընդգրկել ՀՀ-ում թույլատրված բույսերի պաշտպանության քիմիական և կենսաբանական միջոցների ցանկ: Ըստ ՀՀ-ում գործող օրենսդրության ոչ մի նոր, նույնիսկ շատ արդյունավետ, պատրաստուկ չի կարող ներդրվել գործնական գյուղատնտեսության մեջ առանց թունաբանահիգիենիկ և անվտանգ կիրառության եզրակացության:

Իրականացված հետազոտությունների արդյունքները ունեն գործնական նշանակություն, որը կայանում է էկոլոգիապես մաքուր,

որակյալ մթերքներ արտադրելու գործում հայրենական արտադրողին խրախուսման մեջ:

Սույն աշխատանքում ներկայացված է հայրենական արտադրության նոր միջատասպան «Իմիդակլոպրիդ» սինթետիկ միջոցի՝ «Իմիդ. Արմ.ԶԿԽ» և «Իմիդ.Արմ.ԶԴՀ» պատրաստուկների առաջնային թունաբանական գնահատումը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության առարկա են հանդիսացել «Իմիդակլոպրիդ» միջատասպան միացության երկու պատրաստուկային ձևերը՝ «Իմիդ. Արմ. ԶԿԽ» (ջրային կախույթի խտածո) և «Իմիդ.Արմ. ԶԴՀ» (ջրում դիսպերսվող հատիկներ), որոնք պարունակում են ազդող նյութ, ոչ իոնաձին և իոնաձին մակերևութաակտիվ նյութեր (ՄԱՆ), բնական զինեթթվի միացություններ:

Առաջնային թունաբանական գնահատման հետազոտություններն իրականացվել են ըստ ընդունված ժամանակակից մեթոդական ցուցումների [2-7]՝

- թունայնության գնահատում ներստամոքսային միանվագ բռնագդման եղանակով (DL_0 , DL_{50} , DL_{100}),

- մաշկազրգոյիզ ազդեցության գնահատում,

- մաշկառեզորբցիոն ազդեցության գնահատում,

- տեսանելի լորձաթաղանթների վրա ազդեցության գնահատում,

- ալերգաձին հատկությունների գնահատում:

Հետազոտություններն իրականացվել են սեռահասուն, երկսեռ առնետների վրա՝ փորձնական և ստուգիչ խմբերով: Փորձակենդանիները պահվել են ԵՊԲՀ Գիտական կենտրոնի կենդանաւոցում՝ միանման պայմաններում և հաստատուն կերաբաժնով: Պատրաստուկների թունայնության գնահատումը ներստամոքսային (per os) եղանակով կատարվել է քաղցած վիճակում՝ միանվագ բռնագդմամբ՝ համապատասխան զոնդի օգնությամբ:

«Իմիդ.Արմ.ԽԶԿ»-ն փորձարկման է ենթարկվել 100-700 մգ/կգ, «Իմիդ.Արմ.ԶԴՀ»-ն՝ 100-800մգ/կգ չափաքանակների տիրույթում, ջրային կախույթի տեսքով:

«Իմիդ.Արմ.ԶԿԽ»-ի և «Իմիդ.Արմ.ԶԴՀ»-ի մաշկառեզորբցիոն ազդեցությունը (մաշկային թունայնություն) գնահատվել է փորձակենդանիների պոչերի 2/3-ը բուն պատրաստուկների մեջ միանվագ ընկղմելով՝ 4-ժամ պահաժամով, 15-օրյա դիտարկման ժամանակահատվածում, արձանագրելով կենդանիների թունավորման կլինիկական պատկերը, անկման փաստը:

Մաշկագրգռիչ ազդեցությունը ուսումնասիրվել է փորձակենդանիների կողային մակերևույթների անվնաս մազազերծված հատվածի վրա «Իմիդ.Արմ.ՋԿԽ»-ի և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ»-ի 4 ժամ պահաժամով միանվագ, իսկ ընդհանուր թունայնության գնահատման համար՝ բազմակի վրադրումների եղանակով:

Թունայնության գնահատման չափանիշ են ծառայել առնետների անկման փաստը և ժամանակը, թունավորման նախանշաններն ու ի հայտ գալու ժամանակը, թեստավորված հատվածների (կողային մաշկածածկույթներ, պոչեր) այտուցը, կարմրությունը, գրգռվածությունը, արյունազեղումների առկայությունը, վարքային դրսևորումների խախտումները, փորձակենդանիների մարմնի զանգվածի փոփոխությունը: Դիտարկումները իրականացվել են 15-օրյա ժամանակահատվածում: «Իմիդ.Արմ.ՋԿԽ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկներով մաշկային բազմակի վրադրումներից հետո իրականացվել է առնետների ծայրամասային արյան շրջանառության որոշ ձևավոր տարրերի, ԿԼՀ-ի (ենթաշեմքային էլեկտրական իմպուլսների գումար՝ ԵԷԻԳ), երիկամների (օրական դիուրեզ, մեզի տեսակարար կշիռ) ֆունկցիոնալ գործունեության գնահատում: Կատարվել է առնետների ներքին օրգանների մակրոգնոմ, կշռում, կշռային գործակիցների հաշվարկ:

Տեսանելի լորձաթաղանթների վրա «Իմիդ.Արմ.ՋԿԽ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» ազդեցությունը գնահատվել է աչքի շաղկապենային պարկի մեջ բուն պատրաստուկների 1-ական կաթիլի ներմուծմամբ, դիտարկման նույն ժամանակահատվածում, գնահատելով լորձաթաղանթների ընդհանուր վիճակը, գրգռվածությունը, արցունքառատությունը և այլն:

«Իմիդ.Արմ.ՋԿԽ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկների հնարավոր ալերգածին հատկությունները գնահատվել են առնետների վրա սկարիֆիկացնող նմուշով թեստավորման եղանակով, լեյկոցիտներին բնորոշ լիզիսի և ագլոմերացիայի ռեակցիաների հիման վրա: Որպես հակաձին են ծառայել պատրաստուկների աշխատանքային լուծույթները՝ 200-ական մգ/կգ չափաքանակներով:

Պատրաստուկների միջին մահացու և այլ չափաքանակների հաշվարկները իրականացվել են ըստ Վ.Բ.Պրոգորովսկու՝ մահացության կորի պրոբիտ-անալիզի համար նախատեսված նվազագույն քառակուսիների մեթոդով:

Հետազոտությունների արդյունքները հաշվարկվել են կենսաբանական գիտափորձի մաթեմատիկական մշակման վիճակագրության մեթոդով: Ստացված տվյալների նշանակությունը որոշվել է հավաստիության $p \leq 0,05$ ցուցանիշով:

Արդյութները և դրանց քննարկումը

Առաջնային թունաբանական գնահատման արդյութները վկայում են, որ «Իմիդ.Արմ.ՋԿԻ»-ն 700 մգ/կգ և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ»-ն 800մգ/կգ չափաքանակները առնետների համար հանդիսացել են բացարձակ մահացու(DL100) միանվագ ներստամոքսային բռնազդման ժամանակ: Թունավորման կլինիկական պատկերը բնութագրվել էր կենդանիների շնչառության ռիթմի խանգարումով, դողով, ջղաձգությամբ, առատ թթագատությամբ, ծայրանդամների պարեզով, սննդի, ջրի նկատմամբ անտարբերությամբ, ձայնային, ցավային և այլ գրգռիչների հանդեպ անընկալունակությամբ, ինչը վկայում էր նյութերի օրգանիզմի վրա ընդհանուր թունավոր ազդեցության, առավելապես,ԿՆՀ-ի ֆունկցիայի խանգարումների մասին: Կենդանիների անկում գրանցվել էր դիտարկման առաջին 7 օրերի ընթացքում: Նրանց ներքին օրգանների մակրոգնումը արձանագրել էր արյունալեցում, որովայնի խոռոչում արյունային էքսուդատի առկայություն: «Իմիդ.Արմ.ՋԿԻ»-ի 100մգ/կգ, և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ»-ի 400մգ/կգ չափաքանակները առնետների համար հանդիսացել են ոչ մահացու (DL0), շատ թույլ արտահայտված թունավորման կլինիկական պատկերով, որն անհետացել էր բռնազդումից 24 ժամ անց:

«Իմիդ.Արմ.ՋԿԻ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկների մաշկա-գրգռիչ, մաշկառեգորբցիոն ազդեցությունների ուսումնասիրության դիտարկման ժամանակահատվածում փորձակենդանիների անկում, թունավորման տեսանելի կլինիկական պատկեր, մաշկի թեստավորված հատվածների այտուց, կարմրություն, գրգռվածություն, արյունազեղումներ, օրգանիզմի ֆունկցիոնալ վիճակը բնութագրող որոշ ցուցանիշների հավաստի փոփոխություններ ստուգիչ խմբի համեմատությամբ չեն արձանագրվել (Աղյուսակ)։ Կենդանիների աչքի շաղկապենային պարկ ներմուծելիս պատրաստուկների ազդեցությամբ գրանցվել էր առատ արցունքահոսություն, լորձաթաղանթների կարմրություն, որոնք անհետացել էին դիտարկման 2-րդ օրը:

«Իմիդ.Արմ.ՋԿԻ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկների ալերգածին ակտիվության գնահատման ժամանակ առնետների լեյկոցիտների բնորոշ լիզիսի ռեակցիայի ինդեքսը կազմել է 10 (սահմանային), լեյկոցիտների բնորոշ ագլոմերացիայի ռեակցիայի արժեքը ստուգիչի համեմատությամբ՝ 1,7%: «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ»-ի համար ցուցանիշները կազմել են 8,5 (սահմանայինից ցածր) և 1,25% համապատասխանաբար:

Աղյուսակ

Առնետների օրգանիզմի ֆունկցիոնալ վիճակը բնորոշող որոշ ցուցանիշներ

«Իմիդ.Արմ.ՋԿԻ»(1), և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» (2)

պատրաստուկներով մաշկային թեստավորումից հետո $\bar{X} \pm Sx$

Ցուցանիշներ	Փորձական խումբ	Ստուգիչ խումբ
Մարմնի զանգված (կգ)	(1) $0,206 \pm 0,016$ (2) $0,208 \pm 0,02$	$0,199 \pm 0,022$ $0,205 \pm 0,064$
Էրիթրոցիտների քանակը ($10^{12} / L$)	(1) $5,2 \pm 0,1$ (2) $5,7 \pm 0,12$	$5,3 \pm 0,08$ $5,9 \pm 0,24$
Լեյկոցիտների քանակը ($10^9 / L$)	(1) $9,8 \pm 0,2$ (2) $9,7 \pm 0,7$	$9,9 \pm 0,08$ $9,5 \pm 0,2$
Հեմոգլոբինի բաղադրությունը (գ/L)	(1) $159,9 \pm 5,7$ (2) $158,6 \pm 2,1$	$160,6 \pm 3,4$ $158,7 \pm 3,1$
Դիուրեզ (մլ)	(1) $3,9 \pm 0,07$ (2) $3,2 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,12$ $3,3 \pm 0,1$
Մեզի տեսակարար կշիռ	(1) $1014,7 \pm 2,5$ (2) $1020,7 \pm 1,3$	$1015,0 \pm 3,5$ $1021,5 \pm 1,4$
ԿՆՀ ԵԷԻԳ	(1) $6,3 \pm 0,4$ (2) $6,2 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,6$ $6,1 \pm 0,6$

Հայրենական արտադրության «Իմիդակլոպրիդ» նոր, սինթետիկ միջատասպան միացության երկու պատրաստուկների՝ «Իմիդ.Արմ.ՋԿԻ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» առաջնային թունաբանական գնահատման արդյունքները վկայում են, որ միանվագ ներստամոքսային բռնագդման ժամանակ՝

- «Իմիդ.Արմ.ՋԿԻ» պատրաստուկի միջին մահացու չափաքանակ է (ՄՄՉ, DL_{50}) հանդիսացել $438,33$ մգ/կգ-ը ($594,18$ -:- $282,48$), բացարձակ մահացու չափաքանակ (ԲՄՉ, DL_{100}) - 700 մգ/կգ-ը, ոչ մահացու չափաքանակ՝ (DL_{0-})՝ 100 մգ/կգ-ը,

- «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկի միջին մահացու չափաքանակը (ՄՄՉ, DL_{50}) $646,0$ մգ/կգ է ($702,5$ -:- $589,5$), բացարձակ մահացու չափաքանակը (ԲՄՉ, DL_{100})՝ 800 մգ/կգ, ոչ մահացու չափաքանակը (DL_{0-} -ն)՝ 400 մգ/կգ ,

- «Իմիդ.Արմ.ՋԿԻ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկները իրենց թունայնությամբ դասվել են վտանգավորության II դասին

ա. ըստ ԱՀԿ դասակարգման [8],

բ. ըստ ՀՀ ԱՆ «Թունաքիմիկատների պահպանման, փոխադրման, կիրառման և վաճառքի սանիտարական կանոններ և նորմեր»-ի N 790 հրամանի [1],

գ.ըստ Պարենի միջազգային կազմակերպության «Սուր թունունակության վտանգավորության կատեգորիաներ, քիմիական նյութերի դասակարգման ու պիտակավորման գլոբալ համակարգի և թունաքիմիկատների բաշխման և օգտագործման միջազգային կոդեր»-ի [9-11],

-«Իմիդ.Արմ.ՋԿԽ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկներով փորձարկումները չեն արձանագրել մաշկային ակնհայտ տեղային և ռեգորբցիոն ազդեցություններ,

- «Իմիդ.Արմ.ՋԿԽ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկների մաշկային թունայնությունը՝ $DL_{50cut} > 5000$ մգ/կգ է,

- «Իմիդ.Արմ. ՋԿԽ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկները աչքի տեսանելի լորձաթաղանթների վրա ունեն թույլ զրգոյիչ ազդեցություն,

-«Իմիդ.Արմ. ՋԿԽ» և «Իմիդ.Արմ.ՋԴՀ» պատրաստուկները պատկանում են թույլ ալերգածին միացությունների խմբին:

Поступила 06.12.16

Токсиколого-гигиеническая оценка нового отечественного инсектицида

**С.Б. Погосян, С.А. Мурадян, Н.С. Тадевосян, С.О. Тер-Закарян,
А.Н. Джанджапаян, А.А. Микаелян**

Дана токсикологическая характеристика двух препаративных форм нового отечественного инсектицида “Имидаклоприд”: “Имид.Арм. СВС” и “Имид.Арм.ВДГ”, синтезированных научными сотрудниками Армянского национального политехнического университета. По полученным результатам токсикологических исследований, обе препаративные формы были отнесены к соединениям II класса опасности по классификации ВОЗ (2009), приказу №790 МЗ РА. Соединения не обладают местно-раздражающим, резорбтивно-токсическим действием на неповрежденную кожу, не оказывают влияния на слизистую оболочку глаз и относятся к слабым аллергенам.

The toxic-hygienic evaluation of new insecticide of native production

**S.B. Poghosyan, S.A. Muradyan, N.S. Tadevosyan, S.H. Ter-Zaqaryan,
A.N. Tchantchapanyan, A.H. Miqaelyan**

The toxicity of “Imid.Arm.MHC” and “Imid.Arm.HDS”, two preparations of a new insecticide «Imidacloprid» of native production synthesized by

the scientists of National Polytechnical University has been evaluated. According to the results of the investigation both preparations are classified to the II group of hazard according to WHO (2009) classification and “The sanitary rules and norms of storage, transportation, usage and selling of toxic chemicals” of MOH of Armenia (order. N 790), have no obvious local inflammatory and resorptive-toxic action on the skin and belong to the low allergenic compounds group.

Գրականություն

1. ՀՀ ԱՆ «Թունաքիմիկատների պահպանման, փոխադրման, կիրառման և վաճառքի սանիտարական կանոններ և նորմեր»-ի N 790 հրաման: Երևան, 2005:
2. *Алексеева О.Г., Дудева Л.А.* Аллергия к промышленным химическим соединениям. М., 1978.
3. *Антонович Е.А., Казан Ю.С., Спыну Е.И. и др.* Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. Киев, 1988.
4. *Беленкий М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. М., 1978.
5. *Кост Е.У.* Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М., 1975.
6. Оценка воздействия вредных веществ на кожные покровы. МУ, М., 1980.
7. *Ронин В.С., Старобинец Т.М., Утевский Н.Л.* Руководство к лабораторным исследованиям. М., 1987.
8. WHO. The WHO recommended classification of pesticides hazard and Guidelines to classification. IPCS, IOMC, 2009.
9. FAO. Guidelines on good labelling practice for pesticides. FAO, Rome, 1985.
10. FAO. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides (amended version). FAO, Rome, 1990.
11. FAO. International code of conduct on the distribution and use of pesticides – revised version (adopted by the 123rd Session of the FAO Council in November 2002). Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2005.

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

**Քուրքումինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը
ռոտենոնով հարուցված Պարկինսոնի հիվանդության
առնետների մոդելում: Վարքային ուսումնասիրություն**

**Լ.Վ. Դարբինյան, Կ.Վ. Սիմոնյան, Լ.Է. Համբարձումյան,
Լ.Պ. Մանուկյան, Վ.Ա. Չավուշյան, Վ.Հ. Սարգսյան**

*ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվ. ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի
գգայաշարժիչ ինտեգրացիայի լաբորատորիա
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22*

Բանալի բառեր. Պարկինսոնի հիվանդություն, գլանային թեստ,
քուրքումին, ռոտենոն

Պարկինսոնի հիվանդությունը (ՊՀ) հանդիսանում է անհայտ ծագումնաբանությամբ ամենատարածված նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունը և բնութագրվում է շարժողական ախտանիշներով՝ հանգստի դող, մկանային ռիգիդություն, բրադիկինեզիա, պոստուրալ ռեֆլեքսների բացակայություն, ինչպես նաև տեղի է ունենում բազմաախտակարգային դեգեներացիայի բարդ փոխազդեցություն ու նյարդամիջնորդանյութերի պաշարների հյուծում և սև նյութի դոֆամիներգիկ նեյրոնների կորուստ: Խոլիներգիկ դեներվացիան տեղի է ունենում ՊՀ վաղ շրջանում [10]: Ռոտենոնը գնահատվել է 2000 թվականին միտոքոնդրիալ կոմպլեքս I-ի 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինանման արգելակման շնորհիվ [7]: Սակայն, մինչ այդ, ռոտենոնը եղել է լուրջ բանավեճի թեմա [6]: Ինչպես 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինը, ռոտենոնը նույնպես հեշտությամբ հատում է արյուն-ուղեղային պատնեշը, որտեղ այն առաջացնում է օքսիդատիվ սթրես և կուտակվում է դոֆամիներգիկ նեյրոններում: Այնուամենայնիվ, ԱԵՖ-ի կրճատումը բջջային մահվան պատճառ չէ: Ավելին, թթվածնի ռեակտիվ ձևերի մեծ քանակությունն է սև նյութի շրջանում հանգեցնում վնասի [18]: Համաձայն որոշ հետազոտողների տվյալների՝ ռոտենոնի մոդելի կարևոր առաջնայնությունն այն է, որ կուտակվում է ալֆա սինուկլեին սպիտակուց, որը ՊՀ հիմնական բնորոշիչներից մեկն է, մինչդեռ 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպի-

րիդինը և 6-հիդրօքսիդոֆամինը այսպիսի կուտակումներ չեն առաջացնում: Բացի այդ, որոշ առնետներ ներքին դիմադրություն են ցուցաբերում ռոտենոնի հանդեպ, միայն 50 %-ի մոտ է առաջանում նեյրոդեգեներացիա: Ռոտենոնով փորձարկումները պահանջում են մեծ թվով կենդանիներ [4] և այս մեթոդը շատ հետազոտողների համար նախընտրելի չէ, չնայած նրան, որ հարուցում է ՊՀ հիմնական բնորոշ գծեր, որոնք չեն առաջացնում 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինը կամ 6-հիդրօքսիդոֆամինը [7].

Ավելի վաղ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ռոտենոնի ներորովայնային ներարկումը հարուցում է դոֆամինի քանակի հյուծում և L-DOPA-պատասխանատու լոկոմոտոր խանգարումներ [1, 2]. Ռոտենոնի ներարկումը (ամեն օր, ներորովայնային) առաջացնում է զոլավոր մարմնի դոֆամինի հյուծում, սև նյութ-զոլավոր մարմին դոֆամինային տերմինալների դեգեներացիա և սև նյութում թիրոզին հիդրօքսիլազա-դրական նեյրոնների կորուստ [5]. Համեմատելով օսմոտիկ պոմպերի միջոցով ռոտենոնի ներերակային և ենթամաշկային ներարկումները ներորովայնային եղանակի հետ, ցույց է տրվել, որ ներորովայնային եղանակը ևս սև նյութում առաջացնում է ալֆա սինուկլեին սպիտակուցի կուտակում և ագրեգացիա [3, 19]: Աստրոցիտների և միկրոգլիալ բջիջների ակտիվացումը նույնպես ներգրավված է ռոտենոնով հարուցված նեյրոտոքսիկության գործընթացում, որը ՊՀ մեկ այլ բնորոշ գիծ է [13, 19]: Անցած տասնամյակի ընթացքում հետազոտողները առավել հետաքրքրություն են ցուցաբերել նյարդապաշտպան ազդեցությանը, որի արդյունքում նյարդապաշտպան և հիվանդության փոփոխման ազենտների մասին մեծ ծավալի հետազոտական աշխատանքներ են տպագրվել: Սա բարձրացրել է ՊՀ կանխարգելման համար նոր նյարդապաշտպան թերապևտիկ տարբերակներ ստեղծելու ակնկալիքները, սակայն մինչ օրս դա չի իրագործվել [20]: Քուրքումինը հանդիսանում է քրքումի ակտիվ պոլիֆենոլային միացություն (*Curcuma longa*), որը հնդկական խոհանոցում լայնորեն օգտագործվում է որպես կենսակտիվ համեմունք: Քուրքումինը ընդունակ է արգելակելու c-Jun N-տերմինալի կինազային ուղիները, որ ենթադրում է, որ նրա նյարդապաշտպան ազդեցությունները միայն նրա հակաօքսիդանտային հատկություններով չեն պայմանավորված: Վերջերս, հետազոտողների կողմից կատարված մեկ այլ հայտնագործություն 6-հիդրօքսիդոֆամինային առնետների մոդելներում ցույց է տվել քուրքումինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը [9]: Ցույց է տրված նաև, որ քուրքումինոիդներով բուժումը մինչ ռոտենոնով դեգեներացիայի առաջացումը (150 մգ/կգ/օր, ուտելու եղանակով, 1 շաբաթ տևողությամբ) կանխում է 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդին-

միջնորդավորված դոֆամինի սպառումը, թիրոզին հիդրօքսիլազայի իմունառեակտիվությունը և արգելակում է գլիալ ֆիբրիլյար թթվային սպիտակուցների արտահայտվածությունը: Նմանապես, կրճատում է նախաբորբոքային ցիտոկինների (IL-6, IL-1 β , TNF- α) և ընդհանուր նիտրիտի առաջացումը 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6-տետրահիդրոպիրիդինով հարուցված մկների զոլավոր մարմնում [14]: Գլանային թեստը կիրառվում է առնետների ֆունկցիոնալ արդյունքների գնահատման համար Հանտինգտոնի հիվանդության [12], ՊՀ [11], և կաթվածի զանազան մոդելներում [8]: Քանի որ գլանային թեստը գնահատում է առջևի վերջույթների սպոնտան օգտագործումը, այն ունի կարևոր նշանակություն դոֆամիներգիկ ասիմետրիայի պայմանական չափման համար: Տվյալ աշխատանքի նպատակն է հանդիսանում ռոտենոնով հարուցված վարքային խանգարումներով առնետների մոտ ցույց տալ քուրքումինի կանխարգելիչ և նյարդապաշտպան ազդեցությունը:

Նյութը և մեթոդները

Կենդանիներ

Հասուն ալբինո առնետները 200 ± 20 գ, վերցվել են Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի փորձարարական կենտրոնից: Կենդանիները պահվել են 25 ± 2 °C ջերմաստիճանում, 12 ժամ լույս և խավար պայմաններում, լուսավոր՝ 07:00 – 19:00 ժամանակահատվածում: Կենդանիների սնունդը և ջուրը եղել են ըստ պահանջի: Բոլոր փորձերը իրականացվել են Երևանի պետական բժշկական համալսարանի էթիկայի կոմիտեի «Լաբորատոր կենդանիների խնամքի սկզբունքների» պահանջների և Եվրոպական համայնքների խորհրդի կողմից 1986 թվականի նոյեմբերի 24-ին ընդունված հրահանգին համապատասխան:

Ռեագենտներ

Ռոտենոնը և քուրքումինը ներկրվել են «Sigma Aldrich»-ի կողմից: Ռոտենոնը լուծվել է 2.5 մգ/մլ արևածաղկի յուղում և ներարկվել է ներորովայնային (1 մլ/կգ, 3 շաբաթ): Ստուգիչ խմբի առնետներին ներարկվել է արևածաղկի յուղ (1 մլ/կգ): Դիմեթիլսուլֆօքսիդը (1 մլ/կգ, ն/ո) և քուրքումինը (200 մգ/կգ, ն/ո) տրվել են առնետներին ամեն օր 3 շաբաթ տևողությամբ: Քուրքումինը լուծվել է դիմեթիլսուլֆօքսիդում:

5 րոպե տևողությամբ փորձարկման համար առնետները բաժանվել են 4 խմբերի, յուրաքանչյուրում 6 կենդանի՝ ստուգիչ (յուղ), ռոտենոնային, դիմեթիլսուլֆօքսիդ և քուրքումին: 3 րոպե տևողությամբ

փորձարկման համար առնետները բաժանվել են 4 խմբերի, յուրաքանչյուրում 3 կենդանի՝

Խումբ I - ռոտենոն, 2.5 մգ/մլ, 3 շաբաթ

Խումբ II - արևածաղկի յուղ, 1 մլ/կգ, 3 շաբաթ

Խումբ III - ռոտենոն (3 շաբաթ) + դիմեթիլսուլֆոքսիդ (1 մլ/կգ, 3 շաբաթ)

Խումբ IV - ռոտենոն (3 շաբաթ) + քուրքումին (3 շաբաթ)

III և IV խմբերում քուրքումինը և դիմեթիլսուլֆոքսիդը տրվել են ՊՀ մոդելի առաջացումից 3 շաբաթ անց:

Գլանային թեստ

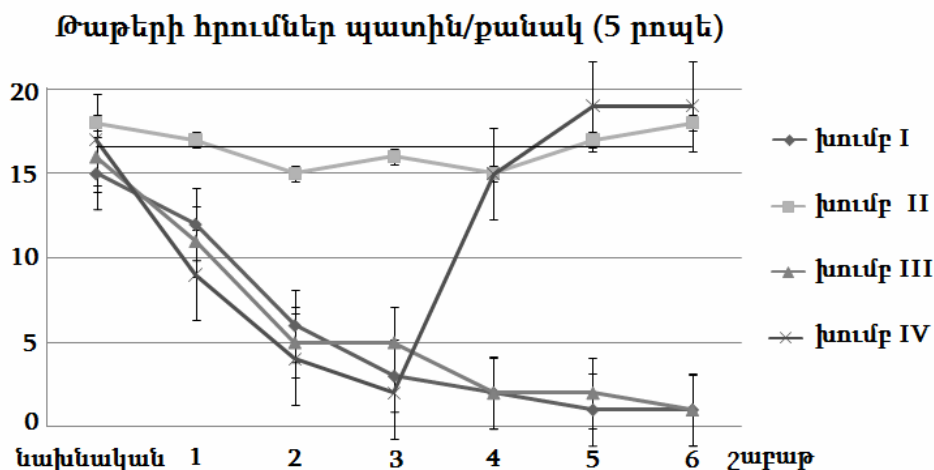
Բոլոր առնետները տեղադրվել են գլանի մեջ 3 և 5 բուպե տևողությամբ 7, 14, 21, 28, 25 և 42 օրերում: Այս թեստի նպատակն է հանդիսացել որոշել շարժման կողային ուղղվածության առկայությունը և չափը՝ որպես միակողմանի նյարդաբանական վնասի ցուցանիշ: Կենդանին դրվում է մաքուր օրգանական ապակուց պատրաստված գլանի մեջ (20 սմ տրամագծով և 30 սմ բարձրությամբ), որպեսզի գնահատվի շարժողական ասիմետրիան: Այնուհետև տեսագրման միջոցով հաշվվում են կենդանիների շարժումները: Առջևի թաթերը վեր բարձրացնելու ժամանակ պետք է դիպչեն գլանի պատին: Առնետները փորձարկվել են միայն մեկ անգամ, որպեսզի կանխվի վարժեցումը ապարատին: Երբ առնետները տեղադրվում են գլանի մեջ, սկսում են ցուցաբերել զննողական վարքագիծ, ներառյալ թաթերի բարձրացումը: Այս վարքագիծը նկատվում է թեստի ժամանակ: Առնետները տեղադրվում են 30 սմ բարձրությամբ և 20 սմ տրամագծով ապակյա գլանի մեջ 3 և 5 բուպե տևողությամբ և հաշվվում են թաթերով վեր բարձրացումների քանակը: Բարձրացումները տարբերակվել են, երբ կենդանին բարձրացրել է իր առջևի վերջույթները ուսերի մակարդակից վեր և հպվել է գլանի պատերին մեկ կամ երկու վերջույթներով: Առջևի վերջույթների հեռացնելը և սեղանի մակերեսին հպվելը կատարվել է մինչև մյուս բարձրացումը [5]: Արդյունքների տվյալները ներկայացվել են որպես $\pm$ SEM: Վիճակագրական վերլուծությունը խմբերի միջև կատարվել է Ստյուդենտի *t*-թեստի միջոցով և $p < 0.05$ համարվել է վիճակագրորեն հավաստի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Գլանային թեստ

Կիրառվել է առջևի թաթերի օգտագործման ասիմետրիայի թեստը: Այս թեստի առավելությունները նկարագրվել են Schallert T. et al.-ի

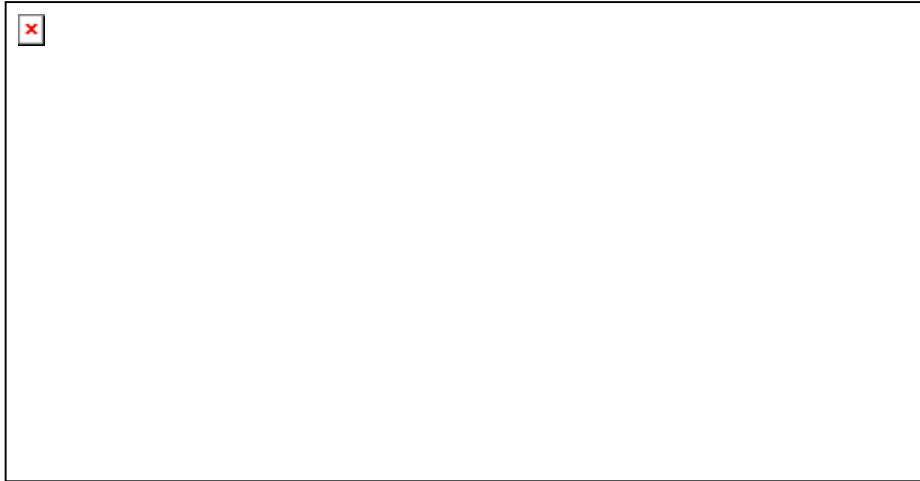
[17]: Շարժողական համակարգի վերահսկման անկայունության փորձարկումները իրականացվել են նաև ՊՀ միակողմանի 6-հիդրոքսիդոֆամինային առնետների մոդելներում [21]: Փորձարկվել են 4 խմբերում համապատասխան ներարկված կենդանիները: Տվյալ փորձարկման ժամանակ բոլոր թաթերի տվյալները միջինացվել են, քանի որ ռոտենոնը առաջացնում է երկկողմանի ախտանիշներ: Քանի որ ռոտենոնը երկկողմանի է վնասում շարժողական վարքը, ակտիվությունը չափվել է հաշվելով յուրաքանչյուր կենդանու 3 և 5 րոպե երկու թաթերով դեպի վեր կանգնելու տևողությունը՝ առանց գրանցելու սպեցիֆիկ վերջույթների օգտագործումը: Ներկա աշխատանքում ռոտենոնի դեղաչափը (2.5 մգ/կգ/օր), 21 օր տևողությամբ առաջացրել է վարքային առանձնահատուկ փոփոխություններ (նկ. 1,2): Արևածաղկի յուղ (1մլ/կգ) ստացած առնետների մոտ Պարկինսոնյան ախտանշաններ չեն գրանցվել: Յուրաքանչյուր ժամանակահատվածում ամեն մի առջևի թաթի համար 3 փորձարկում է գրանցվել և տրվել է դրանց միջինացված արժեքը:



Նկ. 1. Գլանային թեստ 5 րոպե

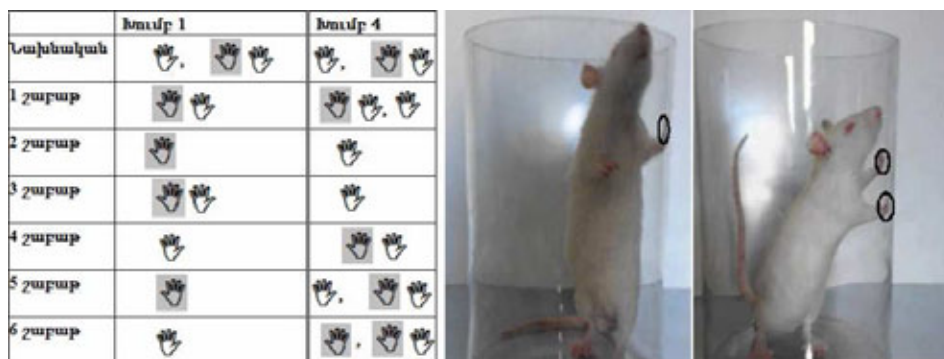
Սպոնտան թաթերով դեպի վեր կանգնելու միավորները հաշվվել են արևածաղկի յուղ (1մլ/կգ), դիմերթիլսուլֆօքսիդ, քուրքումին և ռոտենոն (2.5 մգ/կգ/օր) ստացած կենդանիների համար, որոնք ստուգվել են մինչ ներարկումը և 1-6 շաբաթներում (նկ. 1, 2, 3): Երբ քանակապես ներկայացվում է առջևի թաթերի դեֆիցիտը, օգտագործվում է առջևի թաթերի միավորը (0 միավորը նշանակում է, որ առջևի թաթերի ֆունկցիան բացակայում է, իսկ 20-ը նշանակում է, որ դեֆիցիտ չկա), I խմբի առնետները ցուցաբերել են փոքր-ինչ ավելի վատ ցուցանիշներ, քան

ստուգիչ խմբի առնետները (նկ. 1, 2), սակայն այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է ($p < 0.05$):

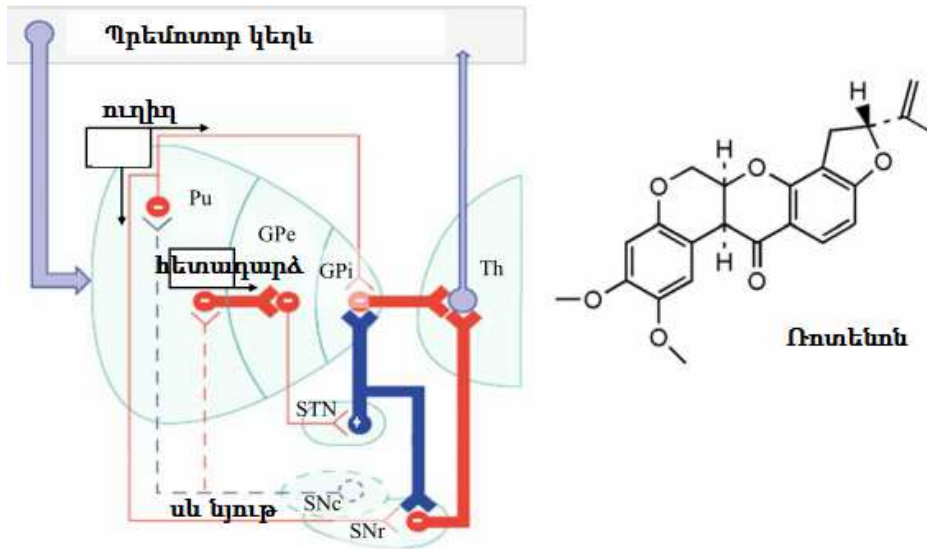


Նկ. 2. Գլանային թեստ 3 րոպե

Ստուգիչները համեմատվել են ռոտենոն ստացած (3 շաբաթ անց) առնետների հետ և հայտնաբերվել է շարժողական փոփոխություններ (նկ. 1, 2): Կեցվածքի անկայունությունը ընկած է մի շարք վարքային դեֆիցիտների հիմքում, որոնք ՊՀ կենդանական մոդելներում դիտարկվել են որպես ընդհանուր: ՊՀ առնետների մոտ առկա է վնասված թաթի, կեցվածքի փոփոխություններ, որոնք ներառում են պատասխանը կշռի փոփոխությանը: Կենդանիները առավելապես նախաձեռնում են շարժումը ոչ վնասված առջևի թաթով, մասնավորապես կողային շարժումներում մակերեսների ողղահայց հետազոտման ժամանակ [16]:



Նկ. 3. Գլանի պատին թաթերի հպման հաջորդականությունը և ժամանակը



Նկ. 4. Ռոտենոնի ազդեցության մեխանիզմը և ՊՀ ախտաբանության ժամանակ նեյրոնների ուղիղ և հետադարձ կապը

Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների ժամանակ բացահայտվել է քուրքումինի հակաապոպտոզային հատկությունը և ցույց է տրված, որ այն բարելավում է նյարդաախտաբանական փոփոխությունները [15]: Մեր կողմից հայտնաբերվել է, որ ռոտենոն ստացած առնետները ցուցաբերել են կանգնման կայուն նվազում 3 շաբաթների ընթացքում՝ համեմատած արևածաղկի յուղ ստացած կենդանիների հետ: Ռոտենոնի ներորովայնային (2.5 մգ/կգ) ներարկումը ամբողջ փորձարկման ընթացքում առաջացնում է կանգնման կայուն դեֆիցիտ (նկ. 3): 5 թույե ռոտենոնի ներարկում (3-6 շաբաթ) ստացած առնետները դրսևորում են վարքային կտրուկ փոփոխություններ (նկ. 1), քան II խմբի առնետները, և այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է ($p=0.0001$, $p<0.05$): I և III խմբի առնետների վարքային ցուցանիշները համեմատվել են քուրքումին ստացած առնետների ցուցանիշների հետ (3 շաբաթ անց, խումբ IV) և նկատվել են զգալի փոփոխություններ ($p=0.0003$, $p<0.05$) (նկ. 1):

3 թույե ռոտենոնի ներարկումը (3-6 շաբաթ) հանգեցնում է վարքային կտրուկ փոփոխությունների (նկ. 2)՝ համեմատած II խմբի առնետների հետ, և այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է ($p=0.0001$, $p<0.05$): Առաջին և երրորդ խմբի առնետների վարքային ցուցանիշները համեմատվել են քուրքումին ստացած առնետների ցուցա-

նիշների հետ (3 շաբաթ անց, խումբ IV) և նկատվել են զգալի փոփոխություններ ($p=0.0002$, $p=0.0007$, $p<0.05$) (նկ. 2): Քուրքումինով բուժումից հետո վերականգնվել են թաթերը վեր բարձրացնելու և պոստուրալ խանգարումները, որոնք նկատվել էին I և III խմբերում: Գլանային թեատի ցուցանիշները IV խմբում (քուրքումին, 200մգ/կգ) գրեթե լրիվ վերականգնվեցին ռոտենոնի ներարկումից հետո 4, 5, 6 շաբաթներում (նկ. 3) և մոտ էին II խմբի և նախնական ցուցանիշներին (նկ. 1, 2):

Այսպիսով, ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ռոտենոնով հարուցված վարքային խանգարումներով առնետների մոտ քուրքումինը ունի կարգավորիչ և նյարդապաշտպան ազդեցություն:

Поступила 21.02.17

Нейропротективный эффект куркумина на ротенон-индуцированной модели болезни Паркинсона: поведенческое исследование

**Л. В. Дарбинян, К.В. Симонян, Л.Э. Амбарцумян, Л.П. Манукян,
В.А. Чавушян, В.А. Саргсян**

Болезнь Паркинсона (БП) является прогрессирующим заболеванием, которое повреждает нейроны в определенных дофаминергических областях мозга, вызывая тремор покоя, ригидность и брадикинезию. Воздействие ротенона приводит к паркинсонизму, вызывает гибель дофаминергических нейронов в черной субстанции, а также двигательные нарушения. Цилиндр тест был использован для оценки функционального результата на крысиной модели БП. Все крысы были помещены в прозрачный цилиндр в течение 3 и 5 минут на 14, 21, 28, 35 и 42-й день после внутрибрюшинного введения ротенона и куркумина. Ежедневное внутрибрюшинное введение ротенона в дозе 2,5 мг/кг вызвал прогрессивные поведенческие дефициты. Куркумин является полифенолом, который в основном присутствует в корне куркумы (*Curcuma longa*). Доклинические данные показали, что куркумин обладает нейропротективными и антиоксидантными свойствами на моделях БП. Введение куркумина (200 мг/кг, в/б) значительно улучшило ротенон-индуцированные поведенческие нарушения.

Neuroprotective effect of curcumin on a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Behavioral study

L.V. Darbinyan, K.V. Simonyan, L.E. Hambardzumyan, L.P. Manukyan,
V.A. Chavushyan, V.H. Sarkisian

Parkinson's disease (PD) is a progressive disease that damages neurons in specific dopaminergic brain areas, causing resting tremor, rigidity and bradykinesia. Exposure to rotenone leads to parkinsonian features, such as loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, and motor impairment. The cylinder test has been used to test functional outcome for rat model of PD. All rats were placed in a transparent cylinder for 3 and 5 minutes on day 14, 21, 28, 35 and 42 after intraperitoneal (i.p.) rotenone injection and curcumin treatment. Daily i.p. rotenone (2.5 mg/kg) produced progressive behavioral deficits. Curcumin is a polyphenol that is mostly present in the root of the turmeric plant (*Curcuma longa*). Several preclinical studies reported neuroprotective and antioxidant properties of curcumin in models of PD. Administration of curcumin (200 mg/kg, i.p.) significantly reversed the rotenone-induced behavioral impairments.

Գրականություն

1. Alam M., Schmidt W.J. L-DOPA reverses the hypokinetic behaviour and rigidity in rotenone-treated rats. *Behav. Brain Res.*, 2004;153:439-46.
2. Alam M., Schmidt W.J. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. *Behav. Brain Res.*, 2002;136:317-24.
3. Betarbet R., Canet-Aviles R.M., Sherer T.B. et al. Intersecting pathways to neurodegeneration in Parkinson's disease: effects of the pesticide rotenone on DJ-1, alpha-synuclein, and the ubiquitin-proteasome system. *Neurobiol. Dis.*, 2006;22:404-20.
4. Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G. et al. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.*, 2000, 3, p. 1301-1306.
5. Cannon J.R., Tapias V., Na H.M. et al. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.*, 2009;34:279-90.
6. Cicchetti F., Drouin-Ouellet J., Gross R.E. Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2009, 30, p. 475-483.
7. Duty S., Jenner P. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2011, 164, p. 1357-1391.
8. Karhunen H., Virtanen T., Schallert T. et al. Forelimb use after focal cerebral ischemia in rats treated with an alpha 2-adrenoceptor antagonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2003, 74(3), p. 663-669.
9. Khuwaja G., Khan M.M., Ishrat T. et al. Neuroprotective effects of curcumin on 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats: behavioral, neurochemical and immunohistochemical studies. *Brain Res.*, 2011, 1368, p. 254-263.
10. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann. Neurol.*, 59:591-596.

11. *Lundblad M., Andersson M., Winkler C. et al.* Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 2002, 15, p. 120–132.
12. *McBride J.L., Behrstock S.P., Chen E.Y. et al.* Human neural stem cell transplants improve motor function in a rat model of Huntington's disease. *J. Comp. Neurol.*, 2004, 475 : 211 – 219.
13. *Norazit A., Meedeniya A.C. et al.* Progressive loss of dopaminergic neurons induced by unilateral rotenone infusion into the medial forebrain bundle. *Brain research*, 2010, 1360, p. 119 – 129.
14. *Ojha R.P., Rastogi M., Devi B.P., Agrawal A., Dubey G.P.* Neuroprotective effect of curcuminoids against inflammation-mediated dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *J. Neuroimmun. Pharmacol.*, 2012; 7: 609-618.
15. *Pan R., Qiu S., Lu D.X., Dong J.* Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2008 May 5;121(9):832-9.
16. *Schallert T., Fleming S.M., Leasure J.L., Tillerson J.L., Bland S.T.* CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, Parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology*, 2000, 39:777–787
17. *Schallert T., Tillerson J.* Intervention strategies for degeneration of dopamine neurons in Parkinsonism: optimizing behavioral assessment of outcome. In: *Central nervous system diseases* (Emerich D.F., Dean III R.L., Sanberg P.R., eds), Humana, Totowa, NJ, p. 131–151.
18. *Sherer T.B., Betarbet R., Testa C.M. et al.* Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J. Neurosci.*, 2003, 23, p. 10756-10764.
19. *Sherer T.B., Kim J.H., Betarbet R., Greenamyre J.T.* Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp. Neurol.*, 2003;179:9–16.
20. *Shoulson I.* Experimental neurotherapeutics: leaps and bounds. *Arch. Neurol.*, 2002, 59, p. 689-691.
21. *Woodlee M.T., Kane J.R., Chang J. et al.* Enhanced function in the good forelimb of hemi-parkinson rats: compensatory adaptation for contralateral postural instability? *Exp. Neurol.*, 2008;211:511–7.

Клиническая медицина

УДК 616.126.426-005.8:612-073.97

***Speckle tracking* էխոսրտագրության կանխորոշիչ դերն
առանց ST հատվածի բարձրացման առաջնային
սրտամկանի ինֆարկտի ժամանակ**

Ռ. Վ. Շամոյան

*Լ. Ս. Հովհաննիսյանի անվ. սրտաբանության ԳՀԻ
0014, Երևան, Պարույր Սևակի փ., 5*

Բանալի բառեր. սուր կորոնար համախտանիշ, սրտամկանի ինֆարկտ, անկայուն ստենոկարդիա, *speckle tracking* էխոսրտագրություն, ձախ փորոքի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիա, *g/h աչք*, էլքային ցուցանիշներ, կանխորոշում

Գործիքային հետազոտություններից շատ կարևոր է էխոսրտագրության դերը, որը հաջողությամբ կիրառվում է ինչպես սուր, այնպես էլ քրոնիկ սրտանոթային հիվանդությունների ախտորոշման համար: Վերջին երկու տասնամյակի տեխնոլոգիական առաջընթացներն անմասն չեն մնացել նաև էխոսրտագրության ոլորտում՝ 3D (եռտարածական), հյուսվածքային դոպլեր, *speckle tracking*, վերջինս հանդիսանում է սույն հետազոտության կարևորագույն մասը: Ի տարբերություն ավանդական էխոսրտագրության՝ վերոնշյալ ուղղությունները սրտամկանի ուսումնասիրության ավելի զգայուն էխոսրտագրական մեթոդներ են [1,3,4,6,7]:

Speckle tracking էխոսրտագրությունը համակարգչային հատուկ ծրագրով գործող հետազոտության մեթոդ է, որն օժտված է սրտամկանային հյուսվածքի նորմալ կառուցվածքի և ֆունկցիայի ճանաչողության առանձնահատուկ զգայունությամբ, հետևաբար, սրտամկանային ախտահարումների տարբերակման ունակությամբ: Այս մեթոդով ուսումնասիրության օբյեկտը կարելի է բաժանել հատվածների, որոնք ստացվում են ներդաշնակ գունային պատկերներով՝ հնարավորություն տալով գաղափար կազմելու օրգանի տեղային և ընդհանուր ֆունկցիայի վերաբերյալ: *Speckle tracking* էխոսրտագրությամբ արդեն արձանագրվել են հաջողություններ այս կամ այն սրտային հիվանդու-

թյան ախտորոշման գործում, հատկապես սրտի իշեմիկ հիվանդության տառապող հիվանդներին ուսումնասիրելիս:

Սրտի իշեմիկ հիվանդության տարատեսակներից առանձնահատուկ մոտեցում է սահմանված սուր կորոնար համախտանիշի դեպքում [2,5,8,9], որը ներառում է 3 հիվանդաբանական միավոր՝ ST հատվածի բարձրացումով սրտամկանի ինֆարկտ (STZԲՄ), առանց ST հատվածի բարձրացման սրտամկանի ինֆարկտ (USTZԲՄ) և անկայուն ստենոկարդիա (ԱՍ): USTZԲՄ-ի և ԱՍ-ի դեպքում առաջին ժամերին վարման մոտեցումները նույնն են, չնայած այն հանգամանքին, որ մի դեպքում խոսքը վերաբերում է սրտամկանի ինֆարկտ հասկացությանը: Ամեն ինչ բացատրվում է նրանով, որ STZԲՄ-ի դեպքում տեղի է ունենում այս և/կամ այն կորոնար զարկերակի սուր էպիկարդիալ մակարդակով լուսանցքի ամբողջական խցանում, այլ կերպ ասած, տվյալ օջախում առկա է արյունամատակարարման կասեցում, որը պետք է շտապ վերականգնել դեղորայքային կամ ներանոթային միջամտությամբ, իսկ USTZԲՄ-ի դեպքում բացակայում է սուր էպիկարդիալ մակարդակով կորոնար զարկերակի լուսանցքի ամբողջական խցանումը, այլ կերպ ասած, վաղ ռեվասկուլյարիզացիան (անոթի անցանելիության վերականգնումը) հարաբերական ցուցում է:

Ըստ եվրոպական վերջին ուղեցույցների տվյալների՝ կրծքավանդակի սուր ցավ զանգատի կապակցությամբ անհետաձգելի թերապիայի բաժանմունքներ դիմողների վերջնական ախտորոշումներն հանդիպում են հետևյալ հաճախականությամբ [8]. USTZԲՄ՝ 15-20%, STZԲՄ՝ 5-10%, ԱՍ՝ 10%, այլ սրտային իրավիճակներ (միոկարդիտներ, կարդիոմիոպաթիաներ, տախիարիթմիաներ, սուր սրտային անբավարարություն և այլն)՝ 15%, ոչ սրտային իրավիճակներ (թոքային, անոթային, ստամոքս-աղիքային և այլն)՝ 50%: Հաշվի առնելով այս տվյալները՝ անհրաժեշտ է ընդգծել USTZԲՄ-ով հիվանդների ինչպես վաղ ախտորոշման, այնպես էլ ռիսկի գնահատման և կանխորոշման կարևորությունը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են Լ. Ա. Հովհաննիսյանի անվան սրտաբանության ԳՀԻ-ի ինֆարկտային բաժանմունք դիմած 30 հիվանդ (19 տղամարդ և 11 կին)՝ 2014-2016թթ. ընկած ժամանակահատվածում, որոնք ընտրվել են նախապես ընդունված առանց ST հատվածի բարձրացման առաջնային սուր կորոնար համախտանիշով 50 հիվանդից: Բոլոր հիվանդներին կատարվել է ավանդական և 2D (երկտարածական) *speckle tracking* էխոսրտագրություն, հետագայում

տրոպոնին T թեստի դրական դինամիկայի արդյունքում հաստատվել է առանց ST հատվածի բարձրացման առաջնային սրտամկանի ինֆարկտ (USTՀԲԱՄԻ) ախտորոշումը: Հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդների միջին տարիքը կազմել է 67 ± 5 տարեկան: Բոլոր հիվանդները գտնվել են կացիկ(ստացիոնար) ախտորոշման, բուժման և հսկողության տակ, անցկացնելով 6-10 օր: Անհրաժեշտ է նշել, որ հետազոտության մեջ ներառված հիվանդների ընտրությունը չի կատարվել կամայական սկզբունքով, ընդհակառակը, մի շարք բացառման չափորոշիչների հիման վրա:

1. սրտի իշեմիկ հիվանդության երկարատև անամնեզ, մասնավորապես՝ II-IV ՖԴ-ի կայուն կրծքահեղձուկ (CCS) և սրտամկանի ինֆարկտ,

2. ծանրագույն ընթացքով II-III աստիճանի զարկերակային գերճնշում (ESH/ESC)՝ թիրախ օրգանների ախտահարմամբ,

3. հեմոդինամիկ նշանակություն ունեցող քրոնիկական ընթացքով առիթմիաներ, մասնավորապես՝ Հիսի խրձի ձախ ոտիկի պաշարում, նախասրտերի շողացող առիթմիա, նախասիրտ-փորոքային հաղորդականության խանգարումներ, փորոքային առիթմիաներ,

4. II-IV ՖԴ-ի քրոնիկական սրտային անբավարարություն (NYHA), ձախ փորոքային սուր անբավարարություն,

5. այլ սրտային հիվանդություններ՝ էնդոկարդիտներ, միոկարդիտներ, կարդիոմիոպաթիաներ և այլն,

6. շաքարային դիաբետ,

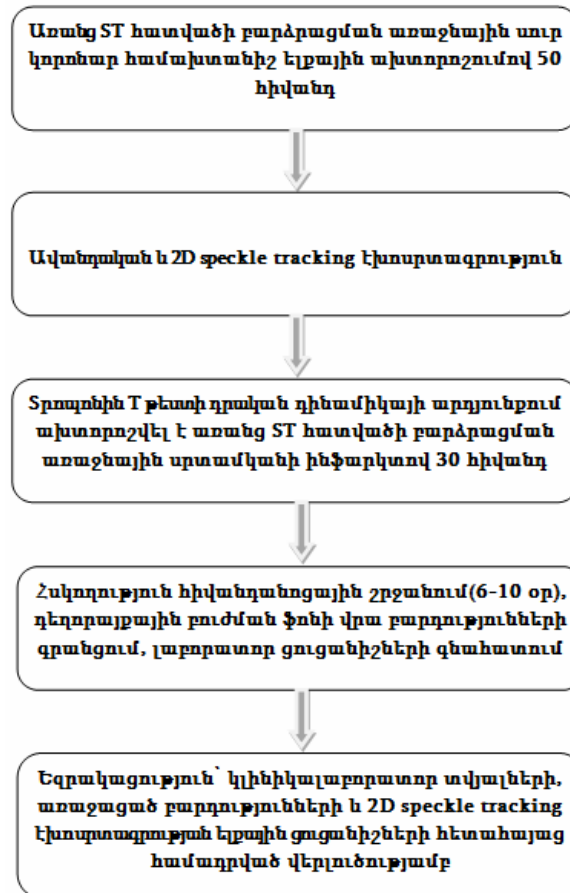
7. համակարգային բորբոքային հիվանդություններ,

8. ներանոթային և վիրահատական միջամտություններ, այդ թվում՝ սրտային:

Հաշվի առնելով վերոհիշյալ բացառման չափորոշիչները՝ պարզ է դառնում, թե ինչ նպատակով է կարևորվել գնահատելու *2D speckle tracking* էխոսրտագրության ելքային ցուցանիշների կանխորոշիչ դերն USTՀԲԱՄԻ-ով հիվանդների շրջանում, այլ կերպ ասած, էխոսրտագրական այս ուղղության միջոցով ստանալ տվյալ հիվանդությանը բնորոշ գրեթե մաքուր ելքային պատկեր: Այնուհետև, կատարել եզրակացություն (հետազոտության դիզայնի գծապատկեր)՝ կլինիկալաբորատոր տվյալների, առաջացած բարդությունների և *2D speckle tracking* էխոսրտագրության ելքային ցուցանիշների հետահայաց համադրված վերլուծությամբ:

Սույն աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել գնահատելու *2D speckle tracking* էխոսրտագրության ելքային ցուցանիշների կանխորոշիչ դերն USTՀԲԱՄԻ-ով հիվանդների՝ հիվանդանոցային շրջանում (հետազոտության դիզայնի գծապատկեր):

Հետազոտության դիզայնը



Հետազոտությունն իրականացվել է *GE Vivid 7 Dimension* էխոսրտագրական սարքավորմամբ: Կատարվել է կրծքային էխոսրտագրության ապիկալ դիրքի 4-, 2-խոռոչանի և երկար առանցք տեսքերով, գնահատվել են ձախ փորոքի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիա (ՉՓԸԵԴ) և *ցլի աչք* (Bull's eye) ցուցանիշները:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

2D speckle tracking էխոսրտագրությամբ հիմնական ելքային ցուցանիշներ են հանդիսացել՝ ձախ փորոքի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիան (ՉՓԸԵԴ) և *ցլի աչքը*:

Դեֆորմացիան (*strain*) մաթեմատիկորեն իրենից ներկայացնում է 2 կետի միջև ընկած վերջնական և սկզբնական հեռավորությունների

տարբերության հարաբերությունը սկզբնական հեռավորությանը՝ $\varepsilon = \Delta L / L_0$, որտեղ $\Delta L = L_1 - L_0 [1,3,7]$: 2D *speckle tracking* էխոստագրությամբ այս ցուցանիշը ստացվում է ինքնուրույն, դեռ ավելին, ի տարբերություն հյուսվածքային դոպլերով ստացված դեֆորմացիայի՝ անկյուն-անկախ է $[1,3,7]$: Ըստ վերջին տվյալների՝ ձախ փորոքի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիայի նորմալ ցուցանիշը -15,9%-ից -22,1% է[4]: 2D *speckle tracking* էխոստագրության էլքային ցուցանիշների հետահայաց ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվել է, որ ՁՓԸԵԴ-ն հանդիսանում է հզոր կանխորոշիչ ցուցանիշ ԱՏՀՖԱՍԻ դեպքում՝ բարդությունների առաջացման հավանականության տեսանկյունից (Աղյուսակ).

1. 6(20%) հիվանդի ՁՓԸԵԴ-ն կազմել է -15,1%-ից -23%, հետինֆարկտային բարդություններ չեն առաջացել,

2. 19(63,33%) հիվանդի ՁՓԸԵԴ-ն կազմել է -10%-ից -15%, 5 դեպքում զարգացել է ձախ փորոքային սուր անբավարարություն (4 դեպքում՝ Կիլլիպի II դաս, 1 դեպքում՝ Կիլլիպի III դաս), 6 դեպքում՝ վերփորոքային և փորոքային առիթմիաներ,

3. 5(16,67%) հիվանդի ՁՓԸԵԴ-ն կազմել է -10%-ից մեծ, 1 դեպքում 24 ժամ հետո ԱՏՀՖԱՍԻ-ն վերածվել է ՏՀՖԱՍԻ-ի, 2 դեպքում զարգացել է ձախ փորոքային սուր անբավարարություն՝ Կիլլիպի III դաս, մի հիվանդ մահացել է ընդունումից 48 ժամ հետո՝ փորոքային ֆիբրիլյացիայից:

Աղյուսակ

Հետինֆարկտային բարդությունների առաջացման հավանականությունը (ըստ ՁՓԸԵԴ ցուցանիշի)

ՁՓԸԵԴ	-15,1%-ից 23%(n=6)	-10%-ից 15%(n=19)	-10%-ից մեծ (n=5)	p
Հետինֆարկտային բարդություններ	Բարդություններ չեն առաջացել	57,8%	80%	<0,03

Հետազոտված հիվանդների շրջանում երկփեղկ (միթրալ) հետհոսքն առաջացել է 7(23,33%) դեպքում՝ անկախ ՁՓԸԵԴ-ի ցուցանիշի արժեքից:

Հարկ է նշել, որ այս խմբի հիվանդների համար կարևոր է նաև *gլի աչք* ցուցանիշի որոշումը: Այն հնարավորություն է տալիս տեղեկատվություն ստանալ ոչ միայն ախտաբանական պրոցեսի տեղակայվածության, զբաղեցրած մակերեսի, այլև ախտահարված զոնայի օջախային դեֆորմացիայի քանակական բնորոշման մասին: Մեր հետա-

զոտության ընթացքում ևս մեկ անգամ ապացուցվել է ՁՓ-ի սրտամկանի հետին և/կամ կողմնային պատերի ախտահարման կապն այս կամ այն հիվանդի մոտ սուր առիթմիայի զարգացման հետ (10 հիվանդից՝ 7 դեպքում):

Անհրաժեշտ է նշել նաև, որ հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր հիվանդների արտամոզման ֆրակցիայի ելքային ցուցանիշը (2D և 3D էխոսրտագրությամբ) 40%-ից ցածր չի եղել:

Այսպիսով, *2D speckle tracking* էխոսրտագրության ելքային ցուցանիշների հետահայաց վերլուծությամբ պարզվել է ՁՓԸԵԴ ցուցանիշի փոփոխության կանխորոշիչ կապը սրտամկանի ինֆարկտին բնորոշ բարդությունների հետ, ինչպես նաև՝ ներանոթային միջամտության անհրաժեշտությունն առաջին ժամերին, եթե ՁՓԸԵԴ-ն - 10%-ից մեծ է: Բացի այդ, *g/h աչք* ցուցանիշի միջոցով հնարավոր է գնահատել ոչ միայն ախտաբանական պրոցեսի տեղակայվածությունը, զբաղեցրած մակերեսը, այլև ախտահարված զոնայի օջախային դեֆորմացիայի քանակական բնորոշումը, որն էլ կարող է նախապայման հանդիսանալ այս կամ այն բարդության առաջացման համար:

Поступила 21.02.17

Прогностическая роль *speckle tracking* эхокардиографии во время первичного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

Р. В. Шамоян

Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить эхокардиографическую прогностическую роль *2D speckle tracking* во время первичного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST на больничном этапе. В качестве исходных показателей были приняты общая продольная деформация левого желудочка (ОПДЛЖ) и бычий глаз (*Bull's eye*). Исследовались 30 пациентов, средний возраст которых составил 67 ± 5 лет. Все пациенты находились под наблюдением врача и проходили лечение длительностью 6-10 дней. В этот же период были зарегистрированы возникшие осложнения, которые после выписки пациентов из больницы были сопоставлены с исходными показателями, определенными *2D speckle tracking* эхокардиографией.

Результаты исследования показали, что изменения исходных показателей – ОПДЛЖ и бычьего глаза считаются предикторами осложнений, возникающих в постинфарктный период.

The prognostic role of speckle tracking echocardiography in patients with primary non-ST- elevation myocardial infarction

R. V. Shamoyan

The aim of this study was to evaluate the prognostic role of 2D speckle tracking echocardiography in primary non-ST-elevation myocardial infarction in hospital period. Baseline indicators were considered as the left ventricular global longitudinal strain (GLS) and Bull's eye. We examined 30 patients with average age 67 ± 5 years. All patients were followed up during 6-10 days. The complications occurred during the follow up period were recorded, after that the parameters at hospital discharge were compared with fixed baseline 2D speckle tracking echocardiography parameters.

The results have revealed that the left ventricular GLS and Bull's eye baseline indicators changes may be considered as predictors of complications development in patients with primary non-ST-elevation myocardial infarction.

Գրականություն

1. Abraham T.P., Dimaano V.L., Liang H.Y. Role of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in Current Clinical Practice. *Circulation*, 2007;116:2597-2609.
2. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014;130:e344-e426.
3. Favot M., Courage C., Ehrman R., Khait L. and Levy P. Strain Echocardiography in Acute Cardiovascular Diseases. Wayne State University School of Medicine, Department of Emergency Medicine, Detroit, Michigan. *Western Journal of Emergency Medicine*, Vol. XVII, 1, January 2016, p. 54-59.
4. Lancellotti P., Cosyns B. The EACVI Echo Handbook. Oxford University Press, ©The European Society of Cardiology, 2016, p.49-67.
5. Lancellotti P., Price S., Edvardsen T. et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging Advance Access*. Published November 6, 2014, p. 4-8.
6. Mada et al. Tissue Doppler, Strain and Strain Rate in ischemic heart disease "How I do it". *Cardiovascular Ultrasound*, 2014; 12:38.
7. Mondillo S., Galderisi M., Mele D. et al. Speckle-Tracking Echocardiography. A New Technique for Assessing Myocardial Function. *J. Ultrasound Med.*, 2011; 30:71-83.
8. Roffi M., Patrono C. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (3): 267-315.
9. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2012, 33, p. 2551-2567.

УДК 614.2 : 616-006 : 312.24 (479.25) + 613.1

Отношение населения Армении к собственному здоровью

М.Г. Оганесян

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

Ключевые слова: здоровье, отношение к здоровью, рак, здоровьесберегающее поведение, образ жизни

Бесценный дар, который человек получает от природы, – здоровье. Проблема состояния физического и психического здоровья населения приобретает сегодня особую остроту, поскольку современные условия отличаются высокими показателями заболеваемости, снижением уровня жизни, социальными потрясениями, падением качества медицинского обслуживания, ухудшением экологической ситуации.

Важнейшая составляющая здоровья современного человека – здоровый образ жизни, который обеспечивает всестороннее развитие творческих способностей, рациональное использование интеллектуальных и физических ресурсов личности в интересах общества и всестороннее удовлетворение человеческих потребностей, основанных на высоконравственной морали [5]. Важнейшей задачей сохранения и укрепления общественного здоровья является мотивация населения к здоровому образу жизни [6].

Исследование отношения к здоровью строится, исходя из предположения, что здоровье — сложный феномен, что осознанное, творческое отношение к собственному здоровью может привести к формированию устойчивой потребности в здоровом образе жизни. Феномен здоровья связан не только с физиологическим, психофизиологическим пространством, но и фактором социальности [4]. Исследования показывают, что более 40% случаев рака в мире можно предотвратить, если пациенты будут вести здоровый образ жизни [7].

Статья представляет собой последний фрагмент социологического исследования среди населения Армении по ряду вопросов, касающихся злокачественных новообразований, в частности рака.

Целью такого исследования является создание основы для разработки системы медицинского просвещения населения, как меры пресечения эпидемии рака.

На первых этапах нами изучались информированность населения о факторах риска, первыхстораживающих признаках, а также поведение самих респондентов в отношении таких факторов риска, как потребление табака и алкоголя, избыточный вес, низкая физическая активность и т.д.

В русле профилактики рака эксперты ВОЗ придают особое значение, наряду с курением, потреблением алкоголя, высоким индексом массы тела, физической активностью, также профилактическим осмотрам, скринингам. В частности, они указывают на необходимость проведения скрининговых программ в отношении рака молочной железы, шейки матки, предстательной железы, колоректального рака [8].

В настоящей статье рассматриваются оценка респондентами собственной активности, отношение к профилактическим осмотрам, обращение к врачу и причины отказа от него, а также эмоциональный отклик на возможность возникновения у них рака.

Материал и методы

Социологический опрос проводился в течение ноября-декабря 2015г. Использовался апробированный ранее метод полуструктурированного индивидуального интервью. Подготовка к исследованию включала следующие этапы:

- разработка анкеты,
- апробация анкеты (пилотаж), ее адаптация и валидизация,
- обучение интервьюеров.

Сам опрос проводился по телефону и с помощью системы CATI. Связь осуществлялась как по городским, так и мобильным телефонам. Велась аудиозапись интервью. Выборка была случайной, однако для анализа были отобраны анкеты, соответствующие критериям включения.

Критерии включения

- добровольное информированное согласие,
- лица обоих полов старше 18 лет,
- этническая принадлежность – армяне,
- относительно здоровые – отсутствие диагноза любого онкологического заболевания (злокачественного или доброкачественного),
- непротиворечивые ответы на все вопросы или блок вопросов.

В результате в анализ включены 606 анкет: 279 мужчин и 327 женщин, из них в Ереване проживали 106 мужчин и 114 женщин, в марзах – 173 и 213 соответственно.

Анкета включала 18 основных вопросов, каждый имел уточняющие подвопросы, что позволяло избегать ошибочного толкования.

Результаты и обсуждение

Первый вопрос касался оценки респондентом своей физической активности.

Таблица 1

Оценка собственной активности респондентами

Показатель	Активно		Сравнительно активно		Средней активности		Больше пассивно		Пассивно	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ереван (n = 213)	83	38,9	20	9,4	79	37,1	5	2,3	26	12,2
Марз (n = 367) в том числе:	85	23,2	17	4,6	206	56,1	11	3,0	48	13,1
Город (n = 162)	37	22,8	5	3,1	91	56,2	5	3,1	24	14,8
Село (n = 205)	48	23,4	12	5,8	115	56,1	6	2,9	24	11,7

Оценку собственной активности дали 580 респондентов, отклик – 95,7% (96,8% – из Еревана, 95,0% – из марзов).

Как следует из табл. 1, жители Еревана ведут более активный образ жизни, нежели жители марзов, которых отличает активность средней степени, при этом не отмечается разницы между городским и сельским населением, последняя имеет место при пассивном образе жизни (14,8%/11,7%).

В начале исследования был задан вопрос – влияет ли низкая физическая активность на развитие злокачественных новообразований. В 69,3% ответ был положительным. Сравнение двух ответов (о влиянии физической и собственной активности) показывает, что важны не просто информированность, а понимание необходимости изменения образа жизни.

Аналогично обстоит вопрос о необходимости профилактических осмотров: фактическая картина среди респондентов, представленная в табл. 2, свидетельствует о довольно небрежном отношении к своему здоровью.

На вопрос относительно прохождения профилактических осмотров в течение последних лет ответили 577 респондентов, отклик – 95,2% (Ереван – 95,9%, марзы – 94,8%).

Таблица 2

Частота прохождения профилактических осмотров в течение последних лет респондентами обоих полов (в процентах)

Показатель	Не проходили		2 раза в год		Меньше 2 раз в год		Больше 2 раз в год	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ереван (n = 211)	100	47,3	25	11,9	61	29,1	25	11,9
Марз (n = 366) в том числе:	181	49,4	40	10,9	104	28,4	41	11,3
Город (n = 158)	78	49,3	14	8,9	46	29,0	20	12,7
Село (n = 208)	103	49,5	26	12,5	58	27,9	21	10,1

Почти половина опрошенных за последние годы вообще не проходила никаких профосмотров. Мы не имели в виду именно онкологическую заболеваемость, но учли, что ряд хронических патологических состояний может привести к возникновению злокачественных новообразований.

Что касается обращения за медицинской помощью по разным причинам за последний год, то в Ереване к врачам обращались 45,0% респондентов, в марзах – 45,5% (в городах марзов – 41,7%, в селах – 49,3%); отклик – 100%.

Согласно ряду исследований именно внимание к собственному здоровью каждого человека определяет рост заболеваемости. Еще в 1982г. Ю. Лисицын на основании систематических наблюдений представил следующие составляющие роста онкологической заболеваемости: образ жизни и здоровьесберегающее поведение – 50-55%, наследственность и генетическая обусловленность – 18-22%, окружающая среда – 17-20%, здравоохранение – 8-12% [1].

Мы посчитали необходимым в ходе интервью выяснить причины такого «невнимания к собственному здоровью»; отклик был довольно низким – 57,1% (из Еревана – 57,7%, из марзов – 56,7%). Многие респонденты постарались обойти этот вопрос. Тем не менее полученные ответы позволили представить общую картину (табл. 3).

Из 127 респондентов из Еревана 20 наряду с другими ответами сообщили, что «не было необходимости». Этот ответ распределился следующим образом: самолечение + не было необходимости – 12 респондентов, недостаток времени + не было необходимости – 2 респондента, отсутствие признаков + не было необходимости – 6 респондентов.

Таблица 3

Причины отказа от обращения к врачу

Причины	Самолечение		Финансовые трудности		Недостаток времени		Страх		Безразличие и отсутствие желания	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ереван (n = 127)	16	12,6	21	16,5	3	2,4	3	2,4	4	3,1
Марз (n = 219) в том числе:	27	12,3	57	26,0	9	4,1	3	1,4	3	1,4
Город (n=102)	15	14,7	25	24,5	4	3,9	1	0,9	2	1,9
Село (n = 117)	12	10,3	32	27,4	5	4,3	2	1,7	1	0,9
Причины	Недоверие к врачам		Недоверие к ЛПУ		Отсутствие признаков					
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%				
Ереван (n = 127)	14	11,0	2	1,6	64	50,4				
Марз (n = 219) в том числе:	9	4,1	3	1,4	108	49,3				
Город (n=102)	5	4,9	3	2,9	47	46,1				
Село (n = 117)	4	3,4	0	0,0	61	52,1				

Разбирая эту таблицу, считаем нужным прокомментировать некоторые пункты. Согласно нашим предыдущим исследованиям, проведенным на госпитальной популяции, самолечение очень принято, но, к сожалению, часто приводит к нежелательным последствиям – снимая симптом больные упускают развитие тяжелого заболевания. «Финансовые трудности» также подтверждаются нашими предыдущими исследованиями в госпитальной популяции. В ответах пациентов онкологических отделений отсутствовало понятие «недоверие к врачам» или «недоверие к лечебно-профилактическим учреждениям» (ЛПУ). В задачу настоящего исследования не входило выяснение причин недоверия здорового населения к врачам или ЛПУ, и этот вопрос нами не обсуждался. «Недостаток времени» можно рассматривать как обычную отговорку, никакой деятельностью не оправданной. «Страх и безразличие» свидетельствуют об особом психоэмоциональном настрое: с одной стороны – «боюсь, что у меня рак», с другой – «если рак, то кто поможет». Надо сказать, что последнее отношение нами было замечено у многих мужчин в госпитальной популяции [2].

Поскольку многие респонденты ссылаются на финансовые трудности, логичен был вопрос, знают ли они о существовании в Армении скрининговых программ. Ответ был получен от всех респондентов (100,0%). В Ереване это известно 35,9% (79/220) респондентов, в марзах – 36,0% (139/386), т.е. информированность одинаковая и ниже средней.

Отсюда вытекает вопрос, согласны ли респонденты на бесплатный профосмотр.

Согласие на бесплатный профосмотр выразили 246 респондентов из 314 ответивших (78,3%). Распределены ответы в зависимости от места жительства следующим образом: Ереван – 75,2% (85/113), марзы – 80,1% (161/201), в том числе городское население – 75,0% (72/96), сельское население – 83,8% (88/105).

Вопрос, к сожалению, гипотетический, так как в Армении действительно на бесплатной основе проводится только скрининг рака шейки матки. Тем не менее ответы свидетельствуют, что к лицам, отметившим финансовые трудности, готовы присоединиться и другие респонденты.

Последний вопрос имел значение для оценки психоэмоционального состояния респондентов в случае гипотетически установленного диагноза рак. Основой для него стали ответы на все ранее заданные вопросы, в частности о причинах отказа от обращения за медицинской помощью (страх, безразличие, недоверие к врачам и ЛПУ).

Таблица 4

*Эмоциональный настрой респондентов
к возможному возникновению рака*

Настрой	Оптимистический		Спокойный		Пессимистический	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ереван (n = 168)	90	53,6	68	40,5	10	5,9
Марз (n = 330) в том числе:	151	45,8	160	48,5	19	5,8
Город (n = 135)	58	42,9	70	51,9	7	5,2
Село (n = 195)	93	47,7	90	46,2	12	6,2

Ответы респондентов в целом согласуются с таковыми в госпитальной популяции [3]. Там мы обратили внимание на связь между различными локализациями, но в отношении здорового населения такие вопросы недопустимы. Настроены пессимистично те респонденты, которые указали «страх» (6), «безразличие» (5), «трудности» (12).

В целом же, «недоверие к врачам» и «недоверие к ЛПУ» не особенно повлияло на оптимизм опрошенных – примерно половина из них (53,6% в Ереване и 45,8% в марзах) настроены оптимистично, а 40,5% в

Ереване и 48,5% в марзах – спокойно. Это очень неплохой показатель, поскольку психоэмоциональное состояние больного раком занимает значительное место при лечении и, как следствие, в прогнозе [3].

Оценивая результаты всего социологического исследования, можно прийти к следующему заключению:

- Население Армении достаточно информировано о таких факторах риска, как курение, табачный дым, алкоголь, избыточный вес, низкая физическая активность. Однако отношение респондентов к влиянию указанных факторов на собственное здоровье свидетельствует о непонимании серьезности и силы влияния этих факторов. Исследование в госпитальной популяции показало, что курение резко увеличивает возможность развития рака гортани, легких, а совместное потребление табака и алкоголя увеличивает почти в 2 раза. Избыточный вес и низкая физическая активность повышают развитие колоректального рака, рака молочной и предстательной железы.
- Опрошенные недостаточно информированы о первыхстораживающих признаках, при появлении которых необходимо немедленно обратиться к специалисту. Подтверждение тому – позднее обращение, которое мы отметили в госпитальной популяции. Раньше всего обращаются женщины с РМЖ и РШМ ввиду появления явных признаков (уплотнение или выделения с неприятным запахом).
- Финансовые трудности, низкий социально-экономический статус становятся причиной самолечения, несвоевременного обращения к врачу, отказа от профосмотров, что также подтверждается результатами исследования в госпитальной популяции. Уровень доходов не позволяет своевременно обращаться к врачу, а бесплатный профосмотр осуществляется только в отношении РШМ.
- Особого внимания заслуживает «недоверие к врачам и ЛПУ», что также становится причиной обращения не за специализированной помощью, а к знакомым, «лекарям», знахарям. В результате такого «лечения» процесс, как правило, усугубляется и становится некурабельным. Надо отметить, что после попадания в специализированное учреждение, это недоверие пропадает.

Выводы

- Исследование подтверждает необходимость разработки программ и системы медицинского просвещения населения в отношении онкологических заболеваний, в создании которой должны участвовать специалисты общественного здоровья, онкологи, социологи, нутрициологи.

- Исследование показало, что для разработки программ необходимо проведение более углубленного социологического опроса с учетом влияния окружающей среды, в частности наличия канцерогенов, качества питания, условий на рабочих местах. Такое исследование может быть обеспечено силами различных служб.
- На основании разработанной анкеты возможно создание «Школы рака» с хорошо подготовленными специалистами первичного звена. В программу «Школы» могут быть включены все вопросы анкеты и профессиональные ответы на них. Это касается, в частности, факторов риска, образа жизни и первыхстораживающих признаков.

Поступила 05.10.16

Հայաստանի բնակիչների վերաբերմունքը սեփական առողջությանը

Մ.Գ. Հովհաննիսյան

Ներկայացված աշխատանքը հանդիսանում է չարորակ նորագոյացությունների, մասնավորապես քաղցկեղին, վերաբերվող հարցերի լայն սպեկտր ընդգրկող սոցիոլոգիական հետազոտության վերջին հատվածը:

Ներկայացված է ֆիզիկական ակտիվության սեփական գնահատականը, վերաբերմունքը կանխարգելիչ գնումներին, բժշկական օգնության դիմելուց հրաժարվելու պատճառները և վերաբերմունքը քաղցկեղ ախտորոշմանը:

Հետազոտության արդյունքում բացահայտվել է, որ հարցվողները ցուցաբերում են ցածր ֆիզիկական ակտիվություն՝ առավել բարձր տոկոս է կազմում «միջին ֆիզիկական ակտիվությունը» (37,1%-ից մինչև 56,1%): Առավել ակտիվ են Երևանի բնակիչները (38,9%), առավել պասիվ են մարզերի քաղաքների բնակիչները (14,8%): Բարձր է կանխարգելիչ գնումներ ընդհանրապես չանցած Երևանի և մարզերի բնակիչների տոկոսը (47,3% և 49,4%), իսկ Երևանի հարցվողների 57,7%-ը և մարզերի 56,7%-ը վերջին տարում չեն դիմել բժշկի տարբեր պատճառներով՝ ինքնաբուժում, անտարբերություն, անվստահություն բժիշկների և բուժհաստատությունների հանդեպ: Պարզվել է, որ այդպիսի իրավիճակը հաղթահարելի է անվճար կանխարգելիչ գնումների ծրագրերի ներդրմամբ:

Ընդհանուր առմամբ, բնակիչների մոտեցումը քաղցկեղ ախտորոշմանը հանգիստ է և նույնիսկ լավատեսական:

Attitude of the population of Armenia to their health

M.G. Hovhannisyan

The article is the last part of a sociological survey covering a wide range of issues concerning the malignant tumors, in particular, cancer. It presents the people's self-assessment of physical activity, attitude towards medical check-ups, reasons for not seeking medical assistance, and the attitude to the cancer diagnosis.

Overall, the study revealed low level of physical activity among respondents. The majority of the population performs "average physical activity" (from 37.1% to 56.1%). Residents of Yerevan are the most active part of the population (38.9%). The urban residents of marzes present the most passive part of the population (14.8%). A significant percentage of the residents from Yerevan and marzes (47.3% and 49.4%) do not pass medical examination. 57.7% of respondents from Yerevan and 56.7% from marzes have not applied to the doctor over the last year due to different reasons such as self-treatment, indifference, lack of trust to doctors and medical institutions. It has been shown that this situation can be solved by the implementation of free medical check-up programs. In general, the attitude to the cancer diagnosis is calm and even optimistic.

Литература

1. *Лисицын Ю.П.* Здоровье населения и современные теории медицины: критический анализ. Изд. 2-е. М., 1982.
2. *Оганесян М.Г.* Образ жизни больных раком (качественное исследование в госпитальной популяции). Современные исследования социальных проблем. Рубрика: Медико-социологические исследования, М., 2015, 2, с. 392-402.
3. *Оганесян М.Г.* Психоэмоциональное состояние больных раком. Онкологический журнал, Минск, 2014, т. 8, 2 (30), с. 14-19.
4. *Шмойлова Н.А.* Ценностное отношение к собственному здоровью как показатель психологической гармонии личности. Мир науки, культуры, образования, М., 2009, 5 (17), с.287-289.
5. *Шухатович В.Р.* Здоровый образ жизни. Энциклопедия социологии. Минск, 2003.
6. *Dale H., Brassington L., King K.* The impact of healthy lifestyle interventions on mental health and wellbeing: a systematic review. *Mental Health Review Journal*, 2014; 19(1): 1-26.
7. *Thomson C.A., FADA R.D., Thompson P.A.* Healthy lifestyle and cancer prevention. *ACSM's health and fitness journal*, Vol. 12, 3, p. 22-26.
8. WHO Fact Sheet N°297. Media Centre. February 2015. Accessed: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> August 2016.

УДК [614.2+615.1](479.25)

Դեղերի ներմուծման գործընթացի կարգավորման կատարելագործումը Հայաստանի Հանրապետությունում

Մ.Կ. Շաքարյան

*Ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվ. դեղերի և բժշկական
տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն
0051, Երևան, Կոմիտասի պող., 49/4*

Բանալի բառեր. սերիայի հավաստագրում, որակավորված անձ, դեղերի ներմուծում, պատշաճ բաշխման գործունեություն (ՊԲԳ), պատշաճ արտադրության գործունեություն (ՊԱԳ)

Հայաստանի Հանրապետության դեղային ապահովման կարևորագույն բաղադրիչը դեղերի ու դեղանյութերի ներկրումն է: Հանրապետությունում սպառվող դեղերի ավելի քան 85%-ը, ինչպես նաև դրանց արտադրության համար անհրաժեշտ բոլոր ելանյութերը ներկրվում են արտերկրից: Դա է պատճառը, որ դեղերի ու դեղանյութերի ներկրման հսկողությունը Հայաստանի համար կարևորագույն դեղաբաղադրական հիմնախնդիր է: Հանրության առողջության պահպանման պետական նպատակներից էլնելով դեղերի տեղափոխման ու պահպանման գործընթացները պետք է իրականացվեն՝ խստորեն հետևելով միջազգայնորեն հաստատված ստանդարտներին, որպեսզի հնարավոր լինի ապահովել դեղերի ու դեղանյութերի տեղափոխման գործընթացի ամբողջականությունը և երաշխավորել, որ գործընթացները իրականացվել են արտադրողի կողմից սահմանված պայմանների համաձայն [8]:

Նորանկախ Հայաստանի ձևավորումից հետո դեղերի ներկրվող սերիաների որակի ապահովման հիմնական գործիքը մինչ օրս որակի հսկման գործընթացների իրականացումն է՝ դրանց ներկրման ժամանակ [1]: Գործող ընթացակարգի համաձայն, ըստ էության, կարճ ժամանակահատվածում իրականացվում է հավաստագրման գործընթաց, որն ենթադրում է նաև ներկրվող դեղերի 10-20%-ի որակի լաբորատոր հետազոտություն: Սակայն որակի հսկման գործընթացները հանդիսանում են որակի ապահովման հայեցակարգի միայն մի բաղադրիչը և

ներկրվող դեղերի սերիաների որակի հսկման դրական արդյունքները՝ առանց որակի ապահովման մյուս բաղադրիչների՝ դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության (ՊԱԳ) և պատշաճ բաշխման գործունեության (ՊԲԳ) առկայության, չեն կարող հիմքեր տրամադրել ամբողջ ապրանքախմբի որակի վերաբերյալ եզրահանգում կատարելու համար [6]:

Սույն հետազոտության նպատակն է Հայաստանում դեղերի ներմուծման գործընթացի կարգավորման վերլուծությունը և միջազգային սկզբունքների ուսումնասիրությունների հիման վրա բարեփոխումների առաջարկների մշակումը:

Նյութը և մեթոդները

Սույն ուսումնասիրության օբյեկտ են հանդիսացել Հայաստանի Հանրապետության, Եվրամիության և դրա անդամ երկրների դեղերի ներկրմանը վերաբերող իրավական կարգավորումները, Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) համապատասխան երաշխավորությունները, Դեղագործական տեսչությունների համագործակցության սխեման (PIC/S) միջազգային կառույցի կողմից հրապարակված ուղեցույցները, ԱՀԿ, Նիդեռլանդների, Ֆրանսիայի, Էստոնիայի, Ուկրաինայի առաջատար փորձագետների հետ անցկացված զրույցների արդյունքները:

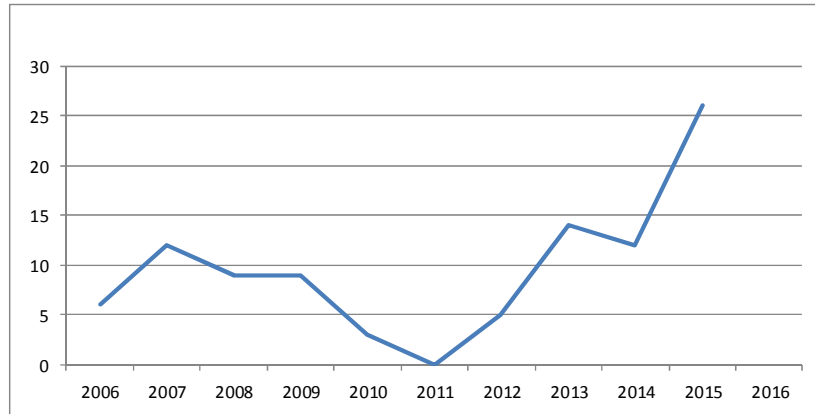
Ուսումնասիրությունների ընթացքում կիրառվել են համակարգային, փաստաթղթային, փորձագիտական գնահատման, պատմական և համեմատական վերլուծության մեթոդներ:

Արդյունքներն ու դրանց քննարկումը

Դեղերի ներկրումից առաջ որակի հսկում իրականացնելու Հայաստանում ընդունված մոտեցումը բացառիկ է, որը պայմանավորված է Հայաստանի փոքր տարածքով և մաքսային հսկողության տարածքների ոչ մեծ թվով ու բաշխվածությամբ: Ներմուծման գործընթացը կարգավորող իրավական փաստաթղթի համաձայն նախատեսված են ներկրվող դեղերի ու դեղանյութերի հավաստագրման ու համապատասխանության ստուգման ընթացակարգեր, որոնք ենթադրում են ներկրվող դեղերի բոլոր սերիաների նմուշների նույնականացում գրանցված նմուշների հետ, իսկ անվանացանկի 10-20%-ի համար՝ նաև լաբորատոր հետազոտություն [1]:

Այդ համակարգը տարիների ընթացքում տվել է իր՝ նախատեսածին համապատասխան արդյունքը և հավաստագրման ու որակի

հսկման ընթացքում հայտնաբերվել են բազմաթիվ դեղեր, որոնք չեն համապատասխանել հաստատված որակի ցուցանիշներին, ինչի շնորհիվ դրանց մուտքը կանխվել է Հայաստանի դեղերի շուկա (Նկար):



Նկար: Ներկրվող դեղերի և դեղանյութերի որակի անհամապատասխանության դեպքերը

Գործող կարգի համաձայն ներկրվող ապրանքախմբի որակի մասին եզրահանգումը հիմնվում է ապրանքախմբում առկա դեղերի մի քանիսի լաբորատոր հետազոտության հիման վրա, մինչդեռ խմբաքանակում հնարավոր է մի քանի արտադրողների դեղերի առկայություն: Մակայն, դեղի յուրաքանչյուր սերիայի հաստատված ընթացակարգով նմուշառման ու որակի պատշաճ հետազոտության իրականացումը կարող է հիմք հանդիսանալ միայն տվյալ սերիայի որակի գնահատման համար և չի կարող վկայել տվյալ դեղի այլ սերիաների, ինչպես նաև ապրանքախմբի այլ դեղերի սերիաների համար, առավել ևս այլ արտադրողների դեղերի սերիաների համար, անկախ այն հանգամանքից, որ դրանք առաքվել են մեկ ապրանքախմբի շրջանակներում [4]: Մյուս կողմից, նմուշների որակի հսկման դրական արդյունքների բավարար չլինելու գործոնը ավելի ակնառու է դառնում, երբ առկա չեն բավարար հիմքեր ենթադրելու, որ նմուշառումը իրականացվել է հավաստի մեթոդաբանությամբ, կամ երբ պատշաճ ընթացակարգով ձեռքբերված նմուշների որակի հսկումը լաբորատորիայում իրականացվել է պատշաճ գործունեության վերաբերյալ երաշխիքների բացակայության պայմաններում [9]: Բացի վերը նշվածը, որոշ խումբ դեղերի որակի հսկման դեպքում առկա են առանձնահատկություններ: Համաձայն Հայաստանի Հանրապետությունում գործող դեղագրքերի, օրինակ՝ ստերիլ դեղաձևերի համար սերիայի նմուշների ստերիլության

թեստի արդյունքը վկայում է միայն տվյալ նմուշների ստերիլ կամ ոչ ստերիլ լինելու մասին և նմուշների հետազոտության դրական արդյունքները չեն երաշխավորում ամբողջ սերիայի ստերիլությունը ու դեղի սերիայի ստերիլության առավելագույն երաշխիքը հնարավոր է ստանալ ՊԱԳ կանոններին համապատասխան արտադրական գործընթացների կազմակերպելու միջոցով [11]:

Խնդիրն ավելի է բարդանում այն դեպքերում, երբ ներմուծումը իրականացվում է գրանցման հավաստագրի իրավատեր չհանդիսացող սուբյեկտներից, քանի որ բաշխման շղթա կեղծ դեղերի ներթափանցման վտանգը և լաբորատոր փորձաքննության դրական արդյունքը կարող է քողարկել կեղծումը: Հետևաբար, դեղերի կեղծումը հայտնաբերելու համար անհրաժեշտ է գործարկել մեթոդներ, որոնք ավելին են, քան հաստատված սպեցիֆիկացիան և այդ առումով գործող կարգը նույնպես վերանայման կարիք ունի [14]:

Մեր կողմից վերջին երեք տարիների ընթացքում իրականացված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջը շրջանցելով Հայաստան ներկրած դեղերի մասնաբաժինը կազմում է ներմուծումների մոտ 11,5%-ը: Արձանագրվել են դեպքեր, երբ թույլատրվել է զուգահեռ ներկրվող դեղի ներմուծումը՝ լաբորատոր հետազոտության դրական արդյունքների հիման վրա, մինչդեռ հետագա հետազոտությունների ընթացքում հաստատվել է դեղի կեղծումը:

Հատկանշական է, որ Հայաստանում դեղերի ներմուծման պետական կարգավորման մոդելում դեղերի ոլորտը կարգավորող կառույցը ուղղակիորեն ներգրավված է փորձաքննության իրականացման մեջ և նախարարության կողմից տրամադրված հավաստագրի առկայությունն է հիմք ծառայում դեղերի ներմուծման թույլտվության համար [1]: Ձարգացած երկրների փորձի ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ դեղերի ներկրման գործընթացները, հիմնականում եզրափակվում են մաքսային գործընթացներով և դեղերի ոլորտը կանոնակարգող կառույցները հավաստագրման գործընթաց չեն իրականացնում: Ներկրման գործընթացի շրջանակներում կանոնակարգիչ կառույցին ներկրողի կողմից ուղարկվում է ծանուցում դեղերի ներմուծվող սերիաների ու դրանց քանակների վերաբերյալ և ներկրման թույլտվությունը տրամադրվում է միայն ներկրվող դեղերի ուղեկցող փաստաթղթերի ուսումնասիրության հիման վրա [5]: Դեղերի կանոնակարգիչ մարմնի ուղղակի մասնակցությունը դեղերի ներկրման գործընթացում նպատակահարմար է այն երկրներում, որտեղ հաստատված չեն դեղերի գրանցման ընթացակարգերը և մաքսային ձևակերպումները սկսելուց առաջ դեղերի ոլորտը կարգավորող կազմակեր-

պության թույլտվությունն է այն հիմնական գործիքը, որը տվյալ պարագայում քիչ թե շատ ապահովում է դեղաքաղաքականության հիմնական սկզբունքների իրագործումը դեղերի ներկրման գործընթացում՝ որակի ապահովման առումով [8]: Այսինքն, դեղերի մուտքի թույլտվությունը երկիր տրամադրվում է մաքսային մարմինների կողմից՝ հիմք ընդունելով երկրում հաստատված դեղերի գրանցամատյանը և դեղերի ոլորտը կարգավորող կազմակերպության հավաստագիրը, որը տրամադրվում է վերոնշյալ կարգով: Իսկ որոշակի բարդ, ռիսկային ու կասկածելի դեպքերում մաքսային մարմինները հնարավորություն ունեն դեղերի ոլորտը կարգավորող կազմակերպությունից ներգրավել մասնագետի կամ դիմել մասնագիտական փորձաքննության [8]: Մինչդեռ, Հայաստանում դեղերի ոլորտը կարգավորող կառույցն է իրականացնում ներկրվող դեղի յուրաքանչյուր սերիայի՝ հաստատված պահանջներին համապատասխանության փորձաքննությունը: Զարգացած երկրներում դեղերի ոլորտը կարգավորող կազմակերպության դերակատարումը շրջանառության սուբյեկտների գործունեության պարբերական գնահատումն է և ներկրման գործընթացի շրջանակներում մաքսային մարմինների գործունեությանն օժանդակելը [3]: Այն է՝ Հայաստանում գրանցված դեղերի մշտապես արդիականացվող ցուցակի հասանելիությունը կամ էլեկտրոնային համակարգի ստեղծումը երկու կառույցների համատեղ օգտագործման համար: Այդ երկու կառույցների համագործակցությունը անհրաժեշտ է նաև կեղծ ու անօրինական դեղերի հայտնաբերման ու դրանց մուտքը Հայաստան կանխելու նպատակով անհրաժեշտ միջոցառումների ձեռնարկման համար [12]:

Ուսումնասիրություններից պարզ դարձավ նաև, որ Հայաստանում վերջին 15 տարիներին առաջացել է մի իրավիճակ, երբ նախքան ներկրվող դեղերի իրացման թույլտվության տրամադրումը, պետության կողմից իրականացվում է որակի ստուգման որոշակի գործընթաց, իսկ Հայաստանում արտադրվող դեղերի դեպքում իրացումից առաջ առկա թույլտվության ընթացակարգը սահմանափակվում է արտադրողի կողմից սերիայի հավաստագրմամբ: Սակայն Հայաստանում դեռևս ոչ բոլոր արտադրողներն են իրենց գործունեությունը համապատասխանեցրել հաստատված ՊԱԳ պահանջներին, որպեսզի պատշաճորեն իրականացնեն հավաստագրումն ու լաբորատոր հետազոտությունները: Որակի ապահովման սկզբունքների առումով ստեղծվել է անհավասար պայմաններ տեղական արտադրության դեղերի և ներմուծվող դեղերի համար:

Բացի այդ, Հայաստանում ներմուծման համակարգը հիմնված չէ ռիսկերի վերլուծության վրա և լաբորատոր փորձաքննությունը կիրառվում է բոլոր ներկրվող դեղերի նկատմամբ՝ անկախ այն հանգա-

մանքից, թե դեղը արտադրվել է թույլ կամ ուժեղ կանոնակարգման համակարգ ունեցող երկրում, ՊԱԳ համապատասխանության պայմաններում, թե ոչ [10,13]: Այն դեպքերում, երբ դեղը արտադրվում ու հսկվում է ՊԱԳ կանոններին համապատասխան, ինչը ենթադրում է, որ դեղը բաց թողնելուց առաջ սպեցիֆիկացիայի համաձայն ենթարկվել է պատշաճ հսկման, ապա այդ դեղի սերիաների ներկրման ժամանակ որակի հսկումը իմաստ ունի միայն, եթե առկա է տեղափոխման ընթացքում դեղերի որակագրկման ռիսկ: Իսկ եթե դեղը ներկրվում է արտադրողից և առկա են համապատասխան երաշխիքներ, որ դեղը տեղափոխվել է արտադրողի կողմից սահմանված պայմաններում, ապա Հայաստան դեղերի ներկրման ժամանակ լաբորատոր հետազոտություն կատարելու անհրաժեշտությունը հիմնավորված չէ:

Այսպիսով, ՊԱԳ և ՊԲԳ կանոնների պահպանման երաշխիքները կարող են բավարար հիմք ծառայել, որպեսզի դեղերը Հայաստանի Հանրապետություն մուտք գործեն առանց լրացուցիչ որակի հսկման հետազոտությունների՝ ազատելով երկրում դեղի որակի նկատմամբ պատասխանատվություն ստանձնող կողմին անհարկի, ժամանակատար, ծախսատար որակի հսկման գործընթացից:

Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2000 թվականի սեպտեմբերի 20-ի N581 որոշման համաձայն, փաստացիորեն, պետությանը փոխանցվել է մի գործառույթ՝ սերիայի հավաստագրման գործընթացի իրականացում, որն ըստ էության, իրենից ներկայացնում է դեղերի արտադրական գործընթացի վերջին փուլը՝ սերիայի հավաստագրումը և բացթողումը [2,5]:

Դեղերի կանոնակարգման առաջավոր փորձ ունեցող երկրներում դեղի կենսացիկլի ընթացքում դրա անվտանգության, որակի ու արդյունավետության պատասխանատուն հանդիսանում է դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատերը: ՊԱԳ կանոնների համաձայն դեղի յուրաքանչյուր սերիան իրացվելուց առաջ Որակավորված անձը պետք է երաշխավորի, որ այն արտադրվել և ստուգվել է ՊԱԳ, լիցենզավորման ու երկրում հաստատված այլ պահանջներին համապատասխան: Այդ է պատճառը, որ դեղերի ներկրումը ենթադրում է ներկրված դեղի որակի նկատմամբ պատասխանատվության ստանձնում [2], որտեղ որակի համապատասխան երաշխիքների ապահովումը հանդիսանում է առանցքային սկզբունք, իսկ որպես սկզբունքի իրագործման միակ միջոց՝ դեղի սերիայի որակի հսկում և հավաստագրում, որը նշանակում է, որ ներկրման գործընթացը ներառում է արտադրության բաղադրիչ: Որպես արտադրական գործընթաց այն ենթակա է լիցենզավորման ու կանոնակարգման՝ համաձայն ՊԱԳ գործունեության սկզբունքների [2]:

Եվրոպական երկրներում դեղերի ներկրման գործընթացի մեր ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ ներկրողն է իրականացնում սերիայի բացթողում՝ հիմք ընդունելով նույնականացման և յուրաքանչյուր սերիայի լաբորատոր հետազոտության արդյունքները: Ներկրման այս համակարգը հիմնված է ՊԱԳ սկզբունքների վրա, որոնք սահմանում են, որ յուրաքանչյուր սերիա իրացվելուց առաջ պետք է հավաստագրվի ու բացթողնվի Որակավորված անձի կողմից: Ներկրողի կողմից լաբորատորիա չունենալու դեպքում հնարավորություն է ընձեռնվում գործընթացները կազմակերպել պայմանագրի հիման վրա [7], ապահովելով, որ գրանցման հավաստագրի իրավատերը պետք է տրամադրի որակի վերլուծության համապատասխան փաստաթղթերը՝ սպեցիֆիկացիան և այլն, ինչը նշանակում է, որ ներկրողը պետք է ունենա դեղի գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ համաձայնությունը և կնքի համապատասխան պայմանագիր լաբորատոր փորձաքննության համար [2], քանի որ դեղի որակի արդյունավետության ու անվտանգության վերջնական պատասխանատուն գրանցման հավաստագրի իրավատերն է:

Մյուս կողմից, պետք է նկատի ունենալ, որ գործող կարգի համաձայն ներմուծման թույլտվության նպատակով իրականացվող փորձաքննության սահմանված ժամկետները (7 օր) իրատեսական չեն լիարժեք որակի հսկում իրականացնելու համար: Օրինակ՝ դեղահատեր կամ դեղապատիճներ դեղաձևերի սերիայի գնահատման համար դեղագիրքը մի շարք այլ հետազոտությունների հետ զուգահեռ նախատեսում է իրականացնել դեղաչափի համասեռության թեստը [8], որը ենթադրում է, որ սերիայից ներկայացուցչական նմուշառման պարագայում ընտրված 20 դեղահատերից յուրաքանչյուրում անհրաժեշտ է իրականացնել ակտիվ նյութի քանակական հետազոտություն: Ընդհանուր առմամբ, դեղաչափի համասեռության հետազոտությունը, որը հավաստում է արտադրական գործընթացի վալիդացումը, բարդ ու ժամանակատար գործընթաց է և պահանջում է մեծ ռեսուրսներ: Կարգով սահմանված ժամկետներում, օրինակ՝ օրգանական նյութերի քրոմատոգրաֆիկ եղանակով փորձաքննության իրականացումը անհնարին է դառնում:

Մեր կողմից կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ դեղերի և դեղանյութերի ներմուծման՝ Հայաստանում հաստատված ընթացակարգերը հնացած են և չեն համապատասխանում միջազգային առաջավոր փորձի արդի պահանջներին: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել նաև, որ չնայած այն հանգամանքին, որ Հայաստանի Հանրապետության դեղերի ներկրման համակարգի հիմնական նպատակները դեռևս 2001 թվականից Հայաստանի Հանրապետություն

որակյալ, անվտանգ ու արդյունավետ դեղերի մուտքն ապահովելը և չգրանցված, ժամկետանց ու անորակ դեղերի ու դեղանյութերի մուտքը կանխելն է [1], այնուամենայնիվ այդ նպատակների իրագործման համար, ներկայում գործող համակարգը հնացած է և չի ապահովում որակի երաշխավորման համար անհրաժեշտ բոլոր գործիքները: Դեղերի ներկրման ընթացակարգը ունի որոշակի թերություններ, որի հետևանքով ներկրվող դեղերի որակի նկատմամբ պատասխանատվությունը ստանձնում է պետությունը, մինչդեռ, նախ դեղի հաստատված սպեցիֆիկացիաներին որակի համապատասխանության երաշխավորելը հանդիսանում է արտադրողի պարտականությունը և երկրորդ, դրա համար առկա ընթացակարգերը չեն ապահովում կարգավորման բավարար գործիքակազմ:

Մեր կողմից իրականացված ուսումնասիրությունների հիման վրա մշակվել է Հայաստանում դեղերի ներկրման համակարգի արդիականացման մոդել: Համաձայն այդ մոդելի ներկրվող դեղերի Հայաստանում գրանցված տարբերակներին համապատասխանության ապահովման պատասխանատվությունը փոխանցվում է ներկրող կազմակերպությանը: Այդ նպատակի իրագործման համար ներկրողը պետք է ի վիճակի լինի իրականացնել սերիայի հավաստագրում, որը ՊԱԳ պահանջ է, այսինքն՝ այն պետք է լիցենզավորվի և նրա գործունեությունը կանոնակարգվի ՊԱԳ սկզբունքներով: Հայաստանի Հանրապետությունում գործող ներկրողը պետք է նույնպես ունենա Որակավորված անձ, որը կերաշխավորի, որ նախքան իրացման թույլտվությունը դեղի յուրաքանչյուր սերիա ենթարկվել է նույնականացման և որակի հսկման: Այսինքն, ներկրողը պետք է իրականացնի սերիայի հավաստագրման գործընթաց: Ընդ որում, սկզբունքը հետևյալն է, որ յուրաքանչյուր սերիայի հավաստագրում պետք է անցած լինի համապատասխան որակի հսկման գործընթաց և սերիայի որակի նկատմամբ պատասխանատվությունը պետք է դրվի ներկրող ընկերության, մասնավորապես, ներկրող ընկերության Որակավորված անձի վրա:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ դեղերի հիմնական զանգվածը ներկրվում է արտերկրից, ապա ամբողջ ծավալով որակի հսկումը անիրատեսական է: Դրա համար պետությունը պետք է սահմանի ռիսկերի վրա սահմանված գործընթաց:

Անհրաժեշտ է սահմանել, նախ և առաջ, դեղերի պատշաճ բաշխման գործունեության կանոնները, այն երկրներն (PIC/S անդամ երկրները) ու դեպքերը, որոնք հիմք են տրամադրելու այնտեղ կատարված լաբորատոր հետազոտությունների ճանաչման համար: Հայաստանում գործող ներկրողների՝ լաբորատոր հետազոտություններ իրականացնելու դժվարությունները հաղթահարելու համար Դեղերի փորձագի-

տական կենտրոնը կարող է օժանդակել և ծառայել որպես պայմանագրային լաբորատորիա:

Հաշվի առնելով մեր կողմից իրականացված ուսումնասիրությունները առաջարկվում է՝

1. Պետությանը՝ ի դեմս Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության լիազոր մարմնի ազատել ներկրվող դեղերի սերիայի հավաստագրման գործառնությունից,
2. Սահմանել, որ ներկրողը պետք է պատասխանատվություն կրի ներմուծված դեղերի որակի նկատմամբ՝ դադարեցնելով ներմուծման ու իրացման իր պասիվ դերակատարումը:
3. Որակի ապահովման գործառնությունից իրագործման նպատակով ներկրողը պետք է ունենա Որակավորված անձ և իրականացնի սերիայի հավաստագրման գործընթաց՝ հիմնվելով լիցենզավորված և հավաստագրված լաբորատորիայի կողմից իրականացված որակի հսկման դրական արդյունքների վրա:
4. Ներկրողը պետք է ապահովի գրանցման հավաստագրի իրավատիրոջ կողմից որակի սպեցիֆիկացիաների տրամադրումը Հայաստանում որակի հսկում իրականացնելու նպատակով:
5. Սահմանել ռիսկերի վրա հիմնված այն ցանկը, որոնց իրավասու մարմինների կողմից արտադրողին տրված ՊԱԳ համապատասխանության հավաստագրի առկայության դեպքում ներկրողը սերիայի հավաստագրման ժամանակ կարող է հիմնվել այդ արտադրողների լաբորատորային հետազոտությունների վրա:
6. Կարևոր նախապայման համարել Հայաստանում դեղերի բաշխման գործունեության կանոններին համապատասխանությունը՝ նախքան ներկրման առաջարկվող տարբերակի գործարկումը:
7. Ապահովել դեղերի շուկայի մշտադիտարկման պատշաճ համակարգի գործարկումը՝ ներկրողի կողմից սերիայի հավաստագրման նկատմամբ հսկողություն իրականացնելու նպատակով:

Поступила 28.03.17

Усовершенствование регулирования процедуры импорта лекарств в Республике Армения

М.К. Шакарян

Исследования, а также структурологический анализ данных, полученных в ходе исследования, показали, что система контроля импорта

лекарств устаревшая, отсутствуют необходимые инструменты для выполнения основных целей существующей системы, которая не соответствует международным принципам. Согласно процедуре импорта лекарств в Республике Армения, ответственность за качество ввозимых лекарств лежит на государстве, в то время как это является просто ответственностью производителя.

Нами была разработана модель модернизации системы импорта лекарств в Республике Армения, и, согласно модели, ответственность за подтверждение идентичности ввозимых лекарств зарегистрированным отдается импортеру лекарственных средств. Для этого импортер должен быть в состоянии выполнить сертификацию серии (что является требованием GMP) и гарантировать, что каждая серия идентична зарегистрированной версии. Таким образом, импортер лекарственных средств должен лицензироваться, а его деятельность – соответствовать правилам GMP. Поскольку выполнение контроля качества всех ввозимых серий нереально, государство должно утвердить процедуры, основанные на анализе рисков, что в значительной степени сократит объем контроля.

Improvement of the regulation of medicines importation procedure in the Republic of Armenia

M.K. Shakaryan

Our studies and the structural and logical analysis of the obtained results have shown, that the import control system of medicinal products in Armenia is obsolete, means to implement appropriately the aims of the import control procedure are not sufficient and the system in general is not in compliance with internationally adopted approaches. According to the procedure established in the Republic of Armenia the responsibility of imported medicines lies on the Government, whereas this is the manufacturer's responsibility.

We have elaborated a model for the modernization of medicines importation system and according to the model the compliance of imported medicines to approved samples lies on importers. For this purpose the importer should be able to implement batch certification (which is the requirement of GMP) and guarantee the identity of each batch of imported medicinal product with the approved one. So, the importer in Armenia should be authorized and its activity should comply to GMP principles. Because all consignments are not feasible to tested, the government should establish risk based approach, which will reduce the number of quality control tests.

Գրականություն

1. Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2001թ.-ի սեպտեմբերի 20-ի "Հայաստանի Հանրապետություն դեղերի և դեղանյութերի ներմուծման ու արտահանման կարգը հաստատելու մասին" N581-Ն որոշումը:
2. Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2010թ.-ի նոյեմբերի 25-ի "Դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնները հաստատելու մասին" N1603-Ն որոշումը:
3. WHO. Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality. WHO Policy Perspectives on Medicines 7, December, Geneva, 2003.
4. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials, Annex 4, World Health Organization, Technical Report Series No.929, 2005, p.35.
5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use Official Journal, 28/11/2004, p. 67 – 128.
6. National drug regulatory legislation: guiding principles for small drug regulatory authorities. Annex 8, World Health Organization, Technical Report Series, No.885, 1999, p.41.
7. Guidance notes on duties of responsible persons named in the importer's licence and wholesaler's licence Health Sciences Authority – Health Products Regulation Group, 2016.
8. Guidelines on import procedures for pharmaceutical products, Annex 12, World Health Organization, Technical Report Series, No. 863, 1996.
9. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories, ISO 17025-2005, 2005, p. 36.
10. Mutual recognition agreements between the European Union and the respective parties Australia, New Zealand and Switzerland, 5 May 2003, p.15.
11. Pharmacopoeia European 8, European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, 2016.
12. Convention on combating against counterfeiting of medical products and similar crime. Council of Europe, 2011.
13. Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities. World Health Organization, 2010, p.25.
14. Directive 2011/62/EU of the European Parliament and of the Council of 8 June 2011, Official Journal of the European Union, 2011.

УДК 614.253.22

Гендерный подход как парадигма развития стоматологической отрасли

Э.Г. Маргарян

*Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, кафедра терапевтической стоматологии
123100, Москва, ул. Погодинская, 1*

Ключевые слова: стоматология, врач-стоматолог, гендер, гендерный подход, развитие отрасли

Развитие медицины, в том числе стоматологии, происходит в современном обществе наряду с научно-техническим прогрессом [1-3] и стратегией развития современного мира, где идея гендерного равенства, с обеспечением равных прав и возможностей, использование потенциала женского населения становятся условием и предпосылкой устойчивого развития общества в целом [4,5].

Сегодня, по статистике, в стоматологии трудятся около 68% женщин и в связи с этим изучение профессиональной деятельности с гендерной точки зрения, на наш взгляд, особенно важно, так как полноценность и качество их труда могут напрямую влиять на состояние отрасли в целом. Исходя из этого, применение комплексного гендерного подхода востребовано на всех этапах организации и оказания стоматологической помощи, а изучение вопроса включения в полноценную социально-экономическую и политическую составляющую государства женщин-врачей-стоматологов актуально и является частью национальной стратегии многих государств, в том числе России и Армении.

Целью нашего исследования является комплексное изучение трудовой деятельности женщин-врачей-стоматологов и выявление гендерных барьеров, препятствующих реализации равных прав и возможностей в отрасли.

Материал и методы

В проведенном нами исследовании приняло участие 125 врачей-стоматологов, мужчин и женщин в возрасте от 22 до 60 лет, работающих в Москве.

Анкетируемые отвечали на вопросы, выявляющие гендерное распределение в отрасли и стереотипы при выборе специализации, сектор труда,

удовлетворенность условиями труда и занимаемую должность, уровень заработной платы и факторы, препятствующие улучшению экономического положения респондентов. В анкету были также включены вопросы, выясняющие воздействие трудовой деятельности на здоровье врачей-стоматологов в различные периоды их жизни, в том числе во время беременности и лактации у женщин. Также выявляли воздействие отпуска по беременности и родам на трудовую деятельность и экономическое положение женщин-стоматологов.

Результаты и обсуждение

По итогам анкетирования было установлено, что большое количество женщин-стоматологов вынуждены были работать не по желаемой специализации, так как существовало несоответствие между планируемым выбором и реальной практикой. Так, в терапии хотели бы работать изначально 35,7% женщин, в ортодонтии – 42,8%, в ортопедии – 7,1% и в хирургии – 14,4%. Однако в итоге 81,2% из опрошенных практикующих женщин-стоматологов специализировались в области терапевтической стоматологии, тогда как 75% из опрошенных мужчин-стоматологов работали в области ортопедии. Среди основных причин врачи-стоматологи указывали на гендерные стереотипы работодателя при распределении вакансий. Препятствием к работе в желаемой специализации для женщин-стоматологов также было ограничение территориального выбора клиники в связи с материнскими функциями и графиком работы детских учреждений.

В исследование экономического статуса респондентов входил вопрос о секторе работы. Женщины чаще отдавали предпочтение государственным учреждениям, обосновывая свой выбор социальными государственными гарантиями, такими как стабильная и своевременная заработная плата и социальный пакет государства. Данные критерии особенно были важны для имеющих малолетних детей или планирующих их рождение в ближайшем будущем. Так, из опрошенных женщин-стоматологов 21,4 % трудились только в государственном секторе, 28,5 % совмещали трудовую деятельность в государственном и частном секторе, а 50,1 % работали только в частных клиниках. Врачи-стоматологи, работающие в частном секторе, обосновывали свой выбор экономической целесообразностью и профессиональным комфортом. Однако работающие в частном секторе женщины отмечали почти повсеместные нарушения со стороны работодателя по выплате пособий в связи с материнством, отсутствие оплаты больничных листов и отпускных, а также несвоевременность выплат заработной платы. По данным опроса, гендерный дисбаланс возникал также при равных требованиях работодателя по графику и условиям труда для мужчин и женщин, поскольку материнские функции и обязанности ущем-

лялись интересами производства и наоборот. При этом мужчины были более мобильны в поиске места работы, в то время как выбор женщин-матерей во многом предопределялся территориальной близостью от детских и образовательных учреждений, а также графиком их работы, и они в большей степени терпели неудовлетворительные условия труда.

Среди опрошенных должность руководителя занимали 12,5% женщин и 32% мужчин. Препятствием для получения данного статуса женщинами 43,3% респондентов обосновывали занятостью домашним хозяйством и воспитанием детей, 13,3% – нежеланием брать на себя дополнительную ответственность, 33,3% – не имели препятствий, что было связано с их относительной необремененностью по уходу за малолетними детьми и 10,1% – гендерной предвзятостью руководства; при этом ученую степень имели 20% мужчин и 27% женщин.

При исследовании вопроса соответствия получаемого дохода от профессиональной квалификации, специальности, должности и занятости удовлетворительность выразили только 20% женщин, тогда как 70% ответили отрицательно и 10% респондентов затруднились ответить. Примечательно, что положительно отвечали те, чей стаж работы был более 10 лет, и имелась возможность регулирования условий и графика работы. Уровень оплаты в отделениях терапевтической стоматологии, где традиционно было задействовано больше женщин, был ниже, чем в других специализациях. У женщин количество рабочих часов было меньше, чем у мужчин, что связано с необходимостью ухода за детьми и ведением домашнего хозяйства.

Следующим этапом нашего исследования было изучение влияния негативных производственных факторов на женщину в период беременности и лактации. Из опрошенных 75% женщин-стоматологов хотели бы иметь отпуск в первом триместре беременности в связи с возможным негативным влиянием производственных факторов на формирование плода, так как большинство из них в этот период работали в обычном режиме, хотя и испытывали дискомфорт от рабочей позы, вдыхания микробной пыли, паров лекарственных препаратов и отсутствия условий для отдыха. Отпуск же по беременности и родам был оплачиваем в 50% случаев, в остальных – отмечалось нарушение законодательства со стороны работодателя частного сектора.

При исследовании профессиональной деятельности женщин после отпуска по уходу за ребенком оказалось, что перерыв в рабочей деятельности повлиял на профессиональный уровень тех женщин-стоматологов, чей отпуск по беременности и уходу за ребенком составил более года. При этом воспользовались бы льготными курсами повышения квалификации в постдекретный период большинство опрошиваемых женщин, чьи доходы сократились по сравнению с додекретным периодом, так как уменьшилось рабочее время в связи с необходимостью ухода за ребенком.

Таким образом, исходя из результатов исследования, очевидно, что в стоматологической отрасли наблюдается гендерная асимметрия, требующая повышения конкурентоспособности женщин-матерей-профессионалов на современном стоматологическом рынке труда. И такие меры, как коэффициент заработной платы «матери-профессионала», поддержка предпринимательской деятельности в сфере частной стоматологии (государственные субсидии при получении кредита под развитие стоматологии, льготы по налогам, льготные условия аренды помещений и страхования), обеспечение льготных условий для получения профессионального образования, переобучения и повышения квалификации женщин при возвращении из отпусков по беременности, родам и уходу за ребенком, помогли бы в поэтапном установлении гендерного баланса в стоматологии и способствовали бы повышению качества стоматологических услуг и динамичного развития отрасли в целом.

Поступила 25.01.17

Գենդերային մոտեցումը որպես ստոմատոլոգիական բնագավառի զարգացման պարադիգմա

Է.Գ.Մարգարյան

Ստոմատոլոգիական բնագավառի զարգացումը հասարակության մեջ ընթանում է գիտատեխնիկական առաջընթացի և ժամանակակից աշխարհի զարգացման մարտավարության հետ համատեղ, որտեղ գենդերային հավասարության գաղափարը՝ հավասար իրավունքների և հնարավորությունների ապահովմամբ և բնակչության իզական մասի պոտենցիալի օգտագործմամբ, ընդհանուր առմամբ, դառնում է հասարակության կայուն զարգացման պայման և նախադրյալ:

Մեր կողմից կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ, չնայած բնագավառում կանանց գեռակշռությանը, աշխատանքի ժամանակակից շուկայում առկա է գենդերային անհամաչափություն, որը հիմնականում վերաբերում է «մայր պրոֆեսիոնալներին»:

Ելնելով դրանից, համալիր գենդերային մոտեցման ներդրումը, որպես Ռուսաստանի և Հայաստանի ազգային ռազմավարության մի մաս, ստոմատոլոգիական օգնության կազմակերպման և ցուցաբերման բոլոր փուլերում կոծանդակի կին ստոմատոլոգների մրցունակության բարձրացմանը և, հետևաբար, բնագավառի դինամիկ զարգացմանը ընդհանրապես:

The gender approach as a paradigm of dental industry

E.G. Margaryan

The dental industry development takes place in modern society side by side with scientific and technological progress and nowadays world improvement strategy, where the idea of a gender equality, which ensures equal rights and opportunities, and the use of female population potential, becomes the condition and prerequisite of sustainable society development in general.

Our studies have demonstrated that in spite of women's domination in dental industry, there is a gender asymmetry mainly involving mothers-professionals in modern labor market.

On this basis, the inducting of complex gender access, as a part of Russian and Armenian National Strategy in all dental care organization and provision stages, will increase the women-dentists' competitiveness and the dynamic development of dental industry in general.

Литература

1. Дорошина В.Ю., Макеева И.М., Проценко А.С. Стоматологическая диспансеризация студентов московских Вузов и пути повышения ее эффективности. Стоматология. М., 2010, с. 7-9.
2. Ковалева М.Д., Барковская А.Ю. Гендерная проблематика в социологии медицины. Социология медицины. М., 2012, с.17-18.
3. Макеева И.М., Проценко А.С., Свистунова Е.Г. Дифференцированный подход к выбору бутилированной питьевой воды с учетом содержания фтора для профилактики кариеса. Стоматология. М., 2013, с. 17-22.
4. Нарчаев М.А., Меджидов М.Н. Оптимизация лечебной работы врача-стоматолога терапевта на поликлиническом приеме. Вестник Дагестанской Государственной Медицинской Академии. Махачкала, 2016, с. 71-74.
5. Попова И.П. Мужчины и женщины в сферах занятости и здоровья: Контекст девяностых. Женщина в российском стоматологическом обществе. М., 2012, с. 53-56.

Рецензия

**А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.Д. Гладких,
А.А. Тимошевский, В.Б. Назаров**

**“Практическое руководство по использованию
медицинских средств противорадиационной защиты
при чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими
аварийных медико-санитарных формирований и
региональных аварийных центров”, Москва, 2015 г.**

Широкое распространение ядерных и радиационных технологий в различных областях человеческой деятельности (промышленность, медицина, сельское хозяйство, наука и др.) привело к расширению профессиональных контингентов лиц, имеющих контакт с многообразными источниками ионизирующих излучений (ИИИ).

Трагические события в Хиросиме и Нагасаки, загрязнение радионуклидами окружающей среды в результате ядерных взрывов, возрастающая угроза терроризма, рост ядерной энергетики, события в Чернобыле и совсем недавние в Японии (Фукусима), а также на других радиационных объектах требуют быстрого развития наших знаний о влиянии ИИИ на человека и окружающую среду. Эти знания крайне необходимы для прогнозирования опасности, разработки методов защиты от ионизирующей радиации (ИР) и лечения лучевых поражений, для практического использования ИР в медицине, науке, сельском хозяйстве и других областях.

К настоящему времени в мире накоплена обширная информация о состоянии здоровья людей, имеющих контакт с ИИИ в широком диапазоне доз. Значительно расширились представления о так называемой норме, что позволяет более правильно оценивать сдвиги, возникающие у населения и различных групп работающих, в том числе и в атомной промышленности.

Защита человека от неблагоприятного воздействия ИР успешно осуществляется строгой системой радиационной безопасности, существующей в разных странах, в том числе в атомной промышленности. Благодаря этому рост численности рабочих в области ядерных и радиационных технологий сочетается с неуклонным снижением уровня индивидуальных доз профессионального облучения. Совершенствуется контроль и строго регламентируется уровень доз и в среде обитания человека.

Тем не менее, опасность воздействия ИР на людей сохраняется. Не говоря о возможности поражающего действия атомного оружия и опасности терроризма, использование атомной энергии в мирных целях может

привести к различным авариям, небезопасным для людей. По опубликованным в США данным, с 1944г. до настоящего времени во всем мире было известно почти о 500 радиационных авариях, от которых серьезно пострадали более 600 человек. Только от аварии на Чернобыльской АЭС погиб 31 человек и примерно 140 получили острую лучевую болезнь, не считая сотен тысяч пострадавших. От аварии на Фукусиме также пострадали люди (2 погибших, 6 раненых, 22 человека получили травмы, тысячи вынужденно переселенных людей).

Имеются данные еще о целом ряде радиационных аварий, в том числе на медицинских объектах, от которых также пострадали люди (США, СССР, РФ, Бразилия, Великобритания, Япония и др.).

В последние годы изменилось распределение аварийных радиационных поражений по характеру воздействующего фактора: на смену преобладающим ранее гамма-нейтронным поражениям при самопроизвольных цепных реакциях приходят поражения от гамма-источников, широко применяющихся вне атомной промышленности – в медицине, строительстве и других отраслях народного хозяйства. Более широко используются и другие виды излучения, включая частицы высоких энергий (электроны, протоны и др.).

Это побудило многие страны и международные организации к разработке и изданию национальных и международных рекомендаций и руководств по вопросам радиационной безопасности и организации медицинской помощи при различных авариях. Радиационная безопасность в XXI веке превратилась в одну из важнейших составляющих общей государственной безопасности и «определяется состоянием готовности государства к предотвращению угроз, в том числе путем создания на всей его территории условий для защиты населения и окружающей среды от негативного воздействия радиации». Соблюдению норм и правил радиационной безопасности способствует целый ряд документов, изданных МАГАТЭ (серии безопасности №2, 47, 98 и др.), в которых обсуждаются вопросы общего характера в помощь специалистам, занятым медицинским обслуживанием лиц, подвергшихся облучению в больших дозах ИР, первой помощи и раннего консервативного лечения при внешнем и внутреннем облучении. Опыт ликвидации различных радиационных аварий (Украина, 1986; Бразилия, 1987; Сальвадор, 1989; Израиль, 1990; Беларусь, 1991 и др.) послужил уроком по раннему медицинскому ведению радиационных поражений. Эти материалы предназначены помочь всем врачам, которые могут быть заняты ранним медицинским и специализированным обслуживанием лиц, подвергшихся воздействию ИР при ликвидации последствий аварии.

Дополнением к этим материалам послужили результаты исследований, представленные на симпозиумах Центров, сотрудничающих с ВОЗ по программе REMPAN (Медицинская готовность и содействие при радиа-

ционных критических ситуациях), прошедших за последние 15-20 лет в разных странах (Бразилиа, Москва, Киев, Санкт-Петербург, Оксфорд и др.), на которых были представлены данные по ликвидации медицинских последствий радиационных аварий последних лет в Иране (1996), Коста-Рике (1996), Грузии (1997), Турции (1999), Японии (1999) и др.

Во многих странах принципы радиационной безопасности возведены в законодательные нормы. В частности, в Российской Федерации «Радиационная безопасность» считается обеспеченной, если соблюдаются основные принципы радиационной безопасности (обоснование, оптимизация, нормирование) и требования радиационной защиты, установленные федеральным законом от 09.01.1996 N3-ФЗ «О радиационной безопасности населения», нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009 и действующими основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010. Аналогичные законы были приняты в Армении («О безопасном использовании атомной энергии в мирных целях», принят Парламентом РА 01.02.1999г.).

В опубликованных документах для лечения различных состояний, развивающихся после радиационного воздействия, «к настоящему времени разработан, апробирован и применяется широкий перечень средств противолучевой терапии различных механизмов действия». Очень важным обстоятельством представляется тот факт, что «наряду с разработкой новых перспективных направлений создания медикаментозных средств профилактики и терапии радиационных поражений интенсивно проводятся работы по корректировке и оптимизации стандартов оказания медицинской помощи при различных формах лучевых поражений».

Именно четкому освещению вышеназванных вопросов посвящено опубликованное Федеральным медико-биологическим агентством ФГУП НПЦ «Фармзащита» (ФМБА) России «Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров» (Москва, 2015).

Авторами руководства являются известные специалисты в области радиационной медицины и радиационной безопасности:

Гребенюк А.Н. – доктор медицинских наук, профессор, ректор Института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина» ФГБУ «Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова МЧС России»;

Легеза В.И. – доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ;

Гладких В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НПЦ «Фармзащита» ФМБА России по науке;

Тимошевский А.А. – доктор медицинских наук, доцент, начальник отдела военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защиты Учебного военного центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ России;

Назаров В.Б. – доктор биологических наук, заместитель руководителя ФМБА России.

Трудно переоценить значение опубликованного руководства для всех врачей и специалистов, занимающихся вопросами организации медицинской помощи всем лицам, пострадавшим от воздействия ИР в разных дозах при ликвидации последствий радиационных аварий. В руководстве изложены вопросы противолучевой профилактики и терапии, а также методические подходы к формированию резерва медицинских средств противорадиационной защиты для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций.

В издание включены основные положения по организации медицинского обеспечения чрезвычайных ситуаций радиационной природы, показана роль и место противорадиационной терапии в системе оказания медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации. Обобщены существующие представления о фармакологических свойствах медикаментозных средств, формирующих современную систему медицинской противорадиационной защиты населения. Рассмотрены нормативно-правовые аспекты медицинского обеспечения населения в условиях чрезвычайных ситуаций, современные подходы к профилактике и терапии радиационных поражений с учетом клинических особенностей различных форм радиационных поражений и этапности оказания медицинской помощи.

Руководство предназначено для практических врачей медицинских организаций, работников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и слушателей системы постдипломного медицинского образования.

Опубликованное руководство имеет важное значение для Армении с ее неутрачиваемыми проблемами вокруг Армянской АЭС, а также наличием специализированной службы радиационной медицины, военного факультета Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци, на котором проходят подготовку студенты и врачи, в том числе и для работы в области оказания медицинской помощи при различных чрезвычайных ситуациях.

*Главный радиолог Министерства здравоохранения РА,
доктор медицинских наук, профессор Оганесян Н.М.*

Научные связи Армении в области медицины (1920-е годы)

С начала 1920-х гг. научно-исследовательские учреждения и высшие учебные заведения Советской Армении поддерживали тесные связи с ведущими научными центрами союзных республик и зарубежных государств в различных областях науки, в том числе и медицинской. Благодаря их сотрудничеству и помощи создавались необходимые условия для становления и развития медицинской науки в нашей республике.

В начале 1920-х гг. перед Советской Арменией стояла трудная и ответственная задача – организовать эффективную борьбу с очень сильно распространившимися по республике малярией и рядом других паразитарных болезней. Для рациональной борьбы с этими заболеваниями необходимо было создать в г. Ереване научно-исследовательское учреждение – тропический институт. Не имевший ни опыта в подобных мероприятиях, ни специалистов по вопросам паразитологии Народный комиссариат здравоохранения Армении обратился к представителям РСФСР – наркому здравоохранения Н. А. Семашко и директору Московского тропического института профессору Е. И. Марциновскому за советом и помощью. В центры РСФСР была командирована группа врачей с целью специализации по основным направлениям паразитологической науки.

Основанный в сентябре 1923г. Тропический институт ССРА являлся первым медицинским научно-исследовательским учреждением Армении (второй в СССР после Московского). При организации института стоял вопрос обеспечения его квалифицированными кадрами. В этом большом деле ценную помощь и содействие оказал Московский тропинститут, который в первый же год командировал в Армению ряд ответственных руководителей и других научных сотрудников, в частности, профессоров Евгения Ивановича Марциновского и Василия Ивановича Кедровского, профессора (впоследствии академика трех академий наук – Всесоюзной, Сельскохозяйственной и Медицинской), крупнейшего гельминтолога XX века, основателя и главу русской и советской гельминтологической школы Константина Ивановича Скрябина, докторов П. П. Попова и Н. П. Попова, которые сыграли существенную роль в постановке работы отделений института, в обучении новых кадров. Кроме того, с их участием были организованы первые экспедиции по изучению некоторых районов республики, а также первые курсы по подготовке работников для периферических учреждений. С другой стороны, Тропинститут Армении часто направлял своих сотрудников в научные командировки в Москву, Ленинград, Харьков, а также ряд европейских стран.

Летом 1923г. была организована 10-я Союзная гельминтологическая экспедиция в Армению под руководством Константина Ивановича Скрябина и ветеринарного врача, доцента Н. П. Попова. До этого времени в

Армении, как и в Закавказье вообще, специалисты-гельминтологи не работали. Экспедиция начала свою деятельность 17 августа в составе двух отрядов одновременно: Джульфинско-Араксский отряд развернул свою работу по долине реки Аракс, а Севанский отряд сосредоточил свое внимание на обследовании горной Армении. Через месяц, 25 сентября, Севанский отряд вернулся в Ереван, привезя с собой большой гельминтологический материал. Отряд превратился по существу в персонал гельминтологического отделения Тропического института Армении, наладил гельминтодиагностическое обследование всех больных, поступающих в клинику Тропинститута, а также провел экспертизу материала, доставляемого из городских больниц. Было положено начало музею макро-микроскопических препаратов, а также проведен теоретический и практический курс медицинской гельминтологии для врачей, прикомандированных к Тропическому институту. 3 декабря 1923г. Н. П. Попов выехал из Еревана в Москву. Работа 10-й Союзной гельминтологической экспедиции была закончена¹. После отъезда К. И. Скрябина и Н. П. Попова в Москву исследовательская работа в Армении не была прервана: ее энергично продолжало только что основанное при Тропинституте ССРА Гельминтологическое отделение в лице заведующей Е. В. Хитрово-Калантарян. В 1927г. в Армении, в долине реки Аракс, работала 39-я Союзная гельминтологическая экспедиция медико-биологического характера, изучавшая гельминтофауну человека и диких животных, под руководством Е. В. Калантарян. В том же году в Ново-Баязетском районе под руководством Е. В. Калантарян работала 40-я Союзная гельминтологическая экспедиция чисто медицинского профиля – изучала гельминтофауну местного населения. Значительный интерес представляло установление у человека массового заражения трихостронгилидами – явление, не отмеченное в литературе².

НКЗдрав Армении в сентябре 1925г. предложил врачу Александру Терджаняну, проживающему в Тифлисе, работу в Тропическом институте ССРА в качестве заведующего микробиологическим отделением. А. Терджанян подавал большие надежды, как молодой ученый, и имел достаточную научную подготовку в области тропических болезней. В своем заявлении А. Я. Терджанян писал: " На Ваше предложение работать во вверенном Вам Тропическом институте в г. Эривани я охотно соглашаюсь, но для пользы дела считаю рациональным предварительно командировать меня в Гамбургский Тропический институт (Германия) и Пастеровский

¹ Подробнее см.: *Скрябин К. И., Шихобалова Н. П., Петров А. М. и Леваишов М. М.* Строительство гельминтологической науки и практики в СССР. Т. 2. М., 1963. С. 279-282.

² Подробнее см.: *Калантарян Е.* Трихостронгилоз в Армении. (Из работ Гельминтологического отделения Тропического института Армении). Известия Государственного университета ССР Армении. 1930. № 5. С. 209-214 (На арм. яз.); *Калантарян Е. В.* Гельминтозы населения Армении и их динамика за 1924-1933гг. Труды Тропического института Наркомздрава ССР Армении. Вып. 2-й. Посвящается десятилетию института (1923-1933). Эривань. 1935. С. 234-249.

институт в Париже для углубления моих знаний и для ознакомления со всеми новейшими методами работы в гематологии и бактериологии, что даст мне возможность применить в работе Института все новейшие исследования и последние достижения науки. Срок командировки должен быть рассчитан на 6-8 месяцев, время выезда — первые числа октября.

В смысле сумм, потребных на эту командировку, я удовлетворился бы скромной цифрой, в пределах до 1000р. за все время командировки.

В случае удовлетворения данного заявления я обязуюсь, разумеется, обязательно поступить в Тропинститут Армении на соответствующую должность»³.

16 февраля 1928г. по приглашению НКЗдрава ССРА на должность директора Тропического института Армении в Ереван прибыл известный протозоолог профессор А. Г. Алексеев, который окончил Парижский университет и работал в Московском тропическом институте⁴.

В июне-июле 1927г. НКЗдрав ССРА командировал заведующего энтомологическим отделением Тропического института Армении Миграна Кешишяна на курсы в малярийную школу Лиги наций при медицинском факультете Парижского университета. В своем отчете о командировке на малярийные курсы М. Кешишян писал: “ Все лекции и практические работы велись в паразитологической лаборатории Медицинского факультета. Директором школы был профессор Брумпт.

После сдачи экзаменов курсанты были разбиты на группы и распределены для практических работ по следующим странам: Италия, Испания, Югославия. Общая продолжительность работ была равна двум месяцам. Обычно, направлялась группа курсантов на 1 месяц в одну страну, на другой же — в другую. Я попал в Италию. Характер практического стажа в Италии более демонстративно-показательный... Будучи прикомандированным к малярийной станции Фиумичина, что возле Рима, я имел возможность лично наблюдать и изучать работу последней. Узкие рамки работ, не выходящие за пределы по преимуществу борьбы с переносчиком малярии анофелес, с весьма ограниченным количеством амбулаторных больных 15-25 человек максимум, — давали блестящий эффект.

Что касается лично меня, то я с разрешения НКЗдрава Армении продолжил свое пребывание за границей и поступил в Институт Колониальной медицины в Париже, где уже имел возможность всесторонне ознакомиться с тропическими заболеваниями, их передатчиками, профилактикой и т.д., и мне кажется, что нам, работникам на малярийном фронте Туркестана или Закавказья, безусловно, необходимо для углубления и оформления своих знаний по тропической медицине прослушать курсы в одном из

³ Национальный архив Армении (далее – НАА). Ф1. Оп.5. Д.30. Л.12. См. также Л. 13 – 13об.

⁴ См.: Хорурдаин Айастан (Советская Армения).1928. 17 февраля. С. 6. (На арм. аз.).

соответствующих институтов, будь то в Париже, Гамбурге, Лондоне или Ливерпуле. Курсы эти, в зависимости от института, различной продолжительности от 2 ¹/₂ до 6 месяцев. После окончания желающий подвергается экзамену и получает соответствующий диплом. Я получил два диплома: 1) от 13/VII – 27г. на звание врача-маляриолога Парижской малярийной школы, 2) от 23/XII – 27г. на звание колониального врача за № 8254 (Парижский институт колониальной медицины)”⁵.

Одной из важных форм расширения и укрепления научных связей Советской Армении являлось участие представителей медицинской научной и научно-педагогической интеллигенции во всесоюзных и межреспубликанских съездах, конгрессах, конференциях и совещаниях, а также командировки ученых Армении в ведущие центры научной мысли различных городов союзных республик и зарубежных стран.

С 16 по 20 декабря 1925 г. в Баку состоялся первый Закавказский съезд хирургов. В работе съезда приняли участие 417 делегатов, из которых 8 человек из Армении. На съезде был обсужден 101 доклад. Из Армении прочитаны 4 доклада: профессором А. С. Кечекком – “Общий очерк постановки хирургической помощи в Армении”, им же – “Мочекаменная болезнь в Армении”, доцентом Е. В. Калантарян – “Эхинококк, его биология и распространенность в Армении” и врачом Г. А. Мелконяном – “Эхинококковые заболевания по данным Ленинаканской городской больницы”⁶.

Заведующий кафедрой невропатологии и психиатрии Медицинского факультета Госуниверситета ССРА профессор Андреас Арзуманян в середине декабря 1927г. принял участие во всесоюзном съезде психиатров и невропатологов в Ленинграде⁷. 10 мая 1928г. правление Госуниверситета постановило командировать научного сотрудника Центральной объединенной лаборатории Арто Алексаняна (впоследствии академик) в Ленинград для участия в XI съезде микробиологов, эпидемиологов и санитарных врачей, состоявшемся в Ленинграде 22 – 25 мая 1928г.⁸ 18 января 1929г. правление университета постановило командировать заведующего кафедрой фармакологии медицинского факультета Григора Медникяна в Ростов-на-Дону на съезд физиологов и фармакологов, который состоялся 27-29 января⁹. 28 апреля 1930г. совещание при директорате Госуниверситета постановило командировать заведующего кафедрой педиатрии медицинского факультета Овнана Габриеляна сроком на 1 месяц в Стокгольм для участия во Всемирном съезде детских болезней¹⁰.

⁵ НАА. Ф. 118. Оп. 3. Д. 614. Л. 147 – 148 об.

⁶ См.: Хорурдаин Айастан. 1925. 19 декабря. С. 2, 4; Геворкян И. Х. Хирургия в Советской Армении. Ереван, 1973. С. 74.

⁷ См. Хорурдаин Айастан . 1927. 28 октября. С. 4.

⁸ См.: НАА. Ф. 20. Оп. 4. Д. 4. Л. 85.

⁹ См. там же. Ф. 20. Оп. 4. Д. 6. Л. 82.

¹⁰ См. там же. Ф. 20. Оп. 4. Д. 7. Л. 130 об. – 131.

Во второй половине 1920-х гг. с заявлениями к правлению Госуниверситета с просьбой командировать их в центральные научные учреждения Союза и за границу обращались многие профессора и преподаватели медицинского факультета. В начале января 1926г. из Германии вернулась на родину заведующая кафедрой гистологии и цитологии Госуниверситета Айкандухт Чахмахчян, находившаяся там в командировке по линии Народного комиссариата просвещения ССРА. В течение 4 месяцев она занималась в университетах Берлина и Бонна, привезла с собой технические принадлежности и литературу¹¹.

В середине июня 1927г. на 3 месяца и на 16 месяцев в 1927-1928гг. на научную работу в Ленинград был командирован лаборант кафедры физиологии Госуниверситета Эзрас Асратян (впоследствии член-корреспондент АН СССР и академик АН Армянской ССР). Он работал в Военно-медицинской академии под руководством академиков И. П. Павлова и Л. А. Орбели, в Медицинском институте им. Лесгафта¹². Позже, 25 февраля 1935г., своего ученика так охарактеризовал Иван Павлов: “На основании продолжительного лабораторного общения с кандидатом физиологии Э. А. Асратяном должен признать в нем многознающего специалиста в области центральной нервной системы, добросовестно и страстно работающего, очень наблюдательного, с большой инициативой деятеля физиологии”¹³.

3 февраля 1927г. заседание Правления Госуниверситета постановило командировать в Ленинград сроком на 1 месяц преподавателя медицинского факультета, заведующего лабораторией патологической анатомии Пайлака Акопяна с целью ознакомления с преподаванием предмета “Патология”, постановкой дела смежных дисциплин и установления научных связей с представителями вузов¹⁴. 10 марта 1927г. правление Госуниверситета разрешило командировать в Ленинград ассистента кафедры прикладной хирургии и топографической анатомии Египше Шек - Овсепяна с целью изучения судебной медицины¹⁵. 16 сентября 1927г. правление Госуниверситета постановило продлить на 2 месяца командировку в Ленинград лаборанта кафедры физиологии Эзраса Асратяна, ассистента кафедры анатомии Мкртича Айвазяна на 3 месяца командировать в научные центры СССР для усовершенствования в своей специальности, а врача Григора Тер-Айрапетяна – в Ленинград до 16 июня 1928г. для работы в дерматологической клинике¹⁶. 21 июня 1929г. правление Госуниверситета постановило с 1 октября командировать в научные центры Союза выпускника медицинского факультета, аспиранта по

¹¹ См.: Хорурдаин Айастан. 1926. 12 января. С. 4.

¹² Подробнее см.: НАА. Ф. 20. Оп. 10. Д. 337. Л. 18 – 23; Ф. 681. Оп. 15. Д. 6. Л. 18.

¹³ НАА. Ф. 681. Оп. 15. Д. 4. Л. 1.

¹⁴ См.: НАА. Ф. 20. Оп. 4. Д. 3. Л. 63, 64. Отчет П. Акопяна о командировке в Ленинград, подробно см.: НАА. Ф. 20. Оп. 1. Д. 96. Л. 66 – 67.

¹⁵ См. там же. Ф. 20. Оп. 4. Д. 3. Л. 71.

¹⁶ См. там же. Л. 116.

фармакологии Сурена Манвеляна для усовершенствования¹⁷. С 1 февраля 1930г. на 6 месяцев в Москву был командирован заведующий кафедрой физиологии человека медицинского факультета Аршак Акопян – для усовершенствования в области физиотерапии¹⁸.

Укреплению взаимосвязей во многом способствовали приезды в Армению известных представителей медицинской науки союзных республик, а также зарубежных ученых. В частности, в конце августа 1929г. в Ереван прибыл видный советский психиатр, один из основоположников биохимического направления в психиатрии, заслуженный деятель науки РСФСР, действительный член АН УССР, профессор Александр Ющенко, который с 1929г. работал в Украинском институте психиатрии и социальной психогигиены (Харьков), а с 1932г. – в Украинской психоневрологической академии, первым президентом которой он был избран. 28 августа в Ереване на собрании медицинского общества А. Ющенко выступил с докладом “Учение о конституции человека”, затем посетил курорт Арзни с целью ознакомления с лечебными свойствами минеральных вод, для массовой аудитории читал лекцию о работе и свойствах головного мозга человека¹⁹.

В начале октября 1930г. в Ереван прибыли немецкий морфолог-невролог, профессор Берлинского невробиологического института, в 1919 – 1930гг. директор Института мозга в Берлине, организатор Института мозга в Москве (1925г.) и Нейштадте (1931г.), иностранный член-корреспондент АН СССР (с 1924г.) Оскар Фохт и немецкий патологоанатом, профессор Гёттингенского, Марбургского и Фрейбургского университетов Карл Альберт Людвиг Ашофф в сопровождении двух научных сотрудников. Они читали несколько лекций о язве желудка и смежных вопросах²⁰.

Таким образом, установленные в 1920-х гг. творческие связи ученых-медиков Армении с соответствующими научно-исследовательскими учреждениями, высшими учебными заведениями и отдельными учеными стран ближнего и дальнего зарубежья позволили обмениваться мнениями по актуальным проблемам медицинской науки, достижениями научной мысли и новейшей информацией, обобщать проделанную работу и определять перспективы научных исследований, укреплять материально-техническую базу университетских кафедр, лабораторий, клиник, кабинетов, библиотек, содействуя друг другу в проведении совместных исследований и подготовке кадров.

Степан Гарибджанян,
кандидат исторических наук

¹⁷ См.: НАА. Ф. 20. Оп. 4. Д. 6. Л. 170.

¹⁸ См. там же. Д. 7. Л. 75 об.

¹⁹ См.: Хорурдаин Айастан. 1929. 29 августа. С. 4.

²⁰ См. там же. 1930. 3 октября. С. 6.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

- Կարապետյան Մ.Ա., Աղամյան Ն.Յու.*
Շնչառության ֆիզիոլոգիայի նոր պարադիգման 3

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

- Մովսեսյան Հ.Ա., Ալչուջյան Ն.Խ., Մովսեսյան Ն.Հ., Հովհաննիսյան Մ.Ռ., Հակոբյան Ա.Մ., Մինասյան Գ.Գ., Խաչատրյան Հ.Ֆ., Գևորգյան Գ.Ա.*
Նյութափոխանակության առանձնահատկությունները կեղևալիմբիական համակարգում և արյան մեջ դեքսամֆետամինով մակաձված երկբևեռ խանգարման ժամանակ: Արգինինի փոխակերպման ալլոստերանքային ուղիները (Հաղորդում 1) 12
- Քնարյան Վ. Հ.*
Ողնուղեղի նեյրոդեգեներացիան 1-մեթիլ-4-ֆենիլ-1,2,3,6 տետրահիդրոպիրիդինով առաջացրած փորձարարական Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ 25
- Թանանյան Ա.Գ., Բալասանյան Մ.Գ., Խոստիկյան Ն.Գ., Մարդանյան Լ.Ս., Երիցյան Է.Լ.*
Մեսեդիկի ազդեցությունը տեղային պերմանենտ կաթվածով մակաձված գլխուղեղի կառուցվածքային փոփոխությունների վրա 33
- Աղամյան Մ.Բ., Մինասյան Ս.Մ., Կարապետյան Հ.Ս., Գևորգյան Է.Ս., Ասատրյան Ս.Լ.*
Մեդրախոտի (*Stevia rebaudiana Bertoni*) շտկող ազդեցությունը գլյուկոզի պարունակության և կատալազի ակտիվության վրա իմոբիլիզացիոն սթրեսի պայմաններում 43
- Նահապետյան Խ.Հ., Նիկողոսյան Թ.Գ., Հարությունյան Ռ.Ա., Բաբախանյան Մ.Ա., Հովսեփյան Հ.Յու., Հովհաննիսյան Լ.Է.*
Չինական և Հայաստանում հիդրոպոնային եղանակով ներմուծված Տիբեթյան հազագի (*Goji berries*) պտուղների համեմատական հետազոտությունը առնետների սրտանոթային և շնչառական համակարգերի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա նորմալում և սթրեսի պայմաններում 53
- Սարգսյան Ա. Վ.*
Օդի խոնավության ու ջերմաստիճանի ազդեցությունը ատոպիկ դերմատիտի արտահայտվածության վրա և ծննդյան ամիսը, որպես ալերգիային նախատրամադրող գործոն 59
- Պողոսյան Ս.Բ., Մուրադյան Ս.Ա., Թադևոսյան Ն.Ս., Տեր-Ջաքարյան Ս.Հ., Ճանճապանյան Ա.Ն., Միքայելյան Ա.Հ.*
Հայրենական արտադրության նոր միջատասպան միջոցի թունաբանահիգիենիկ գնահատականը 65
- Դարբինյան Լ.Վ., Սիմոնյան Գ.Վ., Համբարձումյան Լ.Է., Մանուկյան Լ.Պ., Չավուշյան Վ.Ա., Սարգսյան Վ.Հ.*
Քուրքումինի նյարդապաշտպան ազդեցությունը ռոտենոնով հարուցված Պարկինսոնի հիվանդության առնետների մոդելում: Վարքային ուսումնասիրություն 73

Կլինիկական բժշկություն

<i>Շամոյան Ռ. Վ.</i> <i>Speckle tracking</i> էխոսրտագրության կանխորոշիչ դերն առանց ST հատվածի բարձրացման առաջնային սրտամկանի ինֆարկտի ժամանակ	83
<i>Հովհաննիսյան Մ. Գ.</i> Հայաստանի բնակիչների վերաբերմունքը սեփական առողջությանը	90
<i>Շաքարյան Մ. Կ.</i> Դեղերի ներմուծման գործընթացի կարգավորման կատարելագործումը Հայաստանի Հանրապետությունում	99
<i>Մարգարյան Է. Գ.</i> Գենդերային մոտեցումը որպես ստոմատոլոգիական բնագավառի զարգացման պարադիգմա	110
<i>Հովհաննիսյան Ն. Մ.</i> Գրախոսական	115
<i>Ղարիբջանյան Մ. Գ.</i> Բժշկական ասպարեզում Հայաստանի գիտական կապերը (1920-ական թվականներ)	119

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Карпетян М.А., Адамян Н.Ю.</i> Новая парадигма физиологии дыхания	3
---	---

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Мовсесян Օ.Ա., Ալիսյան Ն.Խ., Մովսեսյան Ն.Օ., Օգաննիսյան Մ.Ր., Ասոյան Ա.Մ., Մինասյան Գ.Գ., Խաչատրյան Գ.Փ., Դեղորդյան Գ.Ա.</i> Особенности метаболизма в кортиколимбической системе и крови при дексамфетамин-индуцированном биполярном расстройстве. Альтернативные пути превращения аргинина (Сообщение 1)	12
<i>Կնարյան Յ. Ա.</i> Нейродегенерация спинного мозга в экспериментальной модели болезни Паркинсона, индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином	25
<i>Տանանյան Ա. Գ., Բալասանյան Մ. Գ., Խոստիկյան Ն. Գ., Մարդանյան Լ. Ս., Երիցյան Է. Լ.</i> Влияние меседина на морфологические сдвиги тканей головного мозга в условиях локальной перманентной ишемии	33
<i>Ադամյան Շ.Ի., Մինասյան Ս.Մ., Կարպետյան Ա.Մ., Դեղորդյան Է. Ս., Ասատրյան Ս.Լ.</i> Корректирующее влияние стевии (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) на содержание глюкозы и активность каталазы при иммобилизационном стрессе	43
<i>Նազարետյան Խ.Օ., Նիկողոսյան Դ.Գ., Արսլանյան Ր.Ա., Բաբախանյան Մ.Ա., Օվսեպյան Գ.Ե., Օգաննիսյան Լ.Է.</i> Сравнительное изучение влияния плодов китайского и выращенного в Армении гидропонным способом тибетского <i>Goji berries</i> на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс в норме и при стрессе	53
<i>Տարկիսյան Ա.Յ.</i>	

Влияние влажности воздуха и температурного режима на проявление атопического дерматита и месяц рождения, как фактор, предрасполагающий к аллергии	59
<i>Погосян С.Б., Мурадян С.А., Тадевосян Н.С., Тер-Закарян С.О., Джанджаниан А.Н., Микаелян А.А.</i>	65
Токсиколого-гигиеническая оценка нового отечественного инсектицида	
<i>Дарбинян Л.В., Симонян К.В., Амбарцумян Л.Э., Манукян Л.П., Чавушян В.А., Саргсян В.А.</i>	
Нейропротективный эффект куркумина на ротенон-индуцированной модели болезни Паркинсона: поведенческое исследование	73
Клиническая медицина	
<i>Шамоян Р.В.</i>	
Прогностическая роль <i>speckle tracking</i> эхокардиографии во время первичного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST	83
<i>Оганесян М.Г.</i>	
Отношение населения Армении к собственному здоровью	90
<i>Шакарян М.К.</i>	99
Усовершенствование регулирования процедуры импорта лекарств в Республике Армения	110
<i>Маргарян Э.Г.</i>	
Гендерный подход как парадигма развития стоматологической отрасли	115
<i>Оганесян Н.М.</i>	
Рецензия	119
<i>Гарибджанян С.Г.</i>	
Научные связи Армении в области медицины (1920-е годы)	

CONTENTS

Reviews

<i>Karapetyan M.A., Adamyan N.Y.</i>	
The new paradigm of respiration physiology	3

Experimental and Preventive Medicine

<i>Movsesyan H.A., Alchujyan N.Kh., Movsesyan N.H., Hovhannisyan M.R., Hakobyan A.M., Minasyan G.G., Khachatryan H.F., Kevorkian G.A.</i>	
Specificity of metabolic pathways in the corticolimbic system and blood in dexamphetamine-induced bipolar disorder. Alternative pathways of the arginine conversion (Report 1)	12
<i>Knaryan V.H.</i>	
Spinal cord neurodegeneration in experimental Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	25
<i>Tananyan A.G., Balasanyan M.G., Khostikyan N.G., Mardanyan L.S., Yeritsyan E.L.</i>	

Influence of mesedin on brain tissue morphological changes in focal permanent ischemia	33
<i>Adamyants Ts. I., Minasyan S.M., Karapetyan H.M., Gevorgyan E.S., Asatryan S.L.</i>	
<i>Stevia (Stevia rebaudiana Bertoni)</i> rectifying effect on glucose content and catalase activity in immobilization stress conditions	43
<i>Nahapetyan Kh.H., Nikoghosyan T.G., Harutyunyan R.A., Babakhanyan M.A., Hovsepyan H.Y., Hovhannisyan L.E.</i>	
The comparative study of the influence of Chinese and Tibetan <i>Goji berries</i> fruit grown by hydroponic method in Armenia on the functional state of cardiovascular and breathing systems in rats in norm and under stress	53
<i>Sargsyan A.V.</i>	59
Air humidity and temperature influence on atopic dermatitis manifestation intensity and the month of birth as a predisposing factor for allergy	
<i>Poghosyan S.B., Muradyan S.A., Tadevosyan N.S., Ter-Zaqaryan S.H., Tchanchapanyan A.N., Miqaelyan A.H.</i>	65
The toxic-hygienic evaluation of new insecticide of native production	
<i>Darbinyan L.V., Simonyan K.V., Hambardzumyan L.E., Manukyan L.P., Chavushyan V.A., Sarkisian V.H.</i>	73
Neuroprotective effect of curcumin on a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Behavioral study	
Clinical Medicine	
<i>Shamoyan R.V.</i>	83
The prognostic role of speckle tracking echocardiography in patients with primary non-ST- elevation myocardial infarction	90
<i>Hovhannisyan M.G.</i>	
Attitude of the population of Armenia to their health	
<i>Shakaryan M.K.</i>	99
Improvement of the regulation of medicines importation procedure in the Republic of Armenia	110
<i>Margaryan E.G.</i>	
The gender approach as a paradigm of dental industry	115
<i>Hovhannisyan N.M.</i>	
Book review	119
<i>Gharibjanyan S.G.</i>	
Scientific relations of Armenia in the field of medicine (1920 ies period)	

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

The journal "Medical Science of Armenia" publishes original articles and reviews concerning the problems of experimental, preventive and clinical medicine.

Design of the articles

1. Three copies of the article must be presented, written in Russian, Armenian or English, provided with the permit of the institution where the work has been conducted and the visa of the scientific adviser. It is also necessary to submit the text on a CD (Microsoft Word for Windows 2000 editor; font – Unicode Times New Roman for Russian and English and Sylfaen– for Armenian).

2. The scientific articles should not exceed 10 typed pages including tables, figures, summaries and bibliography. The summarising article may have a volume up to 20 pages including the references.

3. In the printer's imprint the UDK index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. In the end of the

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

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

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

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

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

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