

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.Ս. 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.

Экспериментальная и профилактическая медицина

ՀՏԴ 577.152.353 :615.214851.48

**Նատրիումի վալպրոատի ռեգիոնալ ազդեցությունը
արգինինի ենթաբջջային նյութափոխանակության և
լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացների վրա
գլխուղեղում փորձարարական երկբևեռ
խանգարման ժամանակ**

Մ.Ռ. Հովհաննիսյան

*ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվ. կենսաքիմիայի ինստիտուտ
0014, Երևան, Պ. Սևակի փ., 5/1*

Բանալի բառեր. արգինազ, բջջապլազմա, դեքսամֆետամին, երկբևեռ
խանգարում, լիպիդների գերօքսիդացում, կեղևալիմ-
բիական համակարգ, միտոքոնդրիումներ, նատրիումի
վալպրոատ

Երկբևեռ խանգարումը (ԵԽ) հոգեկան հիվանդություն է՝ մոտ-
մոլության և ընկճվածության պարբերաբար շեղումներով, որոնք ընդ-
միջվում են հոգեվիճակի շեղումների մեղմացմամբ [26]: Համաձայն
վերջին հետազոտությունների՝ ամբողջ աշխարհում զգալի ավելացել է
ԵԽ հիվանդների քանակը, և բուժում չստացածների 15%-ը ինքնա-
սպանություն են գործում [20]: Այնուամենայնիվ, ԵԽ ախտաբանական
մեխանիզմները առ այսօր պարզաբանված չեն [9]: Ներկայումս կու-
տակվել են տվյալներ, որոնք վկայում են արգինինի նյութափոխա-
նակության ներգրավված մասին ԵԽ պաթոֆիզիոլոգիայում [17]: Ուս-
տի կարևորվում է հետազոտել արգինազը, որը ճեղքում է արգինինը՝
առաջացնելով միզանյութ և օրնիթին և հիմնական դեր է խաղում ար-
գինինի ներբջջային մակարդակի վերահսկման գործընթացում, դրա
շնորհիվ ազդելով նոր սերնդի նյարդափոխադրիչների մակարդակի
վրա՝ ազոտի օքսիդի (NO), ազմատինի, կրեատինի [13, 30]: Առ այսօր
գրեթե չկան հետազոտություններ արգինազի մասնակցության մասին
ԵԽ մոլեկուլային մեխանիզմներում:

Արգինազը կաթնասունների մոտ ներկայացված է 2 իզոմերով՝
բջջապլազմային՝ ԱԲԳ1, և միտոքոնդրիումային՝ ԱԲԳ2, և այդ իզոմեր-
ների դիֆերենցիալ էքսպրեսիայի միջոցով վերահսկվում են ներբջջային

նյութափոխանակության տարբեր ուղիները. բջջապլազմայում ԱԲԳ1 ուղորդում է գլուտամատի (գրգռիչ ամինաթթու) և/կամ պրովինի սինթեզը՝ օրնիթին ամինատրանսֆերազի ներգրավմամբ, իսկ միտոքոնդրիումներում՝ ԱԲԳ2՝ պուտրեսցինի սինթեզը, օրնիթին դեկարբոքսիլազի միջոցով [6]: Հարկ է նշել, որ պուտրեսցինը և դրանից առաջացած պոլիամինները մասնակցում են ԵՄ պաթոֆիզիոլոգիայում [27]:

Սույն աշխատանքում դեքսամֆետամին-մակածված ԵՄ-ի ժամանակ հետազոտվել է կլինիկայում կիրառվող հոգեկարգավորիչ նատրիումի վալպրատի (VPA) ազդեցությունը արգինազի ներբջջային նյութափոխանակության և օքսիդատիվ պթեաի գործընթացների վրա կեղևալիմբիական համակարգի բաժիններում՝ պատասխանատու ուսուցման, հիշողության, էմոցիաների և տրամադրության ձևավորման համար:

Նյութն ու մեթոդները

Աշխատանքում օգտագործվել է *d*-ամֆետամին սուլֆատ (դեքսամֆետամին, AMPH) (Sigma, St. Louis, Mo.), L-արգինին-HCl, HEPES, EDTA, թիոբարբիտուրային թթու, ("Sigma-Aldrich" Co. LLC), դեպակին (գործող նյութը նատրիումի վալպրատ, SANOFI, Գերմանիա) և այլ ռեակտիվներ "Reanal" (Հունգարիա) և "Рeахим" (Ռուսաստան) արտադրության:

Փորձերը իրականացվել են համաձայն կենդանիների հետ աշխատելու Եվրախորհրդի 22.09. 2010թ. ցուցումների և ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտի կենսաբժշկական էթիկայի հանձնաժողովի կանոնների: Հետազոտությունները անցկացվել են 2-3 ամսական 150-200 գ քաշով սպիտակ արու առնետների վրա, որոնք պահվել են ինստիտուտի վիվարիումում՝ բնական լույսի, սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում:

Հետազոտության սխեման. Կենդանիները բաժանվել են խմբերի ($n=12$ առնետ/ խումբ). Ստուգիչ՝ առողջ և փորձարարական առնետներ՝ մշակված AMPH և/կամ AMPH/VPA, որոնք ստացել են 0.2 մլ AMPH (2-6 մգ/կգ աճող դեղաքանակներով, 18 ներարկում) միանվագ ներմկանային ներարկում յուրաքանչյուր աշխատանքային օր (դադար հանգստյան օրերին), և AMPH-ի 9-րդ ներարկումից հետո զուգահեռ *per os* ներմուծվել է օրական 1 մլ դեպակին (պարունակող 54,64 մգ/մլ VPA)՝ 9 օր: Գլխավորելուց առաջ կենդանիները ենթարկվել են վարքաբանական հետազոտության:

Վարքային բնութագիրը. գնահատվել է հետևյալ թեստերի միջոցով՝

Բաց դաշտի թեստ

Բաց դաշտը (ԲԴ) իրենից ներկայացնում է փակ պատերով փայտե շրջանակ 1մ տրամագծով, հատակը բաժանված է երեք համակենտրոն շրջագծերի և 6 հավասար սեկտորների: Առնետը տեղադրվում էր ԲԴ-ում և դիտարկման առաջին 3 ր ընթացքում տեսողական/վիզուալ եղանակով գրանցվում էր շարժողական ակտիվությունը ըստ անցած սեկտորների թվի, կողմնորոշիչ-հետազոտական ակտիվությունը՝ հետին թաթերի վրա կանգերի թիվը, ինչպես նաև գրումինգը՝ մաքրման ակտերի թիվը և դեֆեկացիոն գնդիկների թիվը [1]:

Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսի թեստ

ԲԴ թեստից անմիջապես հետո առնետը տեղադրվում էր կենտրոնական խաչաձև լաբիրինթոսի հարթակին, որը 80 սմ-ով բարձրացված է հատակից և կենտրոնական հարթակից խաչաձև տարածված են երկու բաց և երկու փակ թևեր (45 սմ x 10 սմ x 10 սմ), 3 ր տեսողական գրանցվում էր լաբիրինթոսի բաց և փակ թևերի մեջ մտնելու թիվը, գրումինգը, “ռիսկի” գնահատման թիվը (բաց թևերից կախերի թիվը) և դեֆեկացիոն գնդիկների թիվը [5]:

Վարքային բնութագիրը հետազոտելուց հետո կենդանիները գլխատվում էին, և գլխուղեղից անջատվում էին նախակենտրոնական կեղևը (ՆԿԿ), զոլավոր մարմինը (ԶՄ), հիպոկամպը (ՀՊ) և հիպոթալամուսը (ՀԹ), որոնք հոմոգենիզացվում էին սառը 20 մՄ HEPES բուֆերում, պարունակող 0.25 M սախարոզ՝ pH 7.4 (1500 պտ/ր 3 րոպե) (1:10 w/v):

Միտոքոնդրիումների ու բջջապլազմայի անջատումը կատարվել է դիֆերենցիալ ցենտրիֆուգման եղանակով [4]: Բջջիների կորիզային ֆրակցիան նստեցվում էր 3000 պտ/ր 10 ր ցենտրիֆուգմամբ, ապա ստացված վերնստվածքը ցենտրիֆուգվում էր 15000 պտ/ր 20 ր, վերնստվածքում և նստվածքում անջատվում էին բջջապլազման և միտոքոնդրիումները համապատասխանաբար: Նախքան հետազոտելը միտոքոնդրիումները լվացվում և հոմոգենիզացվում էին վերը նշված բուֆերում:

Արգինազի ակտիվությունը որոշվել է օրնիթինի քանակով, որը առաջացել է նմուշներում 60ր 37°C ինկուբացիայից հետո հետևյալ ռեակցիոն խառնուրդում՝ 20 mM HEPES բուֆեր pH 7.4, 0.05 M $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, 0.2 M L-արգինին-HCl: Ռեակցիան կանգնեցվում էր 10% եռքլորքացախաթթվով, ապա սպիտակուցը նստեցվում էր 15000 պտ/ր 3ր ցենտրիֆուգմամբ: Արգինազի ակտիվությունը արտահայտվում էր մկմոլ L-օրնիթին-մգ⁻¹ սպիտակուց · ժ⁻¹: Օրնիթինի քանակը որոշվում էր սպիտակուցազուրկ վերնստվածքում, որին ավելացվում էր 4.5% նինիդրին (0.5 : 1 հարաբերությամբ, v/v) և տաքացվում 90°C 25ր ջրային բաղնիքում: Սառեցված նմուշներում սպեկտրաֆոտոմետրիկ

եղանակով 505 նմ ալիքի երկարությամբ որոշվում էր օրնիթինի քանակը, որը հաշվարկվում էր ճշգրտման կորով [12]:

Լիպիդների գերօքսիդացման կայուն արգասիք՝ մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) քանակը որոշվում էր 10% եռքլորքացախաթթվով սպիտակուցազրկված հոմոգենատներում, որոնց ավելացվում էր 0.6 N HCl և 0.72% թիոբարբիտուրային թթու (1 : 0.2 : 0.8 հարաբերությամբ, v/v), և եռացվում 15 րոպե: Սառեցված նմուշներում ՄԴԱ-թիոբարբիտուրային թթվի կոմպլեքսը չափվում էր սպեկտրաֆոտոմետրիկ եղանակով 535 նմ ալիքի երկարությամբ [2]:

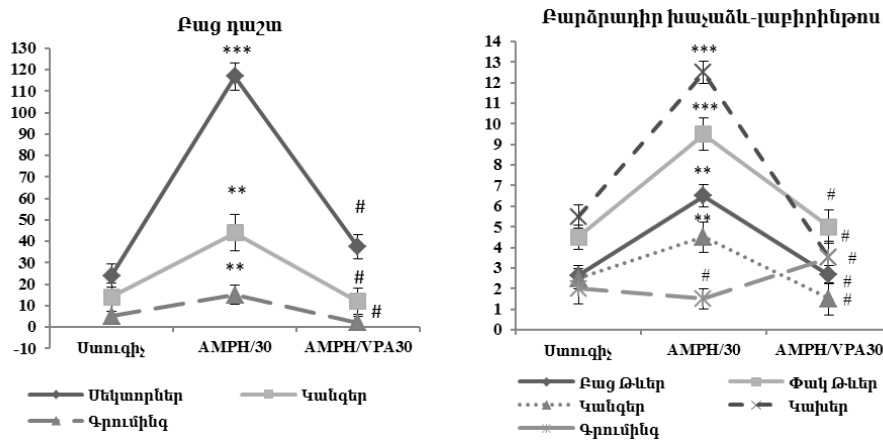
Սպիտակուցը որոշվում էր Լոուրիի մեթոդով [18]:

Վիճակագրական վերլուծությունը իրականացվում էր պարամետրիկ միագործոն դիսպերսիոն անալիզի (one-way Anova) և հետդիսպերսիան Հոլմ-Սիդակի թեստի միջոցով (Sigma Stat 3.5 for Windows)՝ գնահատելով տվյալների շեղման հավաստիությունը: Տվյալները ներկայացված են $M \pm SEM$, ($n=12$): Հավաստիության չափանիշը ընդունվում է $p < 0.05$:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Մեր փորձերում օգտագործվել է մարդու ԵԽ Էնդոֆենոտիպին համապատասխանող դեքսամֆետամին-մակածված ԵԽ առնետի մոդել [8]: AMPH-ի ներարկումից 30-60 րոպե անց դիտվում է ստերիոտիպային վարք՝ շարունակական ֆսֆոնգ, գլխի ու վերջույթների կրկնվող շարժումներ, շարունակական ծամում և կրծում, որը գնահատվում է 6 միավոր, ըստ օգտագործվող սանդղակի [7]: Բացի այդ զգալի ավելանում է տեղաշարժային ակտիվությունը, կանգերի թիվը, որոշ առնետների մոտ դիտվում է նաև ագրեսիվ վարքագիծ [21]: Այդ ցուցանիշները զգալիորեն փոփոխվում էին VPA-ի ազդեցության ներքո: Նշենք, որ վալպրոատը հաստատված դեղ է USFDA-ի կողմից (ԱՄՆ Սննդամթերքների և դեղամիջոցների որակի վերահսկողության կառավարչություն), օժտված է հոգեկարգավորիչ հատկությամբ ու կիրառվում է ԵԽ-ի ժամանակ [11]:

Դեքսամֆետամինային մշակման կեսից մինչև փորձերի ավարտը VPA-ի ներմուծումը AMPH-ի հետ միաժամանակ ցուցաբերում է հակամտամուլային ազդեցություն: Ամենահետաքրքրականն էր, որ AMPH/VPA ներմուծումից 30-60 րոպե անց կանխարգելվում են կենդանիների վարքային շեղումները ԲԴ և ԲԽԼ թեստերում (նկ. 1): Ավելին, ԲԽԼ թեստում VPA ստացած առնետների գրումինգի ցուցանիշները ստուգիչից բարձր էին, ինչը հանդիսանում է կենդանիների ադապտացիոն վարքագծի և առողջական վիճակի դրական ցուցանիշը:



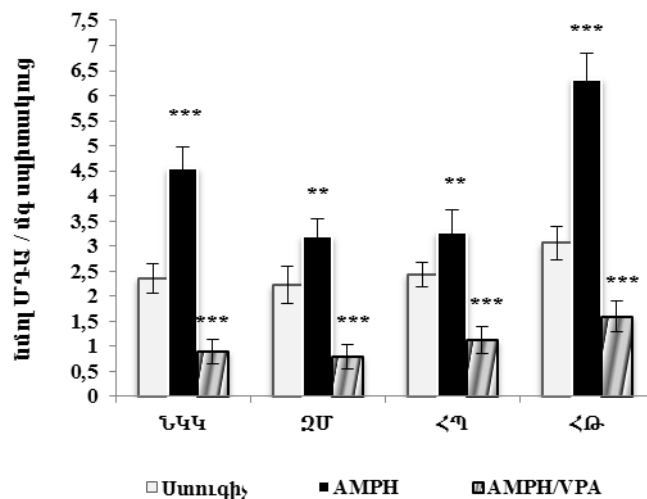
Նկ. 1. Նատրիումի վալպրոատի ազդեցությունը վարքագծային փոփոխությունների վրա փորձարարական ԵՄ-ի ժամանակ: Այստեղ և ստորև արդյունքները ներկայացվել են, որպես $M \pm SEM$, ($n=12$): Արդյունքների տարբերության հավաստիությունը ստուգիչի համեմատ: Հավաստիության չափանիշը ընդունված է համարել $p < 0.05$, # $p > 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Միաժամանակ պարզվեց վալպրոատի բարենպաստ ազդեցությունը վերը նշված կեղևալիմբիկական բաժինների վրա, որոնք վնասվում էին AMPH-մակածված ԵՄ ժամանակ [3]: VPA պահպանում էր գլխուղեղի բաժինների հյուսվածաբանական կառուցվածքը, նվազեցնում էր հարկորիզային և հարբջջային այտուցները: Այնուամենայնիվ, AMPH վնասակար ազդեցության հետևանքները մասամբ պահպանվում էին՝ ՆԿԿ-ի եզակի անոթների պատերի հաստացում, լեցուն մազանոթներ և ներբջջային թեթևակի այտուց, իսկ ՋՄ, ՀՊ և ՀԹ հյուսվածքներում՝ աննշան այտուց բրգաձև բջիջների շուրջը: Հարկ է նշել, որ VPA-ն հիմնականում կարգավորում էր AMPH-մակածված միկրոբիոտայի խախտումները փորձարարական ԵՄ ժամանակ [3], թեպետ արյան մեջ նշմարվում էին *C. albicans*-ի եզակի գաղութներ (տպագրության մեջ):

ԵՄ ժամանակ խթանվում են ազատ ռադիկալային պրոցեսները, ճնշվում են հակաօքսիդանտային պաշտպանության մեխանիզմները և զարգանում է օքսիդատիվ սթրեսը [25]: Դա ի հայտ է գալիս գլխուղեղի հյուսվածքներում դեքսամֆետամին-մակածված փորձարարական ԵՄ ընթացքում (տպագրության մեջ): VPA-ի ներմուծումը կտրուկ արգելակում է այդ գործընթացները, զգալի նվազեցնելով լիպիդների գերօքսիդացման մարկեր՝ մալոնային դիալդեհիդի մակարդակը կեղևալիմբիկական համակարգի բաժիններում (նկ. 2): Ավելին, ՄԴԱ-ի պարունա-

կուրյունը իջնում է ստուգիչի ցուցանիշներից ցածր 2.6, 1.9, 2.8 և 2.2 անգամ՝ ՆԿԿ, ՀԹ, ՉՄ և ՀՊ-ում համապատասխանաբար:

VPA-ի հակաօքսիդանտային ակտիվությունը հավանաբար դրական է ազդում գլխուղեղի հյուսվածաբանական կառուցվածքի վրա, որը խախտվում է AMPH-ի պարբերական ներմուծման ժամանակ: Նշենք, որ VPA-ի հակաօքսիդանտային և հակաօքսիդանտային ազդեցության նասին հաղորդվել է և այլ հեղինակների կողմից [26]: Հայտնի է, որ օքսիդատիվ սթրեսի հետևանքով վնասվում են սպիտակուցները, լիպիդները, նուկլեինաթթուները, մինչդեռ VPA-ն ճնշում է այդ գործընթացները՝ ցուցաբերելով նյարդապաշտպանիչ ազդեցություն [23, 29]: Այնուամենայնիվ, VPA-ի ազդեցության ներքո ՄԴԱ-ի պարունակության անկումը նորմալից ցածր կարող է նվազեցնել օքսիդանտների ֆիզիոլոգիական մակարդակը և խանգարել ռեոքս-ազդանշանային գործընթացները [24]:



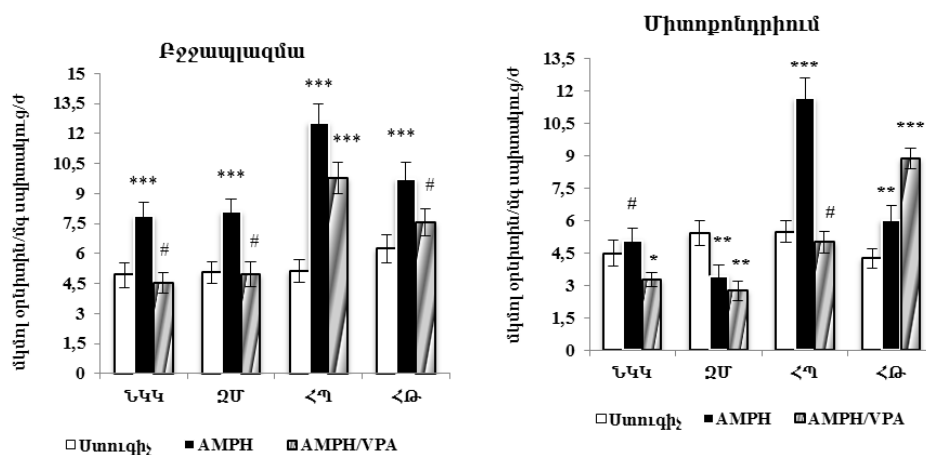
Նկ. 2. Նատրիումի վալպրոատի ազդեցությունը լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսների վրա կեղևալիմբիկական համակարգի բաժիններում փորձարարական ԵՄ-ի ժամանակ:

Նշում. Այստեղ և ստորև ՆԿԿ – նախակենտրոնական կորտեքս, ՉՄ – գոլավոր մարմին, ՀՊ – հիպոկլամպ և ՀԹ – հիպոթալամուս

Մեր կողմից առաջին անգամ ուսումնասիրվել է VPA-ի ազդեցությունը արգինազի իզոֆերմենտների վրա, քանի որ դրանց ակտիվությունը զգալի խթանվում է AMPH-ի երկարատև ազդեցության ներքո [21]: Ինչպես երևում է նկ. 3-ում, VPA-ն դրսևորում է կարգավորիչ ազդեցություն ԱԲԳ1-ի նկատմամբ. վերջինիս ակտիվությունը հավասար-

վում է ստուգիչին ՆԿԿ, ՁՄ, ՀԹ բաժիններում, իսկ ՀՊ-ում նվազում է, բայց չի հավասարվում ստուգիչի ցուցանիշին: Նշենք, որ ԱՐԳ1-ի խթանումը բջջապլազմայում ուղղորդում է գլուտամատի սինթեզը, որը ներգրավված է ԵՖՍ ախտաբանական մեխանիզմներում [15]: Հետաքրքիր է նաև այն, որ գլուտամատը մասնակցում է ամֆետամինային շարքի հոգեխթանիչների նյարդափոխադրման մեխանիզմներում [14]:

Միտոքոնդրիումներում VPA-ն նույնպես նվազեցնում է AMPH-խթանված ԱՐԳ2-ի ակտիվությունը, կարգավորելով այն ՀՊ-ում և իջեցնում է 1.4 և 2 անգամ ՆԿԿ և ՁՄ մեջ համապատասխանաբար՝ ստուգիչի համեմատ: Սակայն միաժամանակ ԱՐԳ2-ի ակտիվությունը ՀԹ-ում խթանվում է 2 անգամ: ՀԹ-ում ԱՐԳ2-ի խթանումը կարող է ունենալ դրական ազդեցություն, քանի որ միտոքոնդրիումներում այդ իզոձևը ուղղորդում է օրնիթինի փոխարկումը պուտրեսցինի, վերջինս ճնշում է լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսները և ցուցաբերում է հակադեպրեսանտային ազդեցություն, լինելով գամմաամինակարազաթթվի նախածին [31]:



Նկ. 3 Նատրիումի վալպրատի ազդեցությունը արգինազի իզոձևերի ակտիվության վրա կեղևալիմբիկական համակարգի բաժիններում փորձարարական ԵՖՍ-ի ժամանակ

Մի շարք հաղորդումներում նշվում է, որ VPA-ն, ճնշելով օքսիդատիվ սթրեսը, նվազեցնում է արգինազի ակտիվությունը: Ցուցադրվել է ԱՐԳ1-ի ակտիվության խթանումը և մՌՆԹ-ի պարունակության ավելացումը առնետների ավելուլային մակրոֆագերում, ազատ ռադիկալների՝ սուպերօքսիդ անիոնի ($O_2^{\cdot-}$) և ջրածնի պերօքսիդի (H_2O_2) գերարտադրության պայմաններում [19]: Արգինազի ակտիվությունը խթանվում է նաև օքսիդատիվ սթրեսի ժամանակ առողջ մարդ-

կանց պլազմայում [22]: Օքսիդացած լիպոպրոտեինները ինդուկցում են արգինազը մկների մակրոֆագերում [10]:

VPA-ն կարող է ապահովել արգինինի մակարդակը նյարդային հյուսվածքներում, կարգավորելով արգինազի իզոֆերմենտների ակտիվությունը, քանի որ արգինազը հանդիսանում է այդ ամինաթթվի պարունակությունը սահմանափակող գործոն [28]: Նշենք, որ արգինինը ցուցաբերում է նյարդապաշտպանիչ ազդեցություն ուղեղային իշեմիկ ինսուլտի ժամանակ՝ խոչընդոտում այտուցումը գլխուղեղի հյուսվածքներում և *in vivo* ճնշում է գլուտամատ-մակաձված նեյրոնային ակտիվությունը հիպոթալամուսում [16]:

Այսպիսով, առաջին անգամ AMPH-մակաձված ԵԽ ժամանակ ցուցադրվել է VPA-ի ռեզինոն-կախյալ կարգավորիչ ազդեցությունը արգինազի իզոֆերմենտների վրա՝ բջջապլազմայում և միտոքոնդրիումներում, կեղևալիմբիկական համակարգի բաժիններում: Դա մասնավորապես պայմանավորված է VPA-ի հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ, որը նաև պաշտպանում է գլխուղեղի բաժինների հյուսվածաբանական կառուցվածքը փորձարարական ԵԽ ժամանակ:

Չի բացառվում, որ VPA-ի կարգավորիչ ազդեցությունը արգինազի իզոֆերմենտների վրա իր ներդրումն ունի VPA-ի հոգեկարգավորիչ էֆեկտների մեջ: Դրանից ելնելով նոր հեռանկարներ են բացվում արգինազի իզոֆերմենտների հետազոտման և դրանց օգտագործման համար՝ որպես բուժական թիրախ երկբևեռ խանգարման ժամանակ:

Поступила 31.07.17

Региональное влияние вальпроата натрия на метаболизм аргинина и процессы перекисного окисления липидов в головном мозге при экспериментальном биполярном расстройстве

М. Р. Оганнисян

Впервые продемонстрировано модулирующее влияние вальпроата натрия (VPA) на активность изоформ аргиназы в цитоплазме и митохондриях регионов кортиколимбической системы при дексамфетамин-индуцированном биполярном расстройстве. VPA резко подавляет процессы перекисного окисления липидов, посредством чего оказывает регион-специфическое регулирование изоформ аргиназы и защищает от дексамфетамин-индуцированных гистопатологических сдвигов в структурах мозга.

Regional effects of sodium valproate on the arginine intracellular metabolism and lipid peroxidation processes in brain at experimental bipolar disorder

M. R. Hovhannisyan

We show for the first time the modulatory effects of sodium valproate (VPA) on the arginase isoforms activities in cytoplasm and mitochondria in the regions of corticolimbic system following AMPH-induced bipolar disorder. VPA decreases drastically lipid peroxidation processes there through mediates region-specific regulation of arginases and protection against AMPH-induced histopathological changes in the brain structures.

Գրականություն

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. Геворкян Г.А., Акопян А.М., Мовсесян О.А., Агабабова А.А. Микробиота крыс под воздействием амфетамина. Докл. НАН РА, 2016, 116, (3), с. 321-326.
4. Диже Г.П., Ещенко Н.Д., Диже А.А., Красовская И.Е. Введение в технику биохимического эксперимента. СПб., 2003.
5. Augustsson H., Meyerson B. Exploration and risk assessment: a comparative study of male house mice (*Mus musculus*) and two laboratory strains. *Physiol. Behav.*, 2004, 81 (4), p. 685–698.
6. Cederbaum S.D., Yu H., Grody W.W. *et al.*, Arginases I and II: do their functions overlap? 2004, 81 (Suppl 1), p. S38–S44.
7. Costall B., Nylor R., Olley J. The substantia nigra and stereotyped behavior. *Eur. J. Pharmacol.*, 1972, v. 18, p. 95–106.
8. Einat H., Shaldubina A., Bersudsky Y., Belmaker R.H. Prospects for the Development of Animal Models for the Study of Bipolar Disorder. P. 19-31. 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.
9. Garay R.P., Llorca P.M., Young A.H. *et al.* Bipolar disorder: recent clinical trials and emerging therapies for depressive episodes and maintenance treatment. *Drug Discov. Today*, 2014, 19 (11), p. 1792–1800.
10. Gallardo-Soler A., Gomez-Nieto C., Campo M.L. Arginase I induction by modified lipoproteins in macrophages: a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma/delta-mediated effect that links lipid metabolism and immunity. *Mol. Endocrinol.*, 2008, v. 22 (6), p. 1394–1402.
11. Ghodke-Puranik Y., Thorn C. F., Lamba J. K. *et al.* Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2013, 23 (4), p. 236–241.
12. 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, 383 (2), p. 332–334.
13. Jenkinson C. P., Grody W. W., Cederbaum S.D. Comparative properties of arginases. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 1996, 114 (1), p. 107–132.

14. Kalivas P.W. Cocaine and amphetamine-like psychostimulants: neurocircuitry and glutamate neuroplasticity. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2007, 9, p. 389–397.
15. Kim Y., Santos, R., Gage, F. *et al.* Molecular Mechanisms of Bipolar Disorder: Progress Made and Future Challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017, 11, p. 30–41.
16. Kondoh T., Kameishi M., Mallick H.N. *et al.* Lysine and arginine reduce the effects of cerebral ischemic insults and inhibit glutamate-induced neuronal activity in rats. *Front. Integr. Neurosci.*, 2010, 4, p. 18–23.
17. Liu P., Jing, Y., Collie N.D. *et al.* Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 2016, 6 (8), p. 871–881.
18. 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.
19. Matthiesen S., Lindemann D., Warnken M. *et al.* Inhibition of NADPH oxidase by apocynin inhibits lipopolysaccharide induced up-regulation of arginase in rat alveolar macrophages. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008, 579 (1–3), p. 403–410.
20. Medici C. R., Videbech P., Gustafsson L. N. Munk-Jørgensen P. Mortality and secular trend in the incidence of bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*, 2015, 183, p. 39–44. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.032
21. 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 of the YSU, Chemistry and Biology*, 2016, 3, p. 40–47.
22. Ogino K., Takahashi N., Takigawa T. Association of serum arginase I with oxidative stress in a healthy population. *Free Radic. Res.*, 2011, v. 45, p. 147–155.
23. Poprac P., Jomova K., Simunkova M. *et al.* Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2017 Jul; 38 (7) : 592–607.
24. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.*, 2017 Apr 24. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037. [Epub ahead of print]
25. Siwek M., Sowa-Kucma M., Styczen K. *et al.* Thiobarbituric Acid-Reactive Substances: Markers of an Acute Episode and a Late Stage of Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology*, 2016; 73(2):116–122.
26. Soares J. C., Young A. H., Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications. 2nd ed/ Eds., *Medical Psychiatry* / 35, 2007, Informa Healthcare USA, Inc.
27. 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, 33, p. 43–48.
28. Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D. L-Arginine. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2002, 56, (9), p. 439–445.
29. Zaky A., Mahmoud M., Awad D. Valproic acid potentiates curcumin-mediated neuroprotection in lipopolysaccharide induced rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2014, 8, p. 337.
30. Zhu M.-Y., Wang W.-P., Cai Z.-W. *et al.* Exogenous agmatine has neuroprotective effects against restraint-induced structural changes in the rat brain. *Eur. J. Neurosci.*, 2008, 27, 6, p. 1320–1332.
31. Zomkowski A.D., Santos A.R., Rodrigues A.L. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2006, 30, p. 1419–1425.

ՀՏԴ 612.014+57.043

Մեդրախոտի (*Stevia rebaudiana Bertoni*) լեյկոպոեզ խթանող ազդեցությունը սակավաշարժության դինամիկայում

Ծ.Ի.Ադամյան¹, Ս.Մ. Մինասյան¹, Է.Ս. Գևորգյան¹, Յու. Լ.
Զհանգիրյան², Է.Ս. Ղուկասյան³, Հ.Ս. Կարապետյան⁴

¹ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետ, մարդու և կենդանիների
ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ

²Հայկական բժշկական ինստիտուտ

³Հերացու անվան ԵՊՀ

⁴Կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և կենսատեխնոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան փ., 1
hkarapetyan@ysu.am

Բանալի բառեր. սակավաշարժություն, մեդրախոտ, լեյկոցիտային բա-
նաձև, միելոգիր, լեյկոցիտոզ, լեյկոպենիա

Գիտատեխնիկական առաջընթացի արդի շրջանում կտրուկ աճել է արտաքին միջավայրի անբարենպաստ գործոնների ազդեցությունն օրգանիզմի վրա (թրթռում, աղմուկ, ռադիացիա): Միաժամանակ մարդու կենսակերպի կտրուկ փոփոխությունը հանգեցրել է նստակյաց կյանքի գերակշռմանը, շարժողական ակտիվության սահմանափակմանը: Տեխնիկայի զարգացմանը զուգընթաց շատ պրոցեսներ մեքենայացվել են, որոնց գերակշռող մասն ընթանում է լարված և համարյա անշարժ պայմաններում: Համակարգչային տեխնիկան զբաղեցրել է մարդկային գործունեության տարբեր բնագավառներ և անփոխարինելի դարձել աշխատանքի վայրում, ուսման գործընթացում: Հետևաբար գիտատեխնիկական առաջընթացի արդի շրջանը բնութագրվում է սակավաշարժությամբ: Հարաբերական անշարժությունը և մտավոր լարվածությունն առաջացնում են սթրեսային ռեակցիա, կարգավորիչ մեխանիզմների լարվածություն, շարժեր իմունայն համակարգում, իջեցնում օրգանիզմի ռեգերվային հնարավորությունները, պատճառ դառնում ախտաբանական գործընթացների զարգացմանը [2,5,7]:

Սթրեսածին գործոնների ազդեցության դեպքում հատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում արյան մորֆոլոգիական ցուցանիշների ուսումնասիրությունը, քանի որ արյան համակարգը միավորում է օրգանիզմի գործառության համակարգերի աշխատանքը: Գրականության տվյալների համաձայն՝ սթրեսորների ազդեցության դեպքում դիտվում է նեյտրոֆիլային լեյկոցիտոզ, լիմֆո-, էոզինոպենիա, լիզոցիմի, իմունազլուբուլինների, գլիկոպրոտեիդների քանակի իջեցում, ոսկրածուծում գրանուլոցիտների քանակի իջեցում և լիմֆոցիտների շատացում [2-4,12]: Մեզ հայտնի գրականության մեջ չեն հանդիպել դինամիկ հետազոտություններ սակավաշարժության պայմաններում լեյկոպոեզի մորֆոֆունկցիոնալ ցուցանիշների փոփոխությունների վերաբերյալ: Սթրեսածին գործոնների ազդեցության դեպքում հեմոպոեզի խանգարումները շտկելու նպատակով կիրառվում են ցիտոկիններ, սթրես սահմանափակող համակարգի մետաբոլիտներ և միջնորդանյութեր [6,9]: Սակայն սթրեսային խանգարումները կարելի է շտկել բուսական ծագման կենսախթանիչներով: Բույսերում պարունակվող կենսաբանորեն ակտիվ նյութերը նման են օրգանիզմի բնական մետաբոլիտներին, դրանցից շատերն անհրաժեշտ են օրգանիզմի բնականոն կենսագործունեության համար:

Ներկայումս ինչպես համաշխարհային, այնպես էլ հայրենական բժշկական պրակտիկայում տարբեր հիվանդություններ կանխարգելելու և բուժման նպատակով օգտագործվում են դեղաբույսեր և դրանցով պատրաստված ֆիտոպատրաստուկներ: Իր բուժական հատկություններով և ֆիզիոլոգիական ակտիվ բաղադրատարրերի պարունակությամբ առանձնանում են գլիկոզիդներ և ֆլավոնոիդներ պարունակող դեղաբույսերը, որոնց թվին պատկանում է մեղրախոտը (*Stevia rebaudiana Bertoni*): Ցույց է տրվել, որ բնական հակաօքսիդանտներով հարուստ մեղրախոտի հյութն օժտված է իմունակարգավորող, հակասթրեսային, հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ, խթանում է իմունիտետը ի հաշիվ T և B լիմֆոցիտների ակտիվացման, բարձրացնում է օրգանիզմի կենսաէներգետիկական մակարդակը և ոչ մենահատուկ ռեզիստենտությունը շրջակա միջավայրի անբարենպաստ պայմանների հանդեպ, նորմալացնում է ներզատիչ գեղձերի գործունեությունը [1,8,13,15]: Ելնելով վերը նշվածից սույն աշխատանքի նպատակն է եղել ուսումնասիրել լեյկոպոեզի մորֆոֆունկցիոնալ ցուցանիշների փոփոխությունների բնույթը սակավաշարժության ազդեցության դինամիկայում և պարզել մեղրախոտի հակասթրեսային ազդեցությունը սթրես գործոնի հետ զուգակցելու դեպքում:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունները կատարվել են միևնույն սեռի, կշռի, խնամքի և սնման նույն պայմաններում գտնվող 2,5-3 կգ կշիռ ունեցող 8 ճագարների վրա երկու տարբերակով: Առաջին տարբերակում լեյկոպոեզի մոֆոֆունկցիոնալ ցուցանիշների փոփոխություններն ուսումնասիրվել են սակավաշարժության ազդեցության դինամիկայում, երկրորդ տարբերակում՝ մեղրախոտի և սակավաշարժության համակցված ազդեցության պայմաններում: Շարժումները սահմանափակելու նպատակով կենդանիները տեղադրվել են հատուկ փայտյա արկղի մեջ 30 օր, յուրաքանչյուր օր 22ժ., իսկ 2 ժ. օգտագործվել է արյուն վերցնելու և կենդանիներին կերակրելու համար: Նորմայում, սակավաշարժության դինամիկայում, ինչպես նաև մեղրախոտի և սակավաշարժության համակցված ազդեցության 5,10,15,20,25, 30 օրերին ուսումնասիրվել է լեյկոցիտների ընդհանուր քանակը 1մմ^3 արյան մեջ, լեյկոցիտային բանաձևը և պրոֆիլը ըստ Մաշկովսկու, լեյկոբլաստային ծիլի բջջային կազմը, նեյտրոֆիլների հասունացման ոսկրածուծային ցուցիչը: Լեյկոցիտների քանակը որոշվել է Գորյանի հաշվիչ ցանցում: Լեյկոբլաստային ծիլի բջջային կազմը որոշելու համար Ա. Կասիրսկու ասեղի օգնությամբ կենդանու ազդրոսկրի էպիֆիզային հատվածից վերցվել է ոսկրածուծ, պատրաստվել է քսուք, որը ֆիքսվել է էթիլ սպիրտով և ներկվել Ռոմանովսկու մեթոդով: Քսուքում հաշվել ենք 200 բջիջ, որոնց մեջ տարբերակվել է լեյկոբլաստային ծիլի բջիջները: Լեյկոբլաստային ծիլի գործառական շարժերը գնահատելու նպատակով դուրս է բերվել նեյտրոֆիլների հասունացման ոսկրածուծային ցուցիչը, որը երիտասարդ գրանուլոցիտների հարաբերությունն է հասուն նեյտրոֆիլներին:

Ստացված տվյալները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման „Biostat“, համակարգչային ծրագրով, հավաստիությունը որոշվել է ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սակավաշարժության ազդեցության 5-րդ օրը դիտվել է վերաբաշխողական լեյկոցիտոզ: Լեյկոցիտների ընդհանուր քանակը ելակետային մակարդակից ավելացել է 25%-ով ($p<0,001$): Լեյկոցիտային բանաձևում դիտվել է նեյտրոֆիլոզ կորիզի ձախ թեքումով, մոնոցիտոզ, էոզինոֆիլիա, բազոֆիլիա: Նշված փոփոխություններն արյան վերաբաշխման սիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվացման հետևանք են:

Հայտնի է, որ լեյկոցիտների չնչին քանակն է շրջանառում արյան մեջ, դրանց հիմնական զանգվածը գտնվում է հյուսվածքներում, պահեստավորված է ոսկրածուծում, մանր երակների և մազանոթների շուրջը, ուստի տարբեր գործոնների ազդեցության դեպքում դրանց ավելացումը կատարվում է մեծ արագությամբ և կրում է վերաբաշխողական բնույթ: Հետազոտության 10-րդ օրը լեյկոցիտների ընդհանուր քանակի աճը շարունակվել է և կազմել 134% ($p < 0,001$): Լեյկոցիտային բնանաձևում դիտվել է լիմֆոցիտոզ՝ 126% ($p < 0,001$), ավելացել է էոզինոֆիլների, բազոֆիլների քանակը, պահպանվել է նեյտրոֆիլների քանակի բարձր մակարդակը: Արյան քսուքներում եղել են լիմֆոցիտների պոլիմորֆ կորիզային ձևեր, հատկապես շատացել են նեդ և պակասել լայն ցիտոպլազմային ձևերը: Վերջինս լիմֆոցիտային համակարգի ակտիվացման վկայությունն է, որն ուղղված է հոմեոստազը պահպանելուն և արտացոլում է հարմարողական պրոցեսների ընթացքի լարվածությունը: Գրանուլոցիտների և լիմֆոցիտների քանակի ավելացումը սակավաշարժության ազդեցության սկզբնական շրջանում, ըստ երևույթին, պայմանավորված է ոսկրածուծից դեպի ծայրամաս դրանց արագ ելքով՝ գրանուլոցիտների ոսկրածուծային ռեզերվի և փայծաղի ու ուրցագեղձի լիմֆոցիտային բջիջների սթրեստրային մոբիլիզացիայով, որոնք սթրեսի դեպքում ապահովում են ծայրամասային արյան բջջային կազմը [11]: Նշված ժամկետում միելոգրամում դիտվել է երիտասարդ նեյտրոֆիլների քանակի չափավոր իջեցում և լիմֆոցիտների քանակի ավելացում:

Սակավաշարժության ազդեցության 15-րդ օրը լեյկոցիտների քանակը 10-րդ օրվա համեմատությամբ իջել է, սակայն ելակետից 16%-ով ($p < 0,01$) գտնվել է բարձր մակարդակի վրա: Հասուն նեյտրոֆիլների, էոզինոֆիլների և մոնոցիտների բարձր քանակը պահպանվել է՝ 146% ($p < 0,001$); 116% ($p < 0,01$); 127% ($p < 0,001$) համապատասխանաբար: Լիմֆոցիտների քանակը գտնվել է նորմայի սահմաններում (97%):

Հետազոտության 20-րդ օրը լեյկոցիտային բանաձևում դիտվել է լիմֆո-, էոզինոպենիա՝ 84 և 81% ($p < 0,001$) համապատասխանաբար: Հասուն նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների քանակը տատանվել է ելակետայինի սահմաններում, բազոֆիլների քանակը կազմել է 93%: Միելոգրամում դիտվել է երիտասարդ և հասուն նեյտրոֆիլների քանակի նվազում, ինչը լեյկոբլաստային ծիլի պրոլիֆերատիվ և հասունացման պրոցեսների ճնշման հետևանք է: Նեյտրոֆիլների հասունացման ոսկրածուծային ցուցիչը՝ նորմայի 0,75-ի համեմատ կազմել է 0,67:

Սակավաշարժության ազդեցության տևողության մեծացմանը զուգընթաց դիտվել է լեյկոցիտների քանակի իջեցում և 25-30 օրերի ընթացքում այն գտնվել է ցածր մակարդակի վրա՝ 82% ($p < 0,001$), 79%

($p \leq 0,001$) համապատասխանաբար: Լեյկոցիտային բանաձևում դիտվել է արտահայտված լիմֆո-, էոզինո-, բազոֆիլոպենիա: Լիմֆոցիտների քանակը ելակետային մակարդակից ցածր է գտնվել 22 և 25%-ով ($p < 0,001$), էոզինոֆիլների քանակը՝ 18 և 23%-ով, բազոֆիլներինը՝ 18 և 21%-ով համապատասխանաբար: Ցածր մակարդակի վրա է գտնվել նաև նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների քանակը: Միելոգրում 30-րդ օրը պահպանվել է երիտասարդ և հասուն նեյտրոֆիլների ցածր և լիմֆոցիտների բարձր մակարդակը: Լեյկոպոեզի ճնշում տարաբնույթ սթրեստորների ազդեցության դեպքում նշվել է այլ հեղինակների կողմից [4,6]: Ցույց է տրվել, որ սակավաշարժության դեպքում նշանակալիորեն իջնում է նեյտրոֆիլների և լիմֆոցիտների գործառության ալկալիկ ֆերմենտների ակտիվությունը, որը կարող է նպաստել բջջալուծման պրոցեսների զարգացմանը և հյուսվածքների վնասմանը [10]: Նման տարուղղված վերակառուցումները ճնշում են օրգանիզմի բջիջների բնական պաշտպանական ուժերը:

Ուսումնասիրված ցուցանիշների վերականգնում ելակետային մակարդակի դիտվել է սակավաշարժությունը դադարեցնելուց 2 շաբաթ հետո: Տարբեր բնույթի սթրեսածին գործոնների ազդեցության բնորոշ և օրինաչափ դրսևորումը համարվում է սպիտակ արյան ցուցանիշների փոփոխությունները և կորտիկոստերոիդների խտությունը: Մթերատրների ազդեցության դեպքում խթանվում են ենթատեսաթմբի նյարդաներգատական բջիջները, արտազատվում է կորտիկոտրոպին ռելիզինգ գործոն, որն ազդում է մակուղեղի կորտիկոտրոպինի սինթեզի վրա, իսկ վերջինս խթանում է մակերիկամների կեղևային շերտից գլյուկոկորտիկոիդների արտազատումը [10]: Գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցությամբ խթանվում է գլյուկոնեոգենեզը, որն ապահովում է օրգանիզմն էներգիայով սթրեսային իրավիճակներին հարմարվելու համար: Գլյուկոկորտիկոիդների ազդեցությամբ ծայրամասային արյունից տեղի է ունենում լիմֆոցիտների գաղթ ավշային հյուսվածքներ և ոսկրածուծ, արդյունքում միելոգրում դիտվում է լիմֆոցիտների քանակի կրկնակի ավելացում:

Մթերսից հյուսվածքների պաշտպանման դրսևորում է էոզինոպենիան: Էոզինոֆիլներն արյունից գաղթում են շարակցական հյուսվածք հիստամիներգիկ համակարգի ակտիվության բարձացման հետևանքով, ուր ակտիվորեն մասնակցում են մակրոֆագերի գործառության իրականացմանը: Միաժամանակ գլյուկոկորտիկոիդներն արագացնում են էոզինոֆիլների ապոպտոզը, որի հետևանքով ծայրամասային արյան մեջ դրանց քանակը պակասում է: Սպիտակ արյան մորֆոլոգիական կազմի ոչ բոլոր փոփոխություններն են կախված

գլյուկոկորտիկոիդների պարունակության բարձացումից: Նեյտրոֆիլային լեյկոցիտոզը, որը դիտվում է սակավաշարժության ազդեցության սկզբնական շրջանում կատեխոլամինների մակարդակի բարձացման հետևանք է: Հայտնի է, որ սթրեսի դեպքում ադրենալինային համակարգը սթրես իրականացնող նեյրոմիջնորդանյութային համակարգի թողարկիչ մեխանիզմն է [14]:

Այսպիսով, գրականության և մեր կողմից ստացված տվյալների վերլուծությունից հետևում է, որ սակավաշարժության ազդեցության սկզբնական շրջանում օրգանիզմը մոբիլիզացնում է իր փոխհատուցողական, պաշտպանական մեխանիզմները, որոնք ապահովում են կենսագործունեությունը գործառության ռեզերվների օգտագործման հաշվին, սակայն երկարատև ազդեցությունն առաջացնում է կարգավորիչ մեխանիզմների լարվածություն, օրգանիզմի ռեզերվային հնարավորությունների իջեցում: Ուստի կարևորվում է գտնել միջոցներ, որոնք կբարձրացնեն օրգանիզմի կայունությունը սթրես գործոնի հանդեպ և կնպաստեն գործառական շարժերի կանխարգելմանը և շտկմանը:

Նկատի ունենալով մեղրախոտի տերևներում պարունակվող կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի առկայությունը, սակավաշարժության ազդեցության դեպքում լեյկոպոեզի մորֆոֆունկցիոնալ ցուցանիշների դիտվող շարժերը կանխելու և օրգանիզմի ռեզիստենտությունը սթրես գործոնի հանդեպ բարձրացնելու նպատակով հետազոտությունների հաջորդ տարբերակում կենդանիներին 30 օր սննդի հետ տրվել է իմունակարգավորիչ հատկությամբ օժտված մեղրախոտի մանրացված տերևներ՝ 0,5գ/կգ կենդանու զանգվածին, ապա ենթարկել սակավաշարժության ազդեցությանը: Ստացված տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ մեղրախոտով կերակրման դեպքում սակավաշարժությունը լեյկոպոեզի ցուցանիշների արտահայտված փոփոխություններ չի առաջացրել:

Հետազոտության 5-րդ օրը լեյկոցիտների քանակը նորմայի համեմատ ավելացել է 14% -ով ($p<0,001$): Լեյկոցիտային բանաձևում դիտվել է նեյտրոֆիլոզ կորիզի ձախ թեքումով, բազոֆիլիա, չափավոր լիմֆոցիտոզ: Հասուն նեյտրոֆիլների քանակը ելակետի համեմատությամբ ավելացել է 20%-ով ($p<0,01$), երիտասարդ նեյտրոֆիլներինը՝ 50%-ով ($p<0,001$), բազոֆիլներինը՝ 54%-ով ($p<0,001$), լիմֆոցիտներինը՝ 15%-ով ($p<0,02$): Էոզինոֆիլների և մոնոցիտների քանակը ևս ավելացել է և կազմել 111% ($p<0,05$), 110% ($p<0,05$) համապատասխանաբար:

Հետազոտության 10-րդ օրը լեյկոցիտների ընդհանուր քանակի ավելացումը շարունակվել է և 25% -ով գերազանցել ելակետային մակարդակը: Լեյկոցիտային բանաձևում պահպանվել է ռեզեներատիվ

շարժը: Ձողիկակորիզավոր նեյտրոֆիլների քանակը հասել է առավելաչափին՝ 169% ($p < 0,001$), արյան քսուքներում եղել են մետամիելոցիտներ, միելոցիտներ, պլազմային և ռետիկուլային բջիջներ:

Մեղրախոտով կերակրման և սակավաշարժության համակցված ազդեցության 15-րդ օրը լեյկոցիտների մորֆոլոգիական բոլոր տեսակների բարձր մակարդակը պահպանվել է: Հետազոտության 20-րդ օրը լեյկոցիտների քանակը 15-րդ օրվա համեմատությամբ իջել է, սակայն 12%-ով բարձր է գտնվել ելակետային մակարդակից: Պահպանվել է բազոֆիլների բարձր մակարդակը՝ 151% ($p < 0,001$): Միելոգրամում հասուն և երիտասարդ նեյտրոֆիլների, ինչպես նաև լիմֆոցիտների քանակը հետազոտության բոլոր օրերին գտնվել է նորմայի սահմաններում, ինչը վկայում է լեյկոպոեզի պրոլիֆերատիվ և հասունացման պրոցեսների բնականոն ընթացքի մասին:

Հարկ է նշել, որ հետազոտության ողջ ընթացքում նեյտրոֆիլների հասունացման ոսկրածուծային ցուցիչը գտնվել է ելակետի սահմաններում (0,76):

Հետազոտության 25-րդ օրը լեյկոցիտների քանակի իջեցումը շարունակվել է և կազմել 107%: Լեյկոցիտային բանաձևում պահպանվել է բազոֆիլների և մոնոցիտների բարձր մակարդակը՝ 145% ($p < 0,001$) և 115% ($p < 0,01$) համապատասխանաբար: 30-րդ օրը ծայրամասային սպիտակ արյան ցուցանիշները գտնվել են նորմայի սահմաններում, բարձր մակարդակի վրա է պահպանվել բազոֆիլների և մոնոցիտների քանակը՝ 130% ($p < 0,001$) և 111% ($p < 0,005$) համապատասխանաբար:

Հայտնի է բազոֆիլների կարևոր դերը շարակցական հյուսվածքի բջիջների գործառության ակտիվության և միկրոշրջանառության հունի տեղային կարգավորման մեխանիզմում սերոտոնինի և հիստամինի շնորհիվ: Սակավաշարժության տևական ազդեցության դեպքում բազոֆիլոպոեզի ճնշումը կարող էր բացասաբար անդրադառնալ բազոֆիլների ռեզերվի վրա, ինչն առաջ կբերեր միկրոանոթների գործառության տեղային կարգավորման խանգարում, որի արդյունքում կվատանար արյան մատակարարումը: Սակայն մեղրախոտով կերակրելը ոչ միայն կանխել է բազոֆիլոպոեզի ճնշումը, այլև խթանել է այն, որի վկայությունը բազոֆիլների քանակի բարձր մակարդակն է հետազոտության ողջ ընթացքում:

Մոնոցիտները և նեյտրոֆիլները կարևոր դեր ունեն օրգանիզմի մենահատուկ և ոչ մենահատուկ պաշտպանական ռեակցիաներում, հակաձին ներկայացնող բջիջներ են, հյուսազատում են լիզոսոմային ֆերմենտներ, լիզոցիմ, ինտերֆերոն, մասնակցում բնային բջիջների բազմացմանը: Մեղրախոտում պարունակվող ակտիվ նյութերի ազդեցությամբ նշանակալիորեն խթանվել է նեյտրոֆիլոպոեզը և մոնոցի-

տային ծիլը, որի արդյունքում ծայրամասային արյան մեջ շատացել է դրանց քանակը:

Այսպիսով, լեյկոպոեզի մորֆոլոգիական ցուցանիշների դիտվող շարժերը հիմք են տալիս ենթադրելու, որ մեղրախոտի տերևներում պարունակվող ֆարմակոթերապևտիկ հատկություններով օժտված կենսաբանորեն ակտիվ նյութերն ակտիվացնում են լեյկոբլաստային ծիլի բջիջների պրոլիֆերացիան, տարբերակումը և հասունացումը, բարձրացնում լեյկոպոեզը կարգավորող համակարգերի պոտենցիալ հնարավորությունը, ապահովում լեյկոպոեզի կարգավորման սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ մեխանիզմների հավասարակշռությունը և կանխում սակավաշարժության բացասական ազդեցությունը լեյկոպոեզի վրա, որի հետևանքով սպիտակ արյան մորֆոլոգիական ցուցանիշների փոփոխությունների բնույթն էապես տարբերվում է սակավաշարժության մեկուսի ազդեցության դեպքում դիտվող փոփոխություններից:

Ստացված տվյալները հիմք են տալիս ենթադրելու, որ սթրեսային գործոնների ազդեցության դեպքում մեղրախոտը կարելի է օգտագործել որպես սթրես կանխարգելող միջոց:

Поступила 27.06.17

Стимулирующее влияние стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni) на лейкопоз в динамике воздействия гипокинезии

**Ц.И. Адамян, С.М. Минасян, Э.С. Геворкян, Ю.Л. Джангирян,
Э.С. Гукасян, А.М. Карапетян**

Исследован характер изменения морфофункциональных показателей лейкопоза в динамике комплексного воздействия гипокинезии и листьев стевии. Показано, что содержащиеся в листьях стевии биологически активные вещества, активизируя процессы пролиферации и созревания клеток лейкобластного ростка, блокируют отрицательное влияние гипокинезии, а также повышают потенциальные возможности структур, регулирующих лейкопоз.

Leukopoiesis stimulating effect of stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni*) in dynamics of hypokinesia impact

Ts. I. Adamyan, S.M. Minasyn, E.S. Gevorgyan, Yu. L. Jhangiryan,
E.S. Ghukasyan, H.M. Karapetyan

Character of changes of leukopoiesis morphofunctional indeces under combined effect of hypokinesia and stevia in dynamics have been studied. It has been shown that biologically active compounds possessing pharmacotherapeutic properties contained in stevia leaves activate proliferation, differentiation and maturation of leukoblastic seedling cells, enhance potential possibility of regulating systems of leukopoiesis, contribute to negative effect prevention of hypokinesia.

Գրականություն

1. Ванидзе М.Р., Каландич А.Г. Идентификация и количественное определение дитерпеновых гликозидов стевии. Химия растительного сырья, 2009, 4 с. 153-159.
2. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. М., 1983.
3. Григорян А.Г. Влияние гипокинезии на некоторые стороны обмена веществ и естественной резистентности животных. Автореф. дис... канд. ветеринарных наук. 1993.
4. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Суслов Н.И. и др. Реакции гранулоцитарного роста кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1998, 12, с. 628-630.
5. Латюшин Я.В. Закономерности молекулярно-клеточных адаптационных процессов в системе крови при остром и хроническом гипокинетическом стрессе. Автореф. дис... докт.биол.наук. Челябинск, 2010.
6. Макарова О.А. Стресс-индуцированные нарушения в системе крови и их коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем. Автореф. дис. 2003.
7. Молоканов В.А., Шигабутдинова Э.И., Макаров Л.И. Коррекция иммунобиохимического статуса у животных при длительной адаптации к гипокинезии. Современные наукоемкие технологии. 2004, 4, с. 13-18.
8. Муравлева Л.Е., Кулмагамбетов И.Р., Синявский Ю.А. и др. Влияние несимметричного диметилгидразина на уровень внеклеточных нуклеиновых кислот в крови растущих животных, получавших биологически активные добавки на основе стахиса и стевии. Фундаментальные исследования, 2009, 6, с. 30-34.
9. Павлова В.И. Стрессорное повреждение организма и его предупреждение метаболитами стресс-лимитирующих систем. Дис... докт.биол.наук. Томск, 1990, с. 124-128.
10. Панин Л. Е. Энергетические аспекты адаптации. Новосибирск, 1978.
11. Пиенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. М., 2001, 2, с. 26-30.
12. Чаньева М.И. Эритроцитарные и тромбоцитарные показатели периферической крови испытуемых в условиях, моделирующих микрогравитацию и гипокинезию. Автореф. дис.... докт.мед.наук. М., 2012.

13. *Chang S.S., Cook J.M.* Stability studies of stevioside and rebaudioside A in carbonated beverages. J. Agric. Food Chem., 1983, 31: 409-412.
14. *Chrousos G.P., Gold P.W.* The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis. JAMA, 1992; 267: 1244-1252.
15. *Huang Y. S., Gue A. G.* Investigation and production on type R-A steviosides. Journal of Plant Resources and Environment, 1996; 5, 4: 29-32.

ՀՏԴ 616.915/.916.1(479.25)

Հայաստանում կարմրուկի, կարմրախտի համաճարակաբանական հսկողության բնութագիրը վերացման փուլում

Ն.Ս. Մելքոնյան

*Երևանի Մ.Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
համաճարակաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. կարմրուկի և կարմրախտի վերացում, համաճարակաբանական հսկողություն, նպատակային ցուցանիշներ, չափորոշիչներ

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ) 1998թ. նպատակադրվեց աշխարհում վերացնել կարմրուկը մինչև 2007թ., և իջեցնել բնածին կարմրախտային համախտանիշի (ԲԿՀ) հիվանդացությունը <1 դեպք 100 000 կենդանածին երեխաների մոտ մինչև 2010թ. [11]:

Կարմրուկի վերացման նպատակը հետագայում երկարաձգվեց մինչև 2010թ. [12]: 2004 թ. ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվեց կարմրախտի վերացումը մինչև 2010թ. նույնպես ներառել այս ռազմավարության մեջ, որին հետևեց եվրոպական տարածաշրջանը [2], սակայն այդ նպատակները չիրականացվեցին՝ կուլեկտիվ անընկալության անբավարար մակարդակի պատճառով: Եվրոպական տարածաշրջանային կոմիտեն երկարաձգեց կարմրուկի և կարմրախտի վերացման նպատակները մինչև 2015թ. [14]: ԱՀԿ-ի իմունիզացիայի ռազմավարական խորհրդատվական փորձագետների խումբը հանգեց եզրակացության, որ 2015թ. ԱՀԿ-ի 5 տարածաշրջաններում կարմրուկի և կարմրախտի վերացումը դեռ չի հասել իր գլոբալ նպատակներին [10, 14]: 2016թ. դրությամբ եվրոպական տարածաշրջանում 14 երկիր կարմրուկի և 16 երկիր կարմրախտի առումով դեռևս համարվում են էնդեմիկ [8]:

Հայաստանի Հանրապետությունը (ՀՀ) միացավ կարմրուկի վերացման ծրագրին 2002թ. [1], իսկ 2007թ. հաստատվեց «Կարմրուկի և կարմրախտի տեղական դեպքերի վերացման, խոզուկի վերահսկման և

ԲԿՀ-ի կանխարգելման ազգային ծրագիրը»՝ 2007-2010 թվականների համար [3]:

2012թ. Առողջապահության համաշխարհային ասամբլեան մշակեց կարմրուկի, կարմրախտի վերացման նոր ռազմավարական պլան 2012-2020թթ. համար, որը ներառում էր կարմրուկի, կարմրախտի և ԲԿՀ-ի վերացումը առնվազն 5 տարածաշրջանում՝ մինչև 2020թ. [13]:

Կարմրուկի և կարմրախտի վերացման նպատակների փաստագրման և վկայագրման համար հիմք են համարվում համաճարակաբանական հսկողության համակարգի որակի գնահատման հատուկ չափորոշիչները (ինդիկատորներ), որոնք մշակվել են ԱՀԿ-ի կողմից: Դրանցից առանցքային են համարվում՝

- Ժխտված դեպքերի հաճախականության ցուցանիշը (նպատակը՝ ազգային և ենթազգային մակարդակներում տարեկան նվազագույնը 2 կլինիկական կասկածելի կարմրուկի, կարմրախտի դեպքի ժխտում՝ 100 000 բնակչի հաշվարկով),
- կարմրուկի, կարմրախտի ժխտված դեպքերի արձանագրման ներկայացուցչականությունը, որը տարեկան նվազագույնը 2 կարմրուկի, կարմրախտի ժխտված դեպքեր (100 000 բնակչի թվով) արձանագրված ենթազգային վարչական միավորների թիվն է՝ արտահայտված տոկոսներով (նպատակային ցուցանիշը՝ $\geq 80\%$) [16]:

Նպատակային ցուցանիշների վերլուծությունը բոլոր վարչական մակարդակներում կարևոր է կարմրուկի, կարմրախտի վերացմանը հասնելու և պահպանելու համար [15]:

ՀՀ-ում կարմրուկի և կարմրախտի վերացման նպատակին հասնելու համար համաճարակաբանական հսկողության համակարգի հզորացման նպատակով 2012թ. իրականացվեցին մի շարք միջոցառումներ: Հաստատվեց կարմրուկի, կարմրախտի և ԲԿՀ-ի համաճարակաբանական հսկողության համակարգում ներգրավված կազմակերպությունների կողմից իրականացվող գործընթացները, կարմրուկի, կարմրախտի համաճարակաբանական հսկողության գնահատման ցուցանիշները, վերջինիս վերաբերյալ տպագրվեցին ուղեցույցներ և բուժաշխատողների շրջանում անցկացվեցին խորհրդակցություններ [4, 5]: ՀՀ-ում 2012թ. ԱՀԿ-ի առաջարկով կազմավորվեց «ՀՀ-ում պոլիոմիելիտի, կարմրուկի, կարմրախտի և ԲԿՀ-ի վերացման փաստագրման և վկայագրման ազգային հանձնաժողովը», որի կողմից գնահատվում է համաճարակաբանական հսկողության համակարգի որակը հատուկ չափորոշիչների միջոցով [6, 16]: ՀՀ-ում նպատակ է դրվել 2018թ. կարմրուկի և կարմրախտի տեղական դեպքերի փոխանցման

վերացման հավաստագրման գործընթացի մեկնարկի, իսկ 2020թ.՝ հավաստագրի առկայության համար [7]:

Հետազոտության նպատակն է գնահատել Հայաստանում կարմրուկի և կարմրախտի համաճարակաբանական հսկողության որակը դրանց վերացման փուլում:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության համար որպես նյութ օգտագործվել է ՀՀ ԱՆ Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոն (ՀՎԿԱԿ) ՊՈԱԿ-ի տեղեկատվական բազան: Հետազոտվել են կարմրուկով, կարմրախտով կասկածելի հիվանդների արյան նմուշները՝ թվով 568, որոնք քննության են ենթարկվել ՀՀ ԱՆ ՀՎԿԱԿ ՊՈԱԿ-ի ռեֆերենս լաբորատորիայում՝ իմունաֆերմենտային հետազոտության մեթոդով: Օգտագործվել են նաև ՀՀ ազգային վիճակագրական ծառայության ժողովրդագրական տվյալները: Հետազոտությունն ընդգրկել է 2010-2015թթ. ժամանակահատվածը: Հետազոտության համար կիրառվել է ռետրոսպեկտիվ համաճարակաբանական և վիճակագրական մեթոդները: Վիճակագրական հավաստիությունը որոշելու համար օգտագործվել է ոչ պարամետրիկ թեստը χ^2 չափանիշի հաշվարկման միջոցով (Chi-square test) [9]: Հաշվարկվել են նաև կարմրուկի և կարմրախտի ժխտված դեպքերի և ներկայացուցչականության ցուցանիշները [16]: Տվյալների հաշվարկները կատարվել են Microsoft Office Excel համակարգչային ծրագրի միջոցով:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Կարմրուկի և կարմրախտի ժխտված դեպքերի ցուցանիշը՝ կարմրուկի և կարմրախտի կասկածելի դեպքերի թիվը 100 000 բնակչի հաշվարկով, հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով՝ $D=(H*100000)/J$, որտեղ H -ը կարմրուկի կամ կարմրախտի կասկածելի դեպքերի թիվն է, որոնք ժխտվել են որպես ոչ կարմրուկ, ոչ կարմրախտ, J ՝ բնակչության թիվը (նպատակային ցուցանիշ է համարվում ազգային և ենթազգային մակարդակներում տարեկան նվազագույնը 2 կլինիկական կասկածելի կարմրուկի, կարմրախտի դեպքի ժխտում): Մեր կողմից հաշվարկվել են ՀՀ-ում 2010-2015թթ. ընթացքում արձանագրված կարմրուկի և կարմրախտի կասկածելի դեպքերը և ժխտված դեպքերի ցուցանիշները՝ ըստ մարզերի և Երևան քաղաքի (աղ. 1):

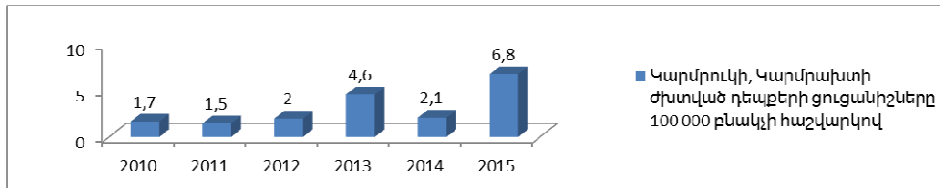
Աղյուսակ 1

Հայաստանում կարմրուկի, կարմրախտի կասկածելի դեպքերը, ժխտված դեպքերի ցուցանիշները 2010-2015թթ. ժամանակահատվածում՝ ըստ մարզերի և Երևան քաղաքի (100 000 բնակչի հաշվարկով)

Տարիներ	2010		2011		2012		2013		2014		2015	
Մարզեր	Կասկածելի դեպքեր	Ժխտված դեպքերի ցուցանիշ	Կասկածելի դեպքեր	Ժխտված դեպքերի ցուցանիշ	Կասկածելի դեպքեր	Ժխտված դեպքերի ցուցանիշ	Կասկածելի դեպքեր	Ժխտված դեպքերի ցուցանիշ	Կասկածելի դեպքեր	Ժխտված դեպքերի ցուցանիշ	Կասկածելի դեպքեր	Ժխտված դեպքերի ցուցանիշ
Արագածոտն	0	0	1	0.8	2	1.5	2	1.5	2	1.5	2	1.5
Արարատ	1	0.3	2	0.8	4	1.5	5	1.9	4	1.5	8	3.1
Արմավիր	1	0.4	1	0.4	1	0.4	3	1.1	1	0.4	6	2.2
Գեղարքունիք	1	0.4	1	0.4	2	0.8	5	2.1	2	0.9	4	1.7
Լոռի	0	0	1	0.4	7	3	5	2.1	7	3	3	1.3
Կոտայք	4	1.5	3	1.2	5	2	17	6.7	5	2	22	8.6
Շիրակ	8	3.1	2	0.8	4	1.6	2	0.8	4	1.6	11	4.5
Սյունիք	0	0	5	3.5	2	1.4	8	5.6	2	1.4	7	5
Վայոց ձոր	0	0	0	0	1	1.9	0	0	1	2	1	2
Տավուշ	1	0.8	1	0.8	3	2.3	3	2.3	3	2.4	5	3.9
Երևան	36	3.67	28	2.6	31	2.9	91	8.5	31	2.9	137	12.8
Ընդամենը	52	1.7	45	1.5	62	2	141	4.6	62	2.1	206	6.8

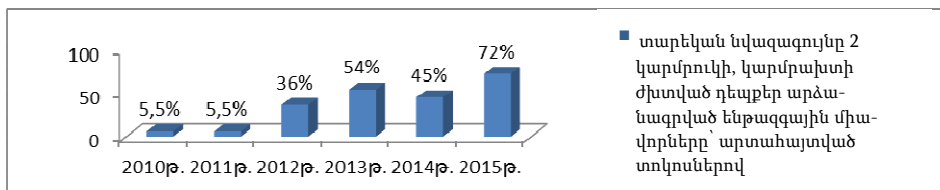
Թիվ 1 աղյուսակում բերված տվյալները վկայում են այն մասին, որ 2010թ. բացառությամբ Շիրակի մարզի և Երևան քաղաքի, մարզերում չի ապահովվել կարմրուկի, կարմրախտի ժխտված դեպքերի նպատակային ցուցանիշը, հատկանշվում են Արագածոտնի, Լոռու, Սյունիքի, Վայոց ձորի մարզերը, որտեղ արձանագրվել են զրոյական դեպքեր: 2011թ. նշված ցուցանիշը ապահովվել է միայն Սյունիքի մարզում և Երևան քաղաքում, իսկ Վայոց ձորում՝ զրոյական դեպքեր, 2012թ. Լոռու, Կոտայքի, Տավուշի մարզերում և Երևան քաղաքում ապահովվել է նպատակային ցուցանիշը: 2013թ. 5 մարզերում՝ Գեղարքունիքի, Լոռու, Կոտայքի, Սյունիքի, Տավուշի մարզեր և Երևան քաղաքում ապահովվել են նպատակային ցուցանիշը, իսկ Վայոց ձորում՝ դարձյալ զրոյական դեպքեր: 2014թ. ապահովվել է միայն Տավուշի մարզում և Երևան քաղաքում: 2015թ. այն ապահովվել է 7 մարզում՝ Արարատի, Արմավիրի, Կոտայքի, Շիրակի, Սյունիքի, Տավուշի, Վայոց ձորի մարզերում և Երևան քաղաքում:

Կարմրուկի և կարմրախտի ժխտված դեպքերի հանրապետական ցուցանիշները 2010թ. և 2011թ. ցածր են եղել նպատակային ցուցանիշից, կազմելով համապատասխանաբար՝ 1.7 և 1.5, 2012թ. այն հասել է 2-ի, իսկ 2013թ.՝ 4.6, 2014թ. նվազել է, սակայն ապահովվել է նպատակային ցուցանիշը, 2015թ.՝ բարձրացել է մինչև 6,8 (նկ. 1):



Նկ. 1. ՀՀ-ում կարմրուկի, կարմրախտի ժխտված դեպքերի ցուցանիշների շարժընթացը 2010-2015թթ. ժամանակահատվածում

Կարևոր զգայորոշիչ է համարվում նաև կարմրուկի, կարմրախտի ժխտված դեպքերի արձանագրման ներկայացուցչականությունը, որի նպատակային ցուցանիշը $\geq 80\%$: Նշված ցուցանիշը հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով՝ $R=(K*100)/M$, որտեղ K-ն տարեկան նվազագույնը 2 կարմրուկի, կարմրախտի ժխտված դեպքեր (100 000 բնակչի հաշվարկով) արձանագրված ենթազգային միավորների թիվն է, M-ը ենթազգային միավորների ընդհանուր թիվն է: Մեր կողմից հաշվարկվել է ՀՀ-ում 2010-2015թթ. ընթացքում կարմրուկի և կարմրախտի ժխտված դեպքերի արձանագրման ներկայացուցչականության ցուցանիշը՝ ըստ մարզերի և Երևան քաղաքի (նկ. 2):



Նկ. 2. ՀՀ-ում կարմրուկի, կարմրախտի ժխտված դեպքերի արձանագրման ներկայացուցչականությունը 2010-2015թթ. ժամանակահատվածում

ՀՀ-ում 2010թ. և 2011թ. կարմրուկի, կարմրախտի ժխտված դեպքերի նպատակային ցուցանիշը ապահովվել է 11 ենթազգային միավորներից միայն 2-ում, որը կազմել է 5,5%, 2012թ.՝ 4-ում (36%), 2013թ.՝ 6-ում (54%), 2014թ.՝ 5-ում (45%), 2015թ.՝ 8-ում (72%) (նկ. 2):

Ինչպես երևում է կատարված ռետրոսպեկտիվ համաճարակաբանական հետազոտությունից՝ 2012թ. ՀՀ-ում կարմրուկի կարմրախտի

համաճարակաբանական հսկողության ուժեղացման նպատակով կատարված միջոցառումներից հետո համաճարակաբանական հսկողության որակի գնահատման ցուցանիշները բարելավվել են: Վերջինիս վիճակագրական հավաստիությունը որոշելու համար օգտագործվել է ոչ պարամետրիկ թեստը χ^2 չափանիշի հաշվարկման միջոցով: Մեթոդի էությունը երկու համեմատվող խմբերի միջև կապի հավաստիության որոշումն է, այսինքն՝ համաճարակաբանական հսկողության համակարգի ուժեղացման միջոցառումներից առաջ՝ 2010-2012 թթ., և հետո՝ 2013-2015թթ. արձանագրված կարմրուկի և կարմրախտի կասկածելի դեպքերի միջև:

Այս մեթոդի ժամանակ տվյալներն արտահայտելու համար օգտագործվել են, այսպես կոչված, զուգորդված հայտանիշների աղյուսակները: Եթե հաշվարկած χ^2 չափանիշի արժեքը մեծ է 3.84-ից, ապա դա նշանակում է, որ 5%-ից փոքր է հավանականությունը, որ բաշխումը պատահականություն է, հետևաբար ժխտվում է զրոյական վարկածը և ընդունվում է այլընտրանքայինը, որը վկայում է խմբերի միջև եղած կապի վիճակագրական հավաստիության մասին (աղ. 2, 3):

Աղյուսակ 2

ՀՀ-ում 2010-2015թթ. արձանագրված կարմրուկի, կարմրախտի կասկածելի դեպքերը (փաստացի թվեր)

Տարիներ	≥ 2 արձանագրված դեպքեր	≤ 2 արձանագրված դեպքեր	Ընդամենը
2010-2012թթ.	123	36	159
2013-2015թթ.	366	43	409
Ընդամենը	489 (86%)	79 (14%)	568 (100%)

Աղյուսակ 3

ՀՀ-ում 2010-2015թթ. արձանագրված կարմրուկի, կարմրախտի կասկածելի դեպքերը (սպասվող թվեր)

Տարիներ	≥ 2 արձանագրված դեպքեր	≤ 2 արձանագրված դեպքեր	Ընդամենը
2010-2012թթ.	137	22	159
2013-2015թթ.	352	57	409
Ընդամենը	489	79	568

χ^2 չափանիշը հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{O} - \text{E})^2}{\text{E}},$$

որտեղ O-ն փոխադարձ կապի աղյուսակի վանդակում փաստացի թիվն է,

E-ն սպասվող թիվն է նույն վանդակում՝ զրոյական հիպոթեզի ճշտության ենթադրության հիման վրա հաշվարկած.

$$\chi^2 = (123-137)^2/137 + (36-22)^2/22 + (366-352)^2/352 + (43-57)^2/57 = 14.25:$$

Ազատության աստիճանը հաշվարկվում է հետևյալ բանաձևով՝ $df = (C-1) \cdot (R-1) = 1$, որտեղ C-ն սյունակների թիվն է, R-ը փոխադարձ կապի արտահայտման սյունակում տողերի թիվն է՝ առանց «Ընդհամենը» սյունակի և տողի:

χ^2 չափանիշի ստացված արժեքը բարձր է աղյուսակի կրիտիկական արժեքից, այսինքն համեմատվող խմբերի միջև կապը ակնհայտ է, հետևաբար հետազոտությունը համարվում է վիճակագրորեն հավաստի՝ $p < 0.001$:

Կատարված հետազոտությունից երևում է, որ ՀՀ-ում համաճարակաբանական հսկողությունը 2005-2015թթ. ժամանակահատվածում բավականին բարելավվել է: 2010-2015թթ. արձանագրված կարմրուկի և կարմրախտի կասկածելի դեպքերի վիճակագրական վերլուծությունը ցույց տվեց, որ 2012թ. համաճարակաբանական հսկողության ուժեղացման նպատակով իրականացված միջոցառումներից հետո կարմրուկի և կարմրախտի կասկածելի դեպքերի հայտնաբերման բարելավումը վիճակագրորեն հավաստի է, χ^2 չափանիշի արժեքը կազմել է 14,25 ($p < 0.001$): 2010-2015թթ. ընթացքում ժխտված դեպքերի ցուցանիշն ազգային մակարդակում բարձրացել է, հասնելով նպատակային ցուցանիշին, իսկ ենթազգային մակարդակներում դեռևս կա բարելավման անհրաժեշտություն, այն ապահովվել է 11-ից 8-ում՝ նպատակային ցուցանիշը $\geq 80\%$ -ի փոխարեն կազմել է 72%:

Поступила 08.06.17

Характеристика эпидемиологического надзора за корью и краснухой в Армении на стадии их элиминации

Н.С. Мелконян

Целью исследования является оценка качества эпидемиологического надзора за корью и краснухой на стадии их ликвидации.

Результаты проведенного исследования показывают, что в Армении в течение 2005-2015 гг. проведена большая работа в системе усовер-

шенствования по усилению эпидемиологического надзора за корью и краснухой. Статистический анализ подозрительных случаев кори и краснухи, зарегистрированных за 2010-2015 гг., показал, что после усиления эпиднадзора в 2012 г. выявление подозрительных случаев кори и краснухи статистически достоверно (критерий $\chi^2 = 4,25$, $p < 0,001$). За 2010-2015 гг. критерий показателя случаев с отвергнутым диагнозом на национальном уровне увеличился до целевого показателя (≥ 2 отвергнутых случая кори или краснухи на 100 000 населения). Однако в некоторых субнациональных административных территориях есть необходимость улучшения критерия выявления подозрительных случаев кори и краснухи. В то же время в трех субнациональных территориях целевой показатель по выявлению ≥ 2 подозрительных случаев кори и краснухи не обеспечивается. Репрезентативность составляет 72% вместо ≥ 80 .

Characteristics of epidemiological surveillance of measles and rubella at the stage of their elimination in Armenia

N.S. Melkonyan

The objective of this research is to assess the quality of epidemiological surveillance of measles and rubella at the stage of their elimination in Armenia.

The conducted research shows that huge work has been conducted in the field of epidemiological surveillance of measles and rubella during 2005-2015 period. The statistical analysis of suspicious cases of measles and rubella recorded during 2010-2015 period of time shows that after strengthening the epidemiological surveillance measures in 2012 the improvement of measles and rubella suspicious cases detection was considered statistically significant ($\chi^2 = 4,25$, $p < 0.001$). The rate of the rejected cases nationwide increased up to target indicator during 2010-2015 (at least 2 rejected measles or rubella cases per 100 000). However improvement in some subnational administrative territories is necessary, as the target indicator was provided in 8 subnational administrative territories out of 11, equaling to 72% (target indicator $\geq 80\%$).

Գրականություն

1. Հայաստանում կարմրուկի վերացման, խոզուկի և կարմրախտի վերահսկման և բնաձին կարմրախտային համախտանիշի վերաբերյալ ազգային ծրագիր (2002-2009թթ.): Երևան, 2002թ.:
2. ՀՀ ԱՆ ազգային ուղեցույց «Կարմրուկի, կարմրախտի և ԲԿՀ-ի համաճարակաբանական հսկողություն»: Երևան, 2008:
3. ՀՀ ԱՆ ուղեցույց «Կարմրուկի, կարմրախտի և բնաձին կարմրախտային համախտանիշի համաճարակաբանական հսկողություն»: Երևան, 2010:

4. ՀՀ ԱՆ 05.11.2012թ. N 2541-Ա հրաման «Կարմրուկի, կարմրախտի և ԲԿՀ համաճարակաբանական հսկողության համակարգում ներգրավված կազմակերպությունների կողմից իրականացվող գործընթացների մասին»:
5. ՀՀ ԱՆ 14.12.2010թ. N 30-Ն հրաման «ՀՀ-ում կարմրուկի, կարմրախտի և ԲԿՀ-ի համաճարակաբանական հսկողություն N 3.1.1-015-10 սանիտարահամաճարակային կանոնների և նորմերի մասին»:
6. ՀՀ ԱՆ 14.06.2010թ. N 1384-Ա հրաման «ՀՀ-ում պոլիոմիելիտի, կարմրուկի, կարմրախտի և ԲԿՀ-ի վերացման փաստագրման և վկայագրման ազգային հանձնաժողովի կազմավորման մասին»:
7. ՀՀ կառավարության 2016 թ. մարտի 17-ի նիստի N 10 արձանագրային որոշում, 2016-2020 թվականների իմունականիսարգելման ազգային ծրագիր:
8. ВОЗ, Европейское региональное бюро, Эпидемиологическая справка ВОЗ, N 1/2017.
9. *Йохан Гисеке* Современная эпидемиология инфекционных болезней. Второе издание, 2004, ВОЗ, Европа, с.70-73.
10. CDC, MMWR, Progress Toward Regional Measles Elimination—Worldwide, 2000–2014, Weekly/November 13, 2015 / 64(44);1246-1251.
11. HEALTH 21: the health for all policy framework for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1999 (European Health for All Series, No. 6;
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/98398/wa540ga199heeng.pdf).
12. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2003
(http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/79022/E81567.pdf).
13. WHO, Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. Geneva, 2012, p.6.
14. WHO Regional Committee for Europe resolution EUR/RC60/R12 on renewed commitment to elimination of measles and rubella and prevention of congenital rubella syndrome by 2015 and sustained support for polio-free status in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/122236/RC60_eRes12.pdf).
15. WHO Regional Office for Europe, Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region, Update, December 2012, p.31-32.
16. WHO Regional Office for Europe, Eliminating Measles and Rubella. Framework for the verification process in the WHO European Region, 2014, p. 9-10.

УДК 616.12-008,24,275.1(575.2)

Регулирующие механизмы аромокоррекции

М.А. Карапетян, Н.Ю. Адамян

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

Ключевые слова: обонятельная сенсорная система, обонятельная луковица, дыхательный центр, ретикулярные нейроны, гипоксия

Известно, что в формировании приспособительных реакций организма обонятельная сенсорная система играет немаловажную роль. Установлено, что раздражением обонятельной сенсорной системы адекватными раздражителями – ароматическими веществами, можно управлять разными функциями организма. Обонятельные луковицы (ОЛ) – центральное звено обонятельной сенсорной системы – относятся к лимбической системе, множество связей которой обеспечивает их интеграцию с различными структурами мозга, в том числе и с бульбарным дыхательным центром. Известно, что при различных видах патологии происходит увеличение или уменьшение глубины и частоты дыхания.

Целью данной экспериментальной работы является выяснение связи центрального звена дыхательной системы с обонятельным анализатором. В серии экспериментов изучено влияние раздражения ОЛ на нейроны дыхательного центра при разных функциональных состояниях дыхания. Различные степени активности дыхательной функции – учащение или урежение дыхательных движений – моделировали в барокамере, создавая различные степени кислородной недостаточности.

Материал и методы

Исследования проведены на белых крысах, наркотизированных смесью хлоралозы и нембутала (соответственно 30 и 10 мг/кг, внутривенно). Область обонятельной луковицы раздражали биполярными константовыми электродами (межэлектродное расстояние – 0,2–0,3 мм), ориентированными на соответствующую структуру ОЛ по координатам стереотаксического атласа [23].

Для раздражения указанной структуры подавали прямоугольные импульсы тока длительностью 0,1–0,3 мВ, частотой 80–100 Гц в течение 3–10 с. Ток стимуляции составлял 100–200 мА. Для отведения активности нейронов после частичного удаления мозжечка микроэлектрод опускали в

область задвижки (obex) продолговатого мозга (область наибольшей концентрации дыхательных нейронов) и производили поиск нейронов. Экстраклеточную регистрацию активности нейронов производили стеклянными микроэлектродами, заполненными 2М раствором NaCl (диаметр кончика – 1,5-2 мкм, сопротивление – 3-5 Мом). Одновременно производили регистрацию внешнего дыхания посредством угольного датчика.

Известно, что при различных видах патологии происходит увеличение или уменьшение глубины и частоты дыхания. Различные степени активности дыхательной функции – учащение или урежение дыхательных движений, моделировали в барокамере, создавая различные степени кислородной недостаточности.

Фиксированное в стереотаксическом приборе животное после соответствующей операции и внедрения раздражающего электрода в область латеральной ОЛ помещали в барокамеру и регистрировали импульсную активность нейронов в динамике гипоксии – на высоте 4-5 тыс.м (учащение дыхания) и на высоте 7,5-8 тыс.м (урежение дыхания). Имитацию различных высот создавали путем откачки воздуха из барокамеры. “Подъем” и “спуск” животного производили со скоростью 15-20м/с.

Эксперименты были выполнены в соответствии с Хельсинкской Декларацией о гуманном обращении с животными. После эксперимента проводили электрокоагуляцию точек раздражения для последующего гистологического контроля. По окончании опытов для эвтаназии внутрибрюшинно вводили те же наркотические вещества с превышением дозы в 3 раза (соответственно 90 и 30 мг/кг хлоралозы и нембутала).

Регистрация производилась с помощью программы, обеспечивающей в режиме on line селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации. Анализ полученных данных производился по специально разработанному алгоритму [22]. Строилась перистимульная гистограмма межспайковых интервалов (PETN – Peri-Event Time Histogram), строился график скользящей частоты. Достоверность средних величин определяли по критерию Стьюденту ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Реакция дыхательных нейронов на раздражение обонятельной луковицы вначале производилась в нормальных условиях, т.е. до «подъема» животного в барокамере, когда pO_2 воздуха равно 142 мм рт.ст.

Регистрировалась активность фоновоактивных ретикулярных нейронов (РН), локализованных в дыхательном центре продолговатого мозга, но не обнаруживающих дыхательной периодики в импульсации. Число этих нейронов в 3-4 раза больше по отношению к фазным дыхательным нейронам (ДН). Эти нейроны стимулируют активность фазных ДН, а афферентные влияния, опосредованные ими, являются главным механиз-

мом, создающим адаптивную форму деятельности дыхательного центра (ДЦ) и поддерживающим его ритмическую работу [11, 14, 15].

В нормоксии было зарегистрировано 146 РН. По частоте фоновой активности совокупность РН разделялась на группы: I – нейроны с фоновой импульсной активностью от 1-10 имп/с, II – от 11-30 имп/с, III – от 31-60 имп/с. В условиях нормоксии из всех зарегистрированных РН 45 (30,8%) отнесены к I группе, 68 (46,5%) – II и 33 (22,6%) – III группе.

По характеру ответной реакции на электростимуляцию ОЛ нейроны подразделялись на три группы:

- активировавшиеся (стимуляция привела к повышению частоты импульсации),
- тормозившиеся (стимуляция привела к понижению частоты импульсации),
- ареактивные, т.е. нейроны, не проявившие никакой реакции на раздражение.

Была замечена некоторая закономерность между фоновой электрической активностью этих нейронов и их ответной реакцией на раздражение. Из 146 РН на электростимуляцию ОЛ ответили активацией 59,5% от общего количества нейронов, торможением – 29,4% нейронов, а 10,9% – ареактивные (таблица).

Таблица

Количественные изменения ретикулярных нейронов бульбарного дыхательного центра при стимуляции обонятельной луковицы в динамике гипоксического воздействия

Высота	Группы нейронов имп/сек	Количество нейронов до раздражения		Количество нейронов после раздражения					
		абсолютное число	%	активация		торможение		ареактивные	
				абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Норма	1-10	45	30,8	27	60	13	28,8	5	11
	11-30	68	46,5	40	58,8	20	29,4	8	11,7
	31-60	33	22,6	20	60,6	10	30,3	3	9,1
	всего	146	100	81	59,5	43	29,4	16	10,9
4-5 тыс.м	1-10	30	38,6	18	60	9	30	3	10
	11-30	63	54,3	35	56	22	35	6	9,5
	31-60	23	19,8	12	52,2	8	34,7	3	13
	всего	116	79,4	65	56	39	33,6	12	10,3
7,5 -8 тыс.м	1-10	25	25	16	64	6	24	3	12
	11-30	56	56	32	57	18	32	6	10,7
	31-60	19	19	12	63	6	31,5	1	5,3
	всего	100	68,4	60	60	30	33	10	10
Спуск	1-10	40	30,7	23	57,5	13	32,5	4	10
	11-30	60	46	33	55	20	33	7	12
	31-60	30	23	18	60	9	30	3	10
	всего	130	89	74	56,9	42	32,3	14	10,7

После установления исходных данных, служивших контролем, регистрация тестируемых нейронов на раздражение ОЛ продолжалась в динамике гипоксического воздействия.

Из всех РН только часть их выдерживала испытание гипоксией. На высоте 4-5 тыс.м, в условиях умеренной гипоксии, сохранили активность 116 (79,4%) РН. Распределение этих нейронов на группы по частоте фоновой активности, а также их ответная реакция на стимуляцию ОЛ приведена в таблице. Следует отметить, что на этой высоте свою активность прекратили в основном нейроны с высокой фоновой активностью (31-60 имп/с).

На этой высоте (pO_2 в среде составляет 98-85 мм рт. ст.) у нейронов, сохранивших свою активность, происходит повышение частоты электрической активности. Это обусловлено как рефлекторным, так и непосредственным воздействием пониженного pO_2 на нервные клетки и деполяризацией их клеточной мембраны [12, 16].

На этой стадии гипоксии наблюдается учащение и углубление дыхания, на этом фоне слабо выражается активирующее влияние ОЛ на паттерн внешнего дыхания. На фоне гипоксической активации импульсного разряда нейронов наблюдается слабо выраженный облегчающий эффект раздражения ОЛ. Возможно, на этой высоте нейроны, будучи возбужденными под гипоксическим воздействием, подвергаются слабому модулирующему влиянию импульсов, идущих от других образований мозга, в том числе и от ОЛ.

На высоте 7,5-8 тыс.м в тяжелой фазе гипоксии происходит резкое уменьшение количества активных нейронов (таблица) (pO_2 = 64-58 мм рт.ст.), электрическая активность сохранивших активность нейронов дыхательного центра выражалась в уменьшении количества импульсов в залпе (она отражается и на суммарной их деятельности – у животных наблюдается редкое, типа гаспинг дыхание. Проявления различных патологических типов дыхания, в том числе и гаспинг, по данным ряда авторов [2, 6], являются следствием нарушения нервнорефлекторных гуморальных воздействий на ДЦ. Эти нарушения могут быть вызваны недостаточным мозговым кровообращением, преимущественно в области ДЦ, возникающим при склерозе сосудов, их спазме, эмболии, тромбозах, сдавлении опухолями, при перерезках и охлаждении ствола мозга, больших кровопотерях, глубоком наркозе [13] и различных фармакологических воздействиях, влиянием недоокисленных продуктов при интоксикации, при тяжелых поражениях печени, почек, сахарном диабете и др., а также под воздействием патологических рефлекторных импульсов от хемо- и механорецепторов к ДЦ продолговатого мозга и при непосредственном воздействии на ДЦ различными продуктами обмена, циркулирующими в крови [2, 6, 7]. В основе многих из указанных причин возникновения патологических типов дыхания лежит гипоксический фактор. Эти типы ды-

хания, как правило, появляются на определенной стадии гипоксического воздействия [2]. Авторы считают, что все патологические типы дыхания являются результатом изменения функционального состояния ДЦ продолговатого мозга, являющегося основным автогенератором дыхательного ритма. Эти предположения подтверждаются результатами нашего эксперимента, а именно изменениями электрической активности нейронов ДЦ.

Угнетение фоновой активности нейронов при острой кислородной недостаточности является результатом нарушения структурно-функциональной организации клеточных мембран, а также развития клеточного ацидоза и увеличения ГАМК в мозгу [10, 18, 24]. Острая нехватка кислорода приводит к резкому угнетению импульсной активности нейронов всех структур ЦНС, в том числе и продолговатого мозга.

На таком фоне раздражение ОЛ вызывает выраженный облегчающий эффект на деятельность нейронов продолговатого мозга. Очевидно, это обусловлено тем, что на больших высотах от острой нехватки кислорода раньше других структур мозга угнетается деятельность коры больших полушарий, и подкорковые образования мозга (в том числе и ОЛ) высвобождаются из — под тонического тормозного влияния коры, усиливая контроль активности нейронов дыхательного центра и способствуя регуляции кислородного гомеостаза организма. Облегчающий эффект раздражения ОЛ на активность нейронов хорошо выражается и на их суммарной деятельности — на внешнем дыхании.

Через 10-15 мин после «спуска» животных в большинстве случаев наблюдалось восстановление исходных показателей внешнего дыхания и реакции нейронов на стимуляцию.

Представленные экспериментальные данные свидетельствуют об активном участии ОЛ в регуляции дыхания как при нормальном дыхании, так и при различных функциональных его состояниях. Это свидетельствует о прямом или опосредованном участии ОЛ в регуляции дыхания. Отсутствие в литературе данных о прямой морфологической связи ОЛ с бульбарным дыхательным центром свидетельствует о более сложной коммуникации между этими двумя образованиями.

Так, известно, что при взаимодействии молекулы пахучего вещества с рецептором в нервном окончании генерируется потенциал, передающийся по волокнам в центры. Это воздействие может быть опосредовано и через кровь [19], что отражается на уровне локальной активации управляющих систем мозга [1]. Аксоны запаха чувствительных клеток рецептора направляются в подкорковые центры, нейроны которых дают аксоны, поступающие к мamilлярным телам, миндалевидному комплексу и гиппокампу. Гиппокамп играет важную роль не только основной структуры лимбической системы, но и центра, регулирующего вегетативную систему. Опыты показали, что при электростимуляции гиппокампа наблюдается изменение деятельности сердечно-сосудистой системы, меняется

частота и глубина дыхания [8]. Следовательно, не исключается, что влияние ОЛ на дыхание осуществляется через гиппокамп.

С другой стороны, обнаружено, что в продолговатом мозге и мосту, особенно в голубом пятне, отдельными группами расположены тела норадренэргических нейронов. Аксоны, проходящие в вентральных отделах ствола мозга, иннервируют преимущественно структуры среднего мозга, гипоталамуса, преоптическую область и ОЛ[20]. Можно полагать, что влияние ОЛ на дыхание опосредовано также нейронами голубого пятна, оказывающего преимущественно активирующее влияние на нейроны бульбарного ДЦ и на общее дыхание [4].

Как уже было сказано, значительное число проекций ОЛ поступает в миндалину. Миндалина представляет собой комплекс подкорковых ядер и как часть лимбической системы осуществляет интегрирующее и модулирующее влияние на некоторые основные функции организма, в том числе и на дыхание [3].

Для электрической активности миндалины характерно появление быстрых веретен с частотой 16-25 Гц, имеющих тенденцию к синхронизации с дыхательным ритмом, которое связывается с обонятельной функцией [21]. Считают, что частотный ритм, возникающий в миндалине, распространяется в ОЛ и служит для сканирования соответствующих сенсорных данных ОЛ. Облегчаются процессы интеграции и переработки информации сенсорными системами, тем самым повышая стрессоустойчивость и сбалансированность вегетативных реакций сердечного ритма, нарастание общей мощности его спектра, что свидетельствует об усилении гипоталамического контроля [9].

Таким образом, можно полагать, что регулирующее влияние ОЛ на дыхание происходит с участием нейрональных связей, куда вовлечены структуры лимбической системы (гиппокамп, гипоталамус, миндалина), имеющие облегчающее влияние на деятельность ДЦ продолговатого мозга [3].

Выяснено, что в развитии патологии ряда заболеваний гипоксия занимает определенное место, причем во всех случаях она развивается по одинаковой схеме. Сначала нарушение происходит на системном, а затем на тканевом и клеточном уровнях[5]. Результаты данного эксперимента показывают, что влияние ОЛ на внешнее дыхание осуществляется на клеточном уровне популяции нейронов ДЦ, не исключая прямого или опосредованного влияния и на другие образования мозга.

Время восстановления активности структур после воздействия на организм гипоксии показывает, до какого предела изменяются энергетика мозга и процессы, необходимые для восстановления нормального функционирования нервных клеток. В нашем эксперименте восстановление происходит спустя 10-15 минут (подъем длился около 6-8 минут), однако показано, что даже 15-минутная острая гипоксия вызывает существенные

сдвиги в метаболизме тканей, восстановление которого требует достаточно длительного времени. Такое длительное последствие связывается с накоплением ГАМК, вызывающей торможение мозговых структур [17], т.е. происходят изменения на молекулярном уровне. Следовательно, при лечении хронических заболеваний, приводящих к нарушению дыхательной функции методом аромокоррекции, потребуются длительное применение соответствующих ароматических веществ. В пользу данного предположения говорят результаты наших предыдущих исследований [2, 3], показывающих, что восстановление биоактивности мозга после гипоксического воздействия происходит по обратной схеме нарушений на различных фазах кислородной недостаточности: на высоте 4,5-5 тыс. м часть нейронов прекращает свою электрическую активность, а у оставшихся активными наблюдается увеличение частоты импульсации. На высоте 7,5-8 тыс.м часть нейронов прекращает генерацию электрического потенциала, а у части – происходит угнетение электрической активности. При «спуске» животных, т.е. с подачей воздуха в барокамеру постепенно восстанавливается активность угнетенных и заторможенных нейронов. Можно полагать, что при ароматерапии коррекция нарушенных функций также происходит по обратной схеме патологических развитий в регулирующих образованиях мозга, а именно, сначала на молекулярном, затем на клеточном и системном уровнях.

Таким образом, можно полагать, что продолжительное применение ароматических веществ может повысить эффективность, увеличить надежность и обеспечить гарантию корригирующего эффекта ароматерапии в процессе лечения и профилактики различных нарушений, приводящих к изменению дыхательной функции.

Поступила 12.05.17

Հոտավետ նյութերի շտկող ազդեցության կարգավորիչ մեխանիզմները

Մ.Ա. Կարապետյան, Ն.Յու. Ադամյան

Փորձարարական մեթոդով պարզաբանվել են շնչառական համակարգի տարբեր խանգարումների ժամանակ օգտագործվող հոտավետ նյութերի շտկող ազդեցության կարգավորիչ մեխանիզմները: Տարբեր հիվանդությունների ժամանակ նկատվող շնչառության հաճախության ավելացումն (տախիպնե) ու նվազումը (բրադիպնե) մոդելավորվել է լաբորատորային ճնշախցում՝ օդի դուրս մղման միջոցով: Դիտարկումները կատարվել են ֆունկցիոնալ համակարգերի (ՖՀ)

կազմավորման տարբեր մակարդակներում: Պարզվել է, որ դրական փոփոխությունները նախ նկատվում են $\dot{V}_{E\dot{V}}$ -ի կազմավորման մոլեկուլային, հետո՝ բջջային և համակարգային մակարդակներում: Այդ պատճառով էլ երաշխավորվում է շտկող ազդեցությամբ օժտված հոտավետ նյութերի երկարատև օգտագործումը:

The regulatory mechanisms of aromocorrection

M.A. Karapetyan, N.Yu. Adamyan

The article aims to analyze the influence of aromatic substances on respiration. Aromocorrection has been studied during different stages of functional activity of respiration. The regulatory mechanisms of the corrective influence of aromatic substances in different functional disorders of organism were discovered. Different respiratory frequencies (tachipnoe, bradipnoe) were modeled in conditions of altitude chamber induced hypoxia.

Литература

1. Айдаркин Е.К., Кундупьян О.Л. Разработка методов коррекции текущего функционального состояния с помощью одорантов. Мат. 12 Междунар. симпозиума. М., 2007, с. 18.
2. Акопян Н.С., Саркисян Н.В., Адамян Н.Ю., Багдасарян К.В., Акопян А.Н. Патологические типы дыхания при воздействии острой гипоксии. Авиакосмич. и эколог. медицина, 2002, т. 36, 1, с. 26-32.
3. Акопян Н.С., Адамян Н.Ю., Саркисян Н.В., Арутюнян Р.С., Карапетян М.А. Влияние лимбических структур на дыхание в условиях гипоксии. Успехи физиол. наук, М., 2004, т. 35, 4, с. 41-48.
4. Белова Т.И., Голубева Е.Л., Пальцева М.А. Синее пятно, морфофункциональная характеристика. Успехи физиологических наук, 1978, т.9, 4, с. 25-44.
5. Белошицкий И.В., Колчинская А.З., Онопчук Ю.П., Курданов Х.А., Радзиевский П.А. Использование метода гипокситерапии в коррекции заболеваний, вызванных экологическими факторами. Мат. VIII Междунар. симпозиума "Эколого-физиологические проблемы адаптации", М., 1998, с. 45.
6. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания. Л., 1981.
7. Бреслав И.С., Исаев Г.Г. Физиология дыхания. СПб., 1994.
8. Быков А.Т. Ароматерапия в управлении вегетативной регуляцией ритма сердца. В кн.: Быков А.Т., Маляренко Т.Н. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. Научно-практич. журн. МЗ РФ, 2003, 6, с. 6-9.
9. Быков А.Т., Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е. Эффективность адаптации к неосознаваемому аромовоздействию на этапе старения человека. Эколого-физиологические проблемы адаптации. Мат. 12 Междунар. симпозиума. М., 2007, с. 86-88.
10. Власова И.Г., Агаджанян Н.А. Индивидуальная устойчивость к гипоксии организма и нервной клетки. Бюл. экспер. биол. и мед., 1994, т. 118, 11, с. 454-457.
11. Гордеевская Н.А. Киреева Н.Я. Участие ретикулярных нейронов продолговатого мозга кошки в интегративной деятельности дыхательного центра. Рос.физиол. журн., 1998, т. 84, 4, с. 293-299.

12. Лукьянова Л.Д., Уголев А.Т., Федоров П.И. и др. Энергетическая регуляция транс-мембранных потенциалов клеток печени при гипоксии. Бюл. exper. биол. и мед., 1991, т.86, 7, с. 30-32.
13. Некрасова В.М., Сафонов В.А. Вопросы дыхания и кровообращения. Куйбышев, 1985, с. 26-30.
14. Сафонов В.А., Ефимов В.Н., Чумаченко А.А. Нейрофизиология дыхания. М., 1980.
15. Сафонов В.А. Человек в воздушном океане. М., 2006.
16. Самойлов М.О. Реакция нейронов мозга на гипоксию. Л., 1985.
17. Сороко С.И., Джунусова Г.С. Перестройка суммарной электрической активности коры и подкорковых структур мозга при экспериментальной гипоксии. Физиол. человека, 2003, т. 29, 2, с. 5-12.
18. Тараканов И.А., Сафонов В.А. ГАМКергическая система и ее значение для регуляции дыхания. Физиол. человека, 1998, т. 24, 5, с. 116-128.
19. Шиффман Х.Р. Ощущение и восприятие. 5-е изд., СПб. 2003.
20. Aston-Jones G., Shipley M.T. The Rat Nervous System. Paxinos G. ed., N.Y. Academic Press, 1995, p. 183-214.
21. Delgado J.M., Johnson V.S., Wallace J.D., Ronald J.D. Operant conditioning of amigdala splinding in the free chimpanzee. Brain. Res., 1970, vol. 22, p. 453.
22. Galoyan A.A., Sarkisian J.S., Kipriyan T.K., Grigorian Y.K. Comparison of the protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone. Neurochem. Res., 2000, vol. 25, 12, p. 1567-1578.
23. Paxinos G., Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Second Edition, Academic Press: Harcourt Brace Jovanovich, San Diego–NewYork–London–Tokyo, 1986, p. 122.
24. Pizani A., Calabresi P., Bernardi G. Hypoxia in strial and cortical neurones: membrane potential and Ca^{2+} measurements. Neuroreport, 1997, vol. 8, 5, p. 1143-1147.

Աղիքային դիսֆակտերիոզի հայտնաբերումը հիվանդների մոտ տարբեր տարիներին (2011-2016թթ.)

Ն. Մ. Հարությունյան, Ա.Ա. Լալայան, Յու. Թ. Ալեքսանյան

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

Բանալի բառեր. աղիքային միկրոֆլորա, անաերոբներ, բիֆիդում բակ-
տերիաներ, պայմանական ախտածին մանրէներ

Մարդու նորմալ միկրոֆլորան կարևոր դեր է խաղում օրգանիզ-
մի ֆիզիոլոգիական և կենսաբանական տարբեր պրոցեսներում
[1,10,14]: Մանրէների տարածվածությունը ստամոքսաղիքային համա-
կարգի տարբեր հատվածներում գտնվում է հարաբերական կայուն
վիճակում: Սակայն այն ավելի բազմազան և հարուստ է հաստ աղի-
ներում [5,7,9], որտեղ գտնվում են 10^{11} մանրէներ, ինչը կազմում է չոր
կդանքի ավելի քան 30%-ը [9,11]: Ստամոքսաղիքային համակարգի
այդ հատվածում միկրոֆլորայի 90-95%-ը կազմում են անաերոբները
(բիֆիդում մանրէներ, բակտերոիդներ) և միայն 5-10%-ը ֆակուլ-
տատիվ անաերոբ մանրէները (կաթնաթթվային և աղիքային ցուպիկ,
էնտերոկոկ, ստաֆիլոկոկ, պրոտեուս, սնկեր և այլն) [9,10,13]: Նշված
մանրէները ճնշում են օրգանիզմում օտար մանրէների աճը, օգնում են
չմարսված սննդանյութերի ճեղքմանը և յուրացմանը, նպաստում են
իմունային համակարգի վիճակի կայունացմանը, ակտիվացնում են
վիտամինների և ֆերմենտների սինթեզը [2-4,9]: Նորմալ միկրոֆլորայի
փոփոխությունները առաջանում են մի շարք էնդոգեն և էկզոգեն
գործոններից [6,11]: Էկզոգեն գործոններից կարելի է նշել բնակլիմա-
յական և էկոլոգիական անբարենպաստ պայմանները, բիոսֆերայի
կեղտոտումը քիմիական և արտադրական թափոններով, ճառագայ-
թային էներգիան, սննդամթերքի որակը և բնույթը [9,10]: Էնդոգեն
գործոններից են ստամոքսաղիքային սոմատիկ հիվանդությունները,
վարակիչ հիվանդությունները, նորագոյացությունների առկայությու-
նը, ալերգիկ հիվանդությունները, ծանր վիրահատությունները, հակա-

բիոտիկների և իմունադեպրեսանտների երկարատև ու ոչ ռացիոնալ օգտագործումը [7,8,12]: Նշված գործոնների հետևանքով տեղի է ունենում նորմալ միկրոֆլորայի որակական և քանակական փոփոխություն, որը հանգեցնում է դիսբակտերիոզի: Դիսբակտերիոզը առանձին հիվանդություն չէ, այն մանրէաբանական հասկացություն է, որը հանդիսանում է հիմնական հիվանդության արտահայտման ձևերից մեկը կամ նրա բարդությունը: Դիսբակտերիոզի ժամանակ ձգձգվում է հիմնական հիվանդության կլինիկական ընթացքը և կարող են առաջանալ մի շարք թարախաբորբոքային հիվանդություններ [8,9]: Խանգարվում է անաէրոբ և ֆակուլտատիվ անաէրոբ մանրէների նորմալ փոխհարաբերությունը: Կենսաբանորեն ակտիվ անաէրոբ մանրէների քանակական նվազումը հանգեցնում է ֆակուլտատիվ անաէրոբ մանրէների թվաքանակի և տեսակային կազմի աճին:

Աշխատանքի նպատակն էր հայտնաբերել աղիքային միկրոֆլորայի անաէրոբ և ֆակուլտատիվ անաէրոբ մանրէների փոփոխությունները հիվանդների մոտ՝ տարբեր տարիներին:

Նյութը և մեթոդները

Մանրէաբանական հետազոտության են ենթարկվել տարբեր հիվանդություններով տառապող 930 հիվանդների կղանքը: Նշված տարիների ընթացքում հետազոտվել են աղիքային վարակիչ հիվանդություններով տառապող 145 հիվանդների կղանքը՝ 2011թ.-23, 2012թ.-27, 2013թ.-24, 2014թ.-20, 2015թ.-26 և 2016թ.-25 հիվանդ: Ստամոքս աղիքային սոմատիկ հիվանդություններով հիվանդներից վերցվել է 320 նմուշ՝ 2011թ.-41, 2012թ.-48, 2013թ.-50, 2014թ.-62, 2015թ.-55 և 2016թ.-64: Լյարդի և լեղուղիների հիվանդություններով հիվանդները հետազոտվել են 265 դեպքում՝ 2011թ.-38, 2012թ.-35, 2013թ.-41, 2013թ.-58, 2014թ.-58, 2015թ.-42, 2016թ.-51: Ալերգիկ հիվանդները հետազոտվել են 125 դեպքում՝ 2011թ.-18, 2012թ.-15, 2013թ.-20, 2014թ.-24, 2015թ.-19 և 2016թ.-29: Նորագոյացություններով հիվանդներից վերցվել է 75 նմուշ՝ 2011թ.-13, 2012թ.-14, 2013թ.-12, 2014թ.-13, 2015թ.-11, 2016թ.-12: Աշխատանքի ընթացքում օգտագործվել են հետազոտության մանրադիտակային, մանրէաբանական, կենսաքիմիական և շճաբանական մեթոդներ: Ստացված արդյունքների հավաստիությունը ստուգվել է ըստ Ստյուդենտի վիճակագրական չափանիշների:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ ուսումնասիրված բոլոր խմբերի հիվանդների մոտ որոշակի տոկոսային հարա-

Աղյուսակ 1

Bifidum բակտերիաների քանակային նվազման հաճախականությունը հիվանդների մոտ տարբեր տարիներին

Հետազոտված հիվանդների թիվը ըստ տարիների	Աղիքային վարակիչ հիվանդներ			Ստամոքսաղիքային համակարգի սոմատիկ հիվանդներ			Լյարդի և լեղուղիների հիվանդություններով հիվանդներ			Ալերգիկ հիվանդներ			Նորագոյացություններով հիվանդներ		
	n	<i>Bifidum</i> բակտերիաների քան. նվազում		n	<i>Bifidum</i> բակտերիաների քան. նվազում		n	<i>Bifidum</i> բակտերիաների քան. նվազում		n	<i>Bifidum</i> բակտերիաների քան. նվազում		n	<i>Bifidum</i> բակտերիաների քան. նվազում	
		բաց. թ.	%		բաց. թ.	%		բաց. թ.	%		բաց. թ.	%		բաց. թ.	%
2011 թ-133	23	9	39,1±10,2	41	15	36,5±7,5	38	13	34,2±7,7	18	7	38,8±11,5	13	6	46,1±13,7
2012թ-139	27	8	29,6±8,7	48	16	33,3±6,8	35	12	34,2±8,0	15	6	40,0±12,6	14	6	42,8±13,2
2013թ. -147	24	8	33,3±9,6	50	16	32,0±6,5	41	14	34,1±7,4	20	6	30,0±10,2	12	5	41,6±14,2
2014թ. -177	20	7	35,0±10,6	62	22	35,5±6,0	58	20	34,4±6,2	24	8	33,3±9,6	13	6	38,5±13,4
2015 թ. -153	26	9	34,6±9,3	55	21	38,1±6,5	42	16	38,0±7,4	19	7	36,8±11,0	11	5	45,4±15,0
2016 թ. -181	25	9	36,0±9,6	64	23	35,9±5,9	51	17	33,3±6,5	29	11	37,9±9,0	12	5	41,6±14,2
Ընդ. – 930	145	50	34,4±3,9	320	103	32,1±2,6	265	92	34,7±2,9	125	45	36,0±3,9	75	33	44,0±5,7

Աղյուսակ 2

Ֆակուլտատիվ անաէրոբ բակտերիաների քանակական աճը հիվանդների մոտ տարբեր տարիներին

Հետազոտված հիվանդների թիվը ըստ տարիների	Աղիքային վարակիչ հիվանդներ			Ստամոքսաղիքային համակարգի ստամոքսիկ հիվանդներ			Լյարդի և լեղուղիների հիվանդություններով հիվանդներ			Ալերգիկ հիվանդներ			Նորագոյացություններով հիվանդներ		
	n	Ֆակուլտատիվ անաէրոբ բակտերիաների քան. աճը		n	Ֆակուլտատիվ անաէրոբ բակտերիաների քան. աճը		n	Ֆակուլտատիվ անաէրոբ բակտերիաների քան. աճը		n	Ֆակուլտատիվ անաէրոբ բակտերիաների քան. աճը		n	Ֆակուլտատիվ անաէրոբ բակտերիաների քան. աճը	
		բաց. թ.	%		բաց. թ.	%		բաց. թ.	%		բաց. թ.	%		բաց. թ.	%
2011թ. -133	23	13	52,1±10,4	41	21	51,2±7,8	38	20	52,6±8,1	18	10	55,5±11,7	13	8	61,5±13,4
2012թ. -139	27	14	51,8±9,6	48	24	50,0±7,2	35	19	54,2±8,4	15	9	60,0±12,6	14	9	64,2±12,8
2013թ. -147	24	13	54,1±10,1	50	26	52,0±7,0	41	23	56,0±7,7	20	12	60,0±10,9	12	8	64,6±13,6
2014թ. -177	20	11	55,0±11,1	62	30	48,3±6,3	58	30	51,7±6,5	24	14	58,3±10,0	13	9	69,2±12,8
2015թ. -153	26	15	57,6±9,6	55	28	50,9±6,7	42	23	54,7±7,6	19	11	57,8±11,3	11	7	63,6±14,5
2016թ. -181	25	14	56,0±9,9	64	33	51,5±6,2	51	27	52,9±6,9	29	16	55,1±9,2	12	9	75,0±12,5
Ըսդ. - 930	145	80	55,1±4,1	320	162	50,6±3,9	265	142	53,5±3,0	125	72	57,6±4,4	75	50	66,6±5,4

բերությամբ հայտնաբերվել է դիսբակտերիոզ: Դիսբակտերիոզի առաջացման մեջ կարևոր դեր են խաղում *Bifidum* բակտերիաների քանակային նվազումը և պայմանական ախտածին մանրէների քանակային աճը: Հետազոտված խմբերի հիվանդների մոտ *Bifidum* բակտերիաների քանակային նվազումը արտահայտված է թիվ 1 աղյուսակում: Աղյուսակից երևում է, որ *Bifidum* բակտերիաների քանակային նվազումը առավելապես արտահայտված է նորագոյացություններով հիվանդների մոտ՝ $44,0 \pm 5,7\%$: Այդ թիվը ավելի բարձր է 2011թ.՝ $46,1 \pm 13,7\%$ և 2015թ. հետազոտվածների մոտ՝ $45,4 \pm 15,0\%$: Ալերգիկ հիվանդների մոտ նվազումը կազմում է $36,0 \pm 3,9\%$: Այդ ցուցանիշը ավելի արտահայտված է 2011թ.՝ $38,8 \pm 11,5\%$, 2012թ.՝ $40,0 \pm 12,1\%$ և 2016թ.՝ $37,9 \pm 9,0\%$ հետազոտվածների մոտ: Աղիքային վարակիչ հիվանդների մոտ *Bifidum* բակտերիաների նվազումը կազմում էր $34,9 \pm 3,9\%$: Որոշ տարիներին նվազումը բարձր էր միջին թվից՝ 2011թ.՝ $39,1 \pm 10,2\%$ և 2016թ.՝ $36,0 \pm 9,6\%$:

Պայմանական ախտածին մանրէների քանակական աճը արտահայտված է թիվ 2 աղյուսակում: Քանակական աճը ավելի արտահայտված էր նորագոյացություններով հիվանդների մոտ, միջինը $66,6 \pm 5,9\%$: Որոշ տարիների այդ թիվը ավելի բարձր էր՝ 2014թ.՝ $69,2 \pm 12,8\%$ և 2016թ.՝ $75,0 \pm 12,5\%$: Քանակական աճի ցուցանիշով երկրորդ տեղում ալերգիկ հիվանդություններով հիվանդներն են՝ $57,6 \pm 4,4\%$: 2012թ. այդ աճը կազմում էր $60,0 \pm 12,6\%$ և 2013թ.՝ $60,0 \pm 10,9\%$: Աղիքային վարակիչ հիվանդների մոտ քանակական աճը կազմում է $55,1 \pm 4,1\%$: 2015թ. աճը կազմում էր $57,6 \pm 9,6\%$ և 2016թ.՝ $56,0 \pm 9,9\%$: Պայմանական ախտածին մանրէների քանակի ավելացումը պայմանավորված է մի շարք մանրէների աճով՝ *Candida* խմբի սնկեր, *Staphylococcus spp.*, *Proteus* խմբի մանրէներ, պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաներ (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*): Հետազոտությունների ընթացքում ավելի հաճախ անջատվել են *Candida* խմբի սնկեր ($30,1 \pm 2,2\%$) և *Proteus* խմբի մանրէները ($22,3 \pm 2,0\%$):

Հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ դիտարկված տարիների ընթացքում, ուսումնասիրված բոլոր խմբերի հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է դիսբակտերիոզ որոշակի տոկոսային հարաբերությամբ: Դիսբակտերիոզի հայտնաբերումը պայմանավորված էր *Bifidum* բակտերիաների քանակական նվազմամբ և պայմանական ախտածին մանրէների քանակական ավելացմամբ: Այս ցուցանիշները առավել արտահայտված էին նորագոյացություններով, ալերգիկ և աղիքային վարակիչ հիվանդների մոտ: Այս խմբերի հիվանդների մոտ որոշ տարիներին ստացված տվյալները ավելի բարձր էին միջին ցուցանիշից:

Поступила 12.06.17

Выявление кишечного дисбактериоза у больных в разные годы (2011-2016 гг.)

Н. М. Арутюнян, А. А. Лалаян, Ю. Т. Алексанян

Для выявления кишечного дисбактериоза были исследованы испражнения разных групп больных. В большинстве случаев был выявлен дисбактериоз, который связан с понижением уровня анаэробных бактерий и повышением количества условнопатогенных бактерий. Эти показатели часто выражены у больных с новообразованиями и аллергических больных.

The frequency of intestinal dysbacteriosis detection in patients over different years (2011-2016)

N. M. Harutyunyan, A. A. Lalayan, Yu. T. Aleksanyan

In order to detect dysbacteriosis, fecal microflora of different groups of patients has been investigated during 2011-2016 period. Dysbacteriosis has been detected in the group of the patients, characterized by a quantitative reduction of bifidiobacteria and a quantitative increase in facultative anaerobic bacteria. These indices were more frequent in case of neoplasms and in allergic patients.

Գրականություն

1. Барановский А. Ю., Кондратенко Э. Н. Дисбактериоз кишечника. 3 издание, СПб., 2008.
2. Бондаренко В. М., Грачев Н. М., Маулович Т. В. Дисбактериоз кишечника у взрослых. КМК Scientific Press, М., 2003.
3. Бухарин О. В. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург, 2006.
4. Дудникова Э. В. Современные взгляды на кишечный дисбактериоз у детей. Южно-Российский медицинский журнал, 2002, 2.
5. Иванова Е. В., Перунова Н. Б., Вальшев Н. В. и др. Видовая характеристика и факторы персистенции бифидофлоры кишечника в норме и при дисбиозах. Журн. микробиологии, 2009, 2, с. 89-93.
6. Ильенко Л. И., Хилодова И. Н. Дисбактериоз кишечника у детей. Лечебное дело, 2008, 2.
7. Катаева Д. В., Стенанова К. Б., Стенанова Т. Ф. и др. Возрастные особенности дисбиоза толстой кишки. Журн. Микробиологии, 2010, 1, с. 76-80.
8. Кузнецова Г. Г. Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза, Тезисы докладов научно-практической конференции. М., 2003.
9. Парфенов А. И. Кишечный дисбактериоз, Журн. Лечащий врач, 1998.
10. Парфенов А. И. Микрофлора кишечника и дисбактериоз, Российский медицинский журнал, 1998, 18. с. 2.

-
11. *Осинов Г. А., Парфенов А. И., Богомолов И. О.* Дисбактериоз кишечника, Рос. Гастроэнт. журнал, 2001, с. 54-69.
 12. *Gavini F., Gayuela C.* Differences in the distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human fecal microflora of 3 different age groups. Microb. Ecol. Health Dis., 2001, 13(1):40-45.
 13. *Gibson G. R., Roberfroid M. V.* Dietary modulation of the human colonic microbiota bifidobacterial in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterology, 1995, Vol. 108, p.975-982.
 14. *Tariton J. F., Whiting C. V. et al.* The role of teet Serine proteases and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of a murine model of colitis. Am. J. Pathol., 2000, 157(6), p. 1927-1935.

ՀՏԴ 616.21-022.6-053.2 (479.25)

Գրիպի վիրուսով հարուցված սուր շնչական վարակը մինչև հինգ տարեկան երեխաների շրջանում

Հ. Ա. Ղազարյան^{1,2}, Ա. Ս. Բաբլոյան^{1,2}, Ա. Ա. Սարգսյան^{1,2}

¹<<Արաբկիր>> բժշկական համալիր-երեխաների և դեռահասների առողջության ինստիտուտ,

²Մ.Հերացու անվ. Երևանի պետական բժշկական համալսարան, մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոն
0018, Երևան, Մամիկոնյանց փ., 30

Բանալի բառեր. սուր շնչական վարակ, գրիպի վիրուս (ԳՎ), արագ հակաճնային թեստ

Գրիպը սուր շնչական վարակ է, որը հարուցվում է գրիպի Ա, Բ և Ց վիրուսներով: Յուրաքանչյուր տարի, մասնավորապես ձմեռային ամիսներին, ԳՎ-ը առաջացնում է բնկումներ ամբողջ աշխարհում: Գրիպի Ց տիպով պայմանավորված է սպորադիկ դեպքերի գրանցում, այդ պատճառով այն ներառված չէ գրիպի դեմ պատվաստանյութում [18]: Գրիպով հիվանդ երեխաների հոսպիտալացման հիմնական պատճառներից է առանց օջախի տենդը, ինչը կարող է բերել լայնածավալ հետազոտությունների իրականացման, որոնք ուղղված են հնարավոր ծանր մանրէային վարակի հայտնաբերմանը [2]:

Մեր հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել մինչև հինգ տարեկան սուր շնչական վարակի ախտանիշներով հոսպիտալացված երեխաների շրջանում ԳՎ-ի տեսակարար կշիռը, տալ նշված վարակի կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունների նկարագիրը:

ԳՎ հաստատումը պահանջում է շնչառական ուղիների արտադրուկից վիրուսի սպիտակուցների, ՌՆԹ-ի կամ բուն վիրուսի անջատում: Նմուշառման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել ախտանիշների տևողությունը, եթե հնարավոր է՝ նմուշառումը պետք է կատարել հիվանդության առաջին 72 ժամում [5], երբ վիրուսը շնչուղիներում առավելագույն քանակներով է, իսկ 5-րդ օրից սկսած վիրուսի արտազատումը նվազագույնն է, և բացասական արդյունքը վստահորեն չի բացառում ԳՎ: Շնչուղիների արտադրուկի ստացման

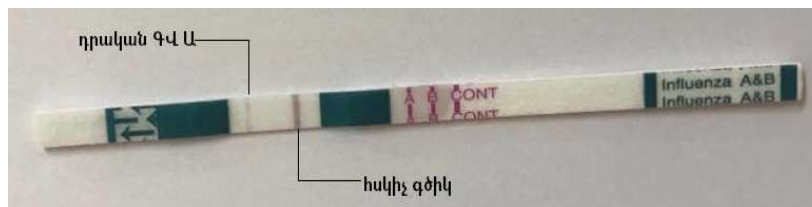
լավագույն ճանապարհը համարվում է քիթ-ըմպանային քսուքի քննությունը [9]:

Նյութը և մեթոդները

Աշխատանքն ներկայացնում է միակենսորոն կլինիկական հետազոտություն, որն իրականացվել է 2013-2014 թթ. «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ-ում եւ Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնում՝ Ցյուրիխի մանկական համալսարանական հիվանդանոցի հետ համատեղ:

Հետազոտությունում ընգրկվել են 915 երեխա, որոնք 2013թ. նոյեմբերից 2014թ. ապրիլ ընկած ժամանակահատվածի ընթացքում՝ շնչական վարակի կապակցությամբ հոսպիտալացվել են <<Արաբկիր>> ԲՀ:

Բոլոր ներառված հիվանդներից վերցվել է քիթ-ըմպանային քսուք, որը հետազոտվել է ԳՎ Ա և ԳՎ Բ հայտնաբերող <<OSOM>> արագ թեստի միջոցով: <<OSOM>> թեստի հիմքում ընկած է իմուն-քրոմատոգրաֆիկ մեթոդը, որը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերել ԳՎ հակածինները: Եթե նմուշը պարունակում է ԳՎ Ա, Բ նուկլեոպրոտեին, ապա թեստ-փայտիկին առաջանում է կարմիր/վարդագույն գծիկ (նկ. 1): Կարևոր է նշել, որ <<OSOM>> ԳՎ հայտնաբերող թեստի զգայունությունը ԳՎ Ա-ի դեպքում կազմում է 73.8%, ԳՎ Բ-ի պարագայում՝ 60%, իսկ յուրահատկությունը՝ 96.4% և ԳՎ Ա-ի, և ԳՎ Բ-ի համար [6, 15]:



Նկ. 1. Դրական արդյունքով ԳՎ թեստ

Հավաքագրված տվյալները վերլուծվել են վարիացիոն վիճակագրության մեթոդով՝ STATA 14.2 վիճակագրական ծրագրի միջոցով: Տարբեր խմբերի միջին արժեքները գնահատվել են ըստ Ստյուդենտի T չափանիշի: Երկտարբերակային կատեգորիկ փոփոխականների դեպքում օգտագործվել է χ^2 թեստը (Chi 2), իսկ բազմակատեգորիկ փոփոխականների դեպքում՝ պարզ լոգիստիկ ռեգրեսիոն թեստը (simple logistic regression test): Տարբեր խմբերում տարբերությունը համարվել է վիճակագրորեն հավաստի, $p < 0.05$ -ի, $p < 0.01$ արժեքների դեպքում:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտությունում ընդգրկվել են 915 երեխա (583 տղա, 332 աղջիկ), միջին տարիքը՝ 1.56 ± 1.4 տարեկան: Ներառված երեխաների շրջանում տենդի և շնչառական ախտանիշների միջին տևողությունը՝ օրերով արտահայտված հոսպիտալացման պահին, կազմել է համապատասխանաբար 2.1 ± 1.9 և 3.79 ± 2.6 , իսկ թթվածնի սատուրացիայի միջին արժեքը եղել է $93.8 \pm 0.1\%$: 124 երեխայի (13.6%) շրջանում հայտնաբերվել է ԳՎ վարակ ($n=122$ ԳՎ Ա, $n=2$ ԳՎ Բ): ԳՎ նշված հաճախականությունը համապատասխանում է տարբեր երկրներում ԳՎ-ի հայտնաբերման ցուցանիշներին՝ 10-40% [3,4,11-14,16,17]: ԳՎ դրական խմբում միջին տարիքը կազմել է 2.25 ± 1.5 տարի, տղա/աղջիկ փոխհարաբերությունը՝ 1.8/1: ԳՎ հարուցված վարակի կլինիկական ընթացքը ներկայացվում է ստորև (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

ԳՎ դրական և բացասական վարակի ընթացքի համեմատական բնութագիրը

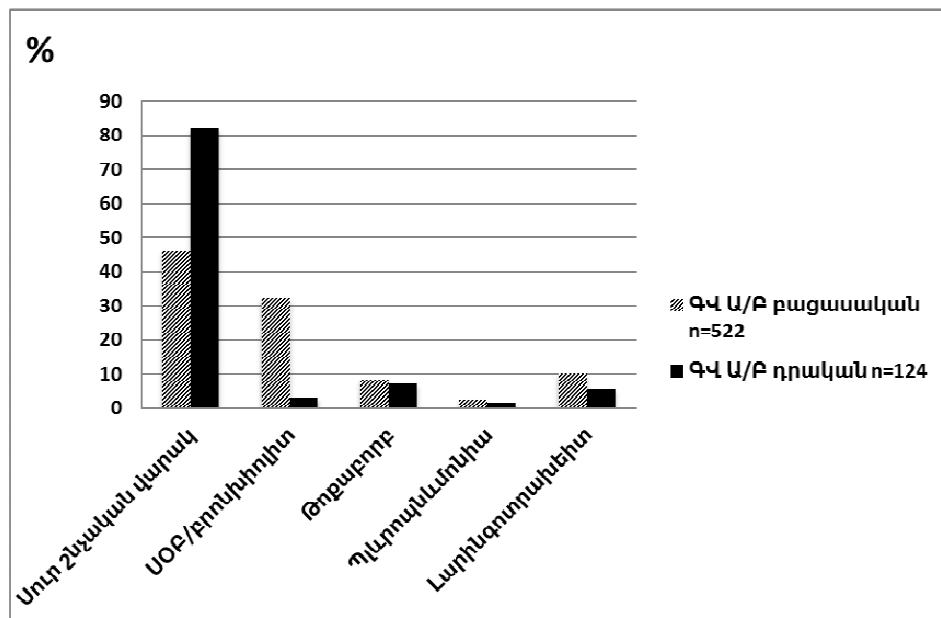
Հիվանդներ		Ամբողջ 915(%)	ԳՎ Ա/Բ Բացարձակ թիվ (%)	
			Բացասական 791(86.45)	Դրական 124 (13.55%)
Տարիք	1-6 տարեկան $n(\%)$	438 (47.9)	401 (50.7)	37 (29.8)
	Մինչև 1 տարեկան $n(\%)$	477 (52.1)	390 (49.3)	87 (70.2)*
Սեռ	Արական $n(\%)$	583 (63.7)	504 (63.7)	79 (63.7)*
	Իգական $n(\%)$	332 (36.3)	287 (36.3)	45 (36.3)
SatO ₂ % [միջին $\pm$ SD]		93.8 ± 3.9	93.7 ± 3.8	95.2 ± 3.8
Շնչառական ախտանիշների տևողություն հոսպիտալացման պահին, օր [միջին $\pm$ SD]		3.8 ± 2.6	3.9 ± 2.6	3.4 ± 3.0
Տենդի տևողությունը հոսպիտալացման պահին, օր [միջին $\pm$ SD]		2.1 ± 1.9	2.0 ± 1.9	$2.6 \pm 1.8^*$
Հոսպիտալացման տևողություն/մահճակալ օր [միջին $\pm$ SD]		8.4 ± 5.5	8.6 ± 5.6	$7.4 \pm 4.3^*$
Հոսպիտալացման բաժանումը	Ընդհանուր մանկաբուժական	834 (91.2)	717 (90.6)	117 (94.4)
	Վերակենդանացման	81 (8.8)	74 (9.4)	7 (5.6)

* $p < 0.01$

Չնայած հոսպիտալացման երկարատևությանը՝ 1.2 ± 0.4 օր ($p < 0.01$), ԳՎ հարուցված վարակը ԳՎ բացասական խմբի համեմատ

ծանր ընթացք չի ունեցել՝ սատուրացիայի միջին արժեքը՝ $95.2 \pm 3.8\%$, իսկ վերակենդանացման բաժանմունք հոսպիտալացման անհրաժեշտությունը ԳՎ դրական և բացասական խմբերում չի տարբերվել:

ԳՎ հարուցված վարակը 102 (82.26%) դեպքում կլինիկորեն ընթացել է որպես չբարդացած սուր շնչական հիվանդություն (ՄՇՀ), 4 (3.23%) երեխաների մոտ այն դրսևորվել է ստորին շնչուղիների օբստրուկցիայի պատկերով (զիջելով ԳՎ բացասական խմբին, $p < 0.01$), 11 (8.87%) երեխայի շրջանում՝ բարդացել է թոքաբորբով/պլևրոպնևմոնիայով (կրկին զիջելով ԳՎ բացասական խմբին, $p < 0.01$), իսկ 7 (5.65%) երեխա ունեցել են ԳՎ հարուցված լարինգոտրախեիտ (նկ. 2):



Նկ. 2. Կլինիկական ախտորոշումները ԳՎ դրական և բացասական խմբերում

ԳՎ բարդությունների գնահատման նպատակով դիտարկել ենք օտիտի և թոքաբորբի դեպքերը (աղ. 2):

ՄՇՀ և երկրորդային բարդություններ

Բնութագրիչներ	Ամբողջ <i>n=915(%)</i>	ԳՎ Ա/Բ	
		Բացասական <i>n=791(86.5%)</i>	Դրական <i>n=124 (13.5%)</i>
Բարդությունների բացակայություն	729 (79.67)	627 (79.27)	102 (82.26)
Օտիտ	90 (9.84)	79 (11.19)	11 (8.87)
Թոքաբորբ	82 (10.11)	73 (10.43)	9 (7.26)
Պլևրոպնևմոնիա	16 (1.75)	14 (1.77)	2 (1.61)

Գրիպի վարակի ամենահաճախ հանդիպող բարդությունը միջին օտիտն է, որին հաջորդում է ստորին շնչուղիների վարակը [7]: Տարբեր հետազոտություններով արձանագրվել է, որ յուրաքանչյուր տարի երեխաների 3-5%-ը ունենում է գրիպով պայմանավորված միջին օտիտ [13]: Մեր հետազոտությամբ՝ ԳՎ հարուցված վարակը 8.87% դեպքում բարդացել է սուր միջին օտիտով: Ըստ գրականության տվյալների՝ այս բարդության հաճախականությունը կազմում է 10-50%: Ինչ վերաբերում է թոքաբորբին, ապա ըստ տարբեր ուսումնասիրությունների, վերջինս ԳՎ ընթացքը բարդացնում է 14-30% դեպքերում [1]: Մեր աշխատանքում ԳՎ հարուցված թոքաբորբով բարդացած վարակ կլինիկորեն ախտորոշվել է երեխաների 8.9%-ի մոտ: Առողջ երեխաների մոտ ԳՎ հարուցված թոքաբորբը առավել հաճախ հանդիպում է մինչև 2 տարեկանների շրջանում [8,10,17]: Երկրորդային մանրէային վարակի միացումը (*S. aureus* կամ *S. pneumonia*) առանձնանում է առավել ծանր ընթացքով: Ընդ որում, երկրորդային մանրէային վարակի միացում կարող է դիտվել առանց նախորդող վտանգի նշանների երեխաների շրջանում[7]:

ԳՎ հաստատված 68 երեխաների իրականացվել է կրծքավանդակի ռենտգենաբանական հետազոտություն, ըստ որի 13-ի (19.11%) մոտ արձանագրվել է թոքաբորբ/պլևրոպնևմոնիա, իսկ հարբոնիային/մանր օջախային/ինտերստիցիալ ներսփռանք ունեցել է 2 (2.94%) երեխա:

ԳՎ հիվանդների վարումը՝ ստացած հակամանրէային դեղամիջոցները և ստերոիդները հիվանդանոցում, ներկայացված է ստորև (աղ. 3):

Աղյուսակ 3

Հիվանդների վարումը հիվանդանոցում

Բնութագրիչներ		Ամբողջ <i>n=915(%)</i>	ԳՎ Ա/Բ	
			Բացասական <i>n=791(86.5%)</i>	Դրական <i>n=124(13.5%)</i>
Հակաբիո- տիկների նշանակում	նչ	662 (72.4)	569 (71.9)	93 (75.0)
	այո	253 (27.7)	222 (28.1)	31 (25.0)
Հակաբիոտիկների նշանակման տևողությունը՝ [միջին ±SD]		7.9 ±4.5	7.9±4.7	7.6±3.1
Ստերոիդների նշանակում	նչ	600 (65.6)	497 (62.8)	103 (83.1)
	այո	315 (34.4)	294 (37.2)	21 (16.9)*
Ստերոիդների նշանակման տևողությունը՝ [միջին ±SD]		3.21±2.7	3.23±2.8	2.95±1.8

*p<0.01

Գրիպի բարդությունները բերում են հակամանրէային դեղամի-
ջոցների նշանակման աճի՝ 10-ից 30%-ով [12]: Մեր հետազոտության
ընթացքում ԳՎ դրական խմբում հակաբիոտիկներ ստացել են 31 (25%)
երեխաներ:

Տարբեր երկրներում (ԱՄՆ, Ֆինլանդիա, Ֆրանսիա) քրոնիկ թո-
քային, սրտային, երիկամային հիվանդություններով, դիաբետով, իմու-
նասուպրեսիայով կամ սալիցիլաթթվով երկարատև բուժում ստացող
երեխաներին իրականացվում է ԳՎ-ի դեմ պատվաստում: ԱՄՆ-ում
կատարված ուսումնասիրությամբ և վերլուծությամբ գնահատվել է
ԳՎ-ի դեմ պատվաստման ծախսարդյունավետությունը՝ առողջ երե-
խաների շրջանում [5]: ԳՎ պատվաստման իրականացումը համարվել
է արդարացված, քանի որ այն բերում է ինչպես երեխաների խմբում
ԳՎ-ով հարուցված հիվանդացության նվազեցման, այնպես էլ չափա-

հասների շրջանում գրիպի դեպքերի կանխարգելմանը: Վերջինս բացատրվում է այն հանգամանով, որ երեխաները հանդիսանում են ԳՎ-ի փոխանցման հիմնական վեկտորը: ՀՀ-ում ԳՎ-ի հանդեպ պատվաստումը երեխայի պարտադիր պատվաստումների ազգային օրացույցում ներառված չէ, իսկ բարձր վտանգով երեխաները պատվաստվում են կամավոր սկզբունքներով: Այս փաստով կարող է պայմանավորված լինել ՄՇՀ-ի պատճառական կառուցվածքում մեր կողմից արձանագրված ԳՎ-ի բարձր բեռը:

Այսպիսով, կարող ենք եզրակացնել, որ, ՀՀ-ում առաջին անգամ մեր կողմից՝ կիրառելով ԳՎ հայտնաբերող արագ հակաճնային թեստը ՄՇՀ-ով հոսպիտալացված երեխաների շրջանում, ցույց ենք տվել ԳՎ-ի հարուցիչներով պայմանավորված հիվանդացության բարձր տեսակարար կշիռը: Զարգացող երկրներում, ինչպիսին ՀՀ-ն է, երեխաների շրջանում քիթ-ըմպանի քսուքի քննությունը՝ վիրուսների հակաճինները հայտաբերող արագ թեստի միջոցով կարող է համարվել բավարար շնչական վարակների պատճառական ախտորոշման համար: Վերջինս հնարավորություն կարող է տալ ոչ միայն նվազեցնել լաբորատոր և գործիքային հետազոտությունները, թիրախավորել և կրճատել դեղամիջոցների, այդ թվում նաև հակաբիոտիկների նշանակումները, այլ նաև կանխարգելել և կառավարել ներհիվանդանոցային վարակը:

Поступила 31.07.17

Острая респираторная инфекция, вызванная вирусом гриппа, у детей младше пяти лет

Г. А. Казарян, А. С. Баблоян, А. А. Саркисян

Острое респираторное заболевание (ОРЗ) считается важнейшей причиной ранней детской заболеваемости и смертности во всем мире. Целью нашего исследования являлось определение роли вируса гриппа (ВГ) среди детей, госпитализированных по поводу ОРЗ. Нозофаренгиальный мазок был исследован методом прямого определения антигена ВГ. Были исследованы 915 пациентов. ВГ был обнаружен у 124 (13.6%) детей. Мы документировали, что среди детей до пяти лет, госпитализированных по поводу ОРЗ, ВГ играет существенную роль. Внедрение быстрых антигенных тестов на основные респираторные вирусы имеет важное значение в ведении больных, включая более целенаправленное использование различных лабораторных исследований, а также в плане применения антибактериальных средств.

Acute respiratory infection caused by *Influenza virus* among children younger than five years old

H. A. Ghazaryan, A. S. Babloyan, A. A. Sarkissian

Acute respiratory infections (ARI) are major causes of morbidity and mortality in the early childhood worldwide. We investigated the role of *Influenza virus* (IV) in hospitalized children with ARI. Nasopharyngeal swabs were collected and tested for IV by direct antigen detection. Overall, 915 patients were included. 124 (13.6%) were positive for IV.

We documented a high burden of IV among children hospitalized with ARI. Implementation of rapid antigen tests for detection of respiratory viruses is important in the management of patients, including more targeted use of other laboratory investigations and antibiotics.

Գրականություն

1. Ampofo K., Bender J., Sheng X. *et al.* Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics*, 2008; 122:229.
2. Bender J.M., Ampofo K., Gesteland P. *et al.* Influenza virus infection in infants less than three months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2010; 29:6.
3. Bourgeois F.T., Valim C., Wei J.C. *et al.* Influenza and other respiratory virus-related emergency department visits among young children. *Pediatrics*, 2006; 118:e1.
4. Brownstein J.S., Kleinman K.P., Mandl K.D. Identifying pediatric age groups for influenza vaccination using a real-time regional surveillance system. *Am. J. Epidemiol.*, 2005; 162:686.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 2011; 60.
6. Chartrand C., Leeftang M.M., Minion J. *et al.* Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2012; 156:500.
7. Dawood F.S., Chaves S.S., Pérez A. *et al.* Complications and associated bacterial coinfections among children hospitalized with seasonal or pandemic influenza, United States, 2003-2010. *J. Infect. Dis.*, 2014; 209:686.
8. Dawood F.S., Fiore A., Kamimoto L. *et al.* Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003-2008. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2010; 29:585.
9. Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A. *et al.* Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 48:1003.
10. Lahti E., Peltola V., Virkki R., Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2006; 25:160.
11. Nair H., Brooks W.A., Katz M. *et al.* Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011; 378:1917.

12. *Neuzil K.M., Mellen B.G., Wright P.F. et al.* The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342:225.
13. *Neuzil K.M., Zhu Y., Griffin M.R. et al.* Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J. Infect. Dis.*, 2002; 185:147.
14. *O'Brien M.A., Uyeki T.M., Shay D.K. et al.* Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*, 2004; 113:585.
15. *Patrick C. Y. Woo, Susan S. Chiu. et al.* Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997; 35:1579–1581.
16. *Poehling K.A., Edwards K.M., Griffin M.R. et al.* The burden of influenza in young children, 2004-2009. *Pediatrics*, 2013; 131:207.
17. *Poehling K.A., Edwards K.M., Weinberg G.A. et al.* The underrecognized burden of influenza in young children. *N. Engl. J. Med.*, 2006; 355:31.
18. World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases 2010. Use of Influenza Rapid Diagnostic Tests. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44304/1/9789241599283_eng.pdf

ՀՏԴ [614.2+615.1](479.25)

Հակամանրէային դեղերի կիրառման միտումները Հայաստանի Հանրապետությունում

Լ.Ֆ. Ղազարյան

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

Բանալի բառեր. հակամանրէային դեղեր, հակաբակտերիային դեղեր,
հակաբիոտիկներ, հակասնկային դեղեր, հակավիր-
ուսային դեղեր, դեղակայունություն, կիրառման
քանակական ինդիկատորներ

Համաշխարհային առողջապահությանը լուրջ մարտահրավեր է նետված, ի դեմս հակամանրէային դեղերի նկատմամբ կայունության զարգացման, որն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) գերակա խնդիրներից մեկն է առողջության և բարեկեցության եվրոպական քաղաքականության հիմունքները ներկայացնող՝ «Առողջություն 2020» փաստաթղթում [20]: Սակայն այս խնդիրը նոր չէ և դեռևս 90-ական թվականներից Առողջապահության համաշխարհային ասամբլեան (ԱՀԱ) ընդունել է հակամանրէային դեղերի նկատմամբ զարգացող կայունության դեմ միջոցառումներ նախաձեռնելու անհրաժեշտության մասին մի շարք բանաձևեր (WHA 51.17, WHA 54.14, WHA 58.27, WHA A 58/14), իսկ 2001թ.-ին ԱՀԿ ներկայացրեց նաև դեղակայունության կանխմանն ուղղված ռազմավարությունը [19]: Էական առաջընթաց չարձանագրելով, 2011թ.-ի ապրիլին, առողջության համաշխարհային օրը, ԱՀԿ կրկին հիշեցրեց հիմնախնդրի մասին՝ «Եթե այսօր միջոցներ չձեռնարկենք վաղը բուժումն անհնարին կլինի» կարգախոսով: Եվ արդեն նույն տարվա սեպտեմբերին ընդունվեց «Հակամանրէային կայունության դեմ պայքարի եվրոպական ռազմավարական ծրագիրը» [21]: Այդուհանդերձ, ԱՀԿ-ի կողմից 2013-2014 թվականներին աշխարհի 133 երկրներում կատարված ուսումնասիրությունները փաստեցին, որ իրավիճակը դեռևս մնում է աղետալի՝ հանգեցնելով գլոբալ ճգնաժամի. շատ երկրներում հակամանրէային դեղերի օգտագործումը կանոնակարգող ազգային

մեխանիզմները բացակայում են կամ չեն կիրառվում, չափազանց մեծ է այն պետությունների թիվը, որտեղ բնակչությունը կարող է առանց դեղատոմսի հակաբիոտիկներ գնել: Մյուս կողմից միշտ չէ, որ հիմնավորված են բժիշկների նշանակումները: Հակամանրէային դեղերի ավելի քան կեսի նշանակումը և իրացումը չի իրականացվում համապատասխան չափանիշների համաձայն: Միննույն ժամանակ, հիվանդների 50%-ը պատշաճ կերպով չի ընդունում նշանակված դեղերը [24-26]: Արդյունքում հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունությունն աճում է, մինչդեռ արդյունավետ հակաբիոտիկների թիվը՝ կրճատվում: Լուրջ մտահոգության տեղիք է տալիս այն փաստը, որ վերջին 25 տարվա ընթացքում, չնայած իրականացվող հետազոտություններին և ուսումնասիրություններին, հակաբիոտիկների նոր դասեր չեն հայտնաբերվել [16]: Քանի որ դեղակայուն մանրէներից հրահրված վարակների բուժումը ստանդարտ սխեմաներով հնարավոր չէ իրականացնել, երկարում է հիվանդության ընթացքը, դեղաբուժությունը դառնում է անարդյունավետ և մեծանում է անբարեհաջող դեպքերի թիվը: Ընդ որում, հիմնախնդիրը համաշխարհային մասշտաբների է և պահանջում է համընդհանուր արձագանք [13-16, 22]: Ուստի 2015 թվականին ԱՀԿ նախաձեռնեց գործողությունների գլոբալ ծրագրի մշակումը, որն ընդունվեց ԱՀԿ-ի կողմից (WHA 68.7): Ծրագիրը ներառում է միջոցառումների համալիր, որոնք ուղղված են դեղակայունության առաջացման և տարածման դեմ:

Հակամանրէային դեղերի կիրառման հետ կապված խնդիրները առկա են նաև Հայաստանի Հանրապետությունում (ՀՀ), որոնք պայմանավորված են ինչպես դրանց ոչ նպատակային նշանակման, այնպես էլ դեղատներից դրանց ազատ ձեռք բերման հնարավորությամբ: Մի շարք ուսումնասիրություններ վկայում են այն մասին, որ դեղատներից առանց դեղատոմսի բաց թողնվող դեղերի մեջ առկա են նաև հակամանրէային դեղեր [1-3, 7, 8]: Մինչդեռ, համակարգային ազդեցությամբ որևէ հակամանրէային դեղ ընդգրկված չէ առանց դեղատոմսի տրվող դեղերի շարքում: Ինչ վերաբերում է հակամանրէային դեղերի նկատմամբ կայունության տվյալներին, ապա պաշտոնական աղբյուրներում դրանք հիշատակվում են կապված միայն բազմադեղակայուն տուբերկուլոզի հետ: Սակայն գլխավոր հրապարակումների վերլուծությունը վկայում է մի շարք դեղակայուն ձևերի տարեցտարի աճող տարածվածության մասին [5, 6, 9, 10]: Մինչև 2015 թվականը ՀՀ-ում հակամանրէային դեղերի նկատմամբ կայունության դեմ պայքարը իրականացվել է ՀՀ կառավարության մի շարք որոշումներում ընդգրկված կայունության համաճարակաբանական հսկողության համակարգի ներդրման, լաբորատոր կարողությունների հզո-

րացման, ներհիվանդանոցային վարակների կանխարգելման հետ կապված առանձին միջոցառումներ իրականացնելու ճանապարհով: 2012 թվականից Հայաստանը միացել է հակամանրէային դեղերի մասին իրազեկման համաեվրոպական օրվան՝ իրականացնելով մի շարք քարոզարշավներ: 2015 թվականի հուլիսի 8-ին, երբ ՀՀ կառավարությունը հավանության արժանացրեց հակամանրէային դեղերի նկատմամբ կայունության հսկողության և կանխարգելման ռազմավարությունը, Հայաստանը համալրեց այն սակավաթիվ երկրների ցանկը, որոնք հակամանրէային դեղերի նկատմամբ կայունության դեմ պայքարում են համալիր ծրագրով: Ծրագրի ուղղությունները ձևավորված են ԱՀԿ-ի երաշխավորությունների հիման վրա և, ի թիվս միջգերատեսչական համագործակցության ձևավորման, համաճարակաբանական հսկողության համակարգի ստեղծման, վարակի հսկողության խստացման, մասնագետների շարունակական ուսուցման և բնակչության իրազեկվածության բարձրացման ու այլ կանոնակարգիչ մեխանիզմների, ներառում են նաև հակամանրէային դեղերի նկատմամբ կայունության մշտադիտարկման համակարգի ամրապնդումը:

Որևէ միջոցառում նախաձեռնելուց առաջ անհրաժեշտ է իրավիճակի գնահատում, քանզի անհնար է ընդունել նպատակային քաղաքական որոշումներ, եթե հայտնի չեն հակամանրէային դեղերի կիրառման և կայունության ցուցանիշները: Հակամանրէային դեղերի չարաշահումը, դրանց թերի և անհարկի կիրառումը կայունության առաջացմանը հանգեցնող առավել կարևոր գործոններ են [19, 23]: Այդ պատճառով հանրային առողջապահության հետզհետե աճող այս հիմնախնդրի մասշտաբների գնահատմանն ու դրա լուծմանն ուղղված առաջին քայլը հակամանրէային դեղերի սպառման, ինչպես նաև դրանց նկատմամբ ախտածին մանրէների կայունության միտումների ուսումնասիրությունն ու քարտեզագրումն է, որը հակամանրէային դեղերի նկատմամբ զարգացող կայունության դեմ պայքարի ռազմավարական ծրագրերի կարևորագույն տարրն է [20, 21]: Եվրամիության և Եվրոպական տնտեսական գոտու բոլոր երկրներում հակամանրէային դեղերի կիրառման վերաբերյալ տվյալների կանոնավոր կերպով հավաքագրումը համակարգվում է Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման եվրոպական կենտրոնի կողմից: Օգտագործվող մեթոդաբանության հեղինակները Եվրոպայում հակամանրէային դեղերի կիրառումը դիտարկող (ESAC) ծրագրի թիմի գիտաշխատողներն են, որոնք մշակել, փորձարկել և վալիդացրել են առաջնային բուժօգնության օղակում և հիվանդանոցներում հակամանրէային դեղերի կիրառման ուսումնասիրությունների մեթոդներ, առաջարկել բնութագրական ցուցանիշներ, տրամադրել կայունության

տվյալների հետ կապի վերլուծության գործիքներ [11, 12]: Արևելյան Եվրոպայի և ԱՊՀ երկրներում նման տվյալները անհասանելի էին մինչև 2011 թվականը, երբ ԱՀԿ Եվրոպական տարածաշրջանը նախաձեռնեց հակամանրէային դեղերի կիրառման մշտադիտարկման համակարգերի ներդրումը, որի շրջանակներում իրականացվել է նաև սույն հետազոտությունը՝ նպատակ հետապնդելով ստեղծել հակամանրէային դեղերի ռեգիստր և քանակական ինդիկատորների հիման վրա իրականացնել կիրառման օրինաչափությունների վերլուծություն:

Նյութը և մեթոդները

Սույն հետազոտության համար ուսումնասիրության օբյեկտ են հանդիսացել հակամանրէային դեղերի կիրառմանն առնչվող իրավական ակտերը, դեղերի պետական գրանցամատյանը, ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոնի կողմից ներկրման փորձաքննություն անցած դեղերի հիմնապաշարի տվյալները, հայրենական արտադրողների ներկայացրած տեղեկատվությունը, եվրոպական երկրներում հակամանրէային դեղերի կիրառման դիտարկման ուղեցույցները:

Հավաքագրված տվյալների հիման վրա ստեղծվել է հակամանրէային դեղերի ռեգիստր (այսուհետ՝ ռեգիստր)՝ ԱՀԿ անատոմիական-բուժական-քիմիական դասակարգման (Anatomical Therapeutic Chemical-ATC) համաձայն [27]: Ռեգիստրը ներառում է 2002-2015 թվականներին առևտրային նպատակով և հումանիտար օգնության ճանապարհով ներկրված ու Հայաստանում արտադրված մարդու օգտագործման համար նախատեսված համակարգային ազդեցությամբ հակամանրէային դեղերի վերաբերյալ տվյալները: Հենակետային տվյալները ռեգիստրում մուտքագրվել են երեք փուլով՝ ըստ համաեվրոպական մեթոդաբանության [28]: Առաջին փուլում հաշվառվել են շուկայի ընդհանուր հակամանրէային դեղերը՝ ներառելով դեղի վերաբերյալ բոլոր տվյալները՝ դեղաձևը, կիրառման ուղին, դեղաչափը, դեղաչափի միավորը, դեղանյութի ԱՀԿ ծածկագիրը, սահմանված օրական դեղաչափը (Defined Daily Doses-DDD), սահմանված օրական դեղաչափի միավորը, սահմանված օրական դեղաչափն ըստ փաթեթի, բաղադրատարր(եր)ի անվանումը, դեղի անվանումը: Բացի այդ, հաշվառվել են նաև արտադրման երկիրը, գրանցման հավաստագրի իրավատերը և արտադրանքի կարգավիճակը (առևտրային նպատակով ներմուծված, մարդասիրական օգնության կարգով ներմուծված, հայրենական արտադրության), որը հնարավորություն է տալիս իրա-

կանացնել ավելի ընդլայնված վերլուծություն և պարզել նաև դեղերը շուկայում առաջնորդելու առումով ընկերությունների ակտիվությունը:

Երկրորդ փուլում լրացվել են դեղի կիրառման տվյալները՝ հիմնվելով ներկրման փորձաքննություն անցած դեղերի հիմնապաշարի և հայրենական արտադրողների ներկայացրած տեղեկատվության վրա:

Երրորդ փուլում լրացվել են բնակչության թվի վերաբերյալ տվյալները (որպես սկզբնաղբյուր ընտրվել է համաշխարհային բանկի տեղեկատվությունը):

Հենակետային տվյալների հիման վրա հաշվարկվել են երեք ցուցանիշ.

- սահմանված օրական դեղաչափը՝ դեղի յուրաքանչյուր փաթեթի համար,
- սահմանված օրական դեղաչափը՝ տարվա ընթացքում իրացված բոլոր փաթեթների համար,
- սահմանված օրական դեղաչափը՝ 1000 բնակչի հաշվարկով:

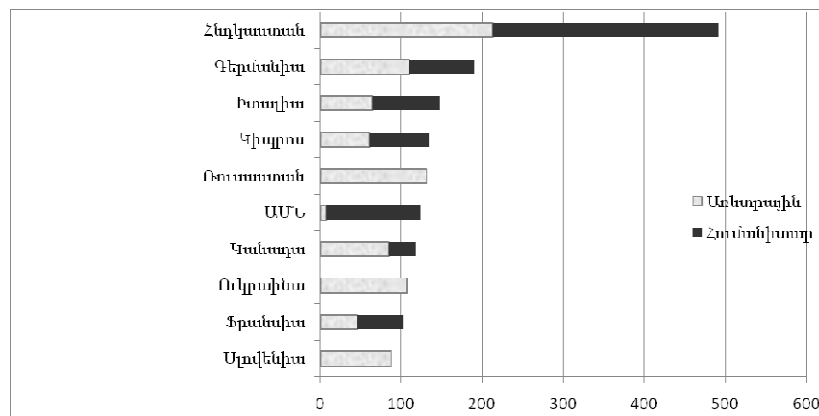
Բոլոր տվյալները մուտքագրվել են Microsoft Office Excel ծրագրային ֆայլ: Դեղերի հերթականությունը համապատասխանեցված է ԱՀԿ դասակարգման աղյուսակին՝ ներառելով հետևյալ խմբերը.

- 1) համակարգային ազդեցությամբ հակաբակտերիային դեղեր (ծածկագիրը՝ J01),
- 2) համակարգային ազդեցությամբ հակասնկային դեղեր (ծածկագրերը՝ J02 և D01BA),
- 3) հակամիկոբակտերիային դեղեր (ծածկագրերը՝ J04AB, J04AM, J04B),
- 4) հակապարազիտային (նիտրոիմիդազոլի ածանցյալներ պարունակող) դեղեր՝ (ծածկագիրը՝ P01AB),
- 5) աղիքային հակավարակային դեղեր (ծածկագիրը՝ A07AA),

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ դեղերի պետական գրանցամատյանի համաձայն 2017 թվականի հունվարի մեկի դրությամբ ՀՀ գրանցված 4583 անվանում դեղերի մեջ առկա են համակարգային ազդեցությամբ 498 հակամանրէային դեղեր (11%), որոնցից 21-ը (4%) հայրենական արտադրության են: Սակայն դեղերի պետական գրանցամատյանում նույն դեղի տարբեր թողարկման ձևերը հանդես են գալիս մեկ գրանցման համարի ներքո (ինչպես օրինակ՝ ամպիցիլինի N10 և N40 դեղահատեր պարունակող փաթեթները), բացի այդ «Դեղերի մասին» ՀՀ օրենքի համաձայն որոշակի դեպքերում թույ-

լատրվում է նաև չգրանցված դեղերի կիրառումը, որոնք պետական գրանցամատյանում ընդգրկված չեն, ուստի հակամանրէային դեղերի կիրառման համընդհանուր պատկերը ստանալու համար անհրաժեշտ է ստեղծել ավելի ընդլայնված ռեգիստր՝ առանձին հաշվառելով դեղերի բոլոր թողարկման ձևերը, ինչպես նաև հումանիտար օգնության կարգով ներմուծվող չգրանցված դեղերը: Հետազոտության ընթացքում հավաքագրվել է 2002-2015 թվականներին ՀՀ ներմուծված (առևտրային և հումանիտար), ինչպես նաև ՀՀ-ում արտադրված և սպառված համակարգային ազդեցությամբ 2785 հակամանրէային դեղերի (այդ թվում՝ հակաբակտերիային, հակասնկային, հակամիկոբակտերիային, հակապարազիտային և հակավիրուսային) վերաբերյալ տվյալներ, որոնց մեջ գրանցված դեղերը 1802 են (65%), այդ թվում՝ 80-ը (3%) հայրենական արտադրության: Ուշադրության է արժանի այն երևույթը, որ ոչ բոլոր գրանցված դեղերն են հետազոտում ներմուծվում կամ արտադրվում, որը գերազանցապես պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ գրանցման պարզեցված համակարգի արդյունքում հայտատուները գրանցում են տարբեր թողարկման ձևեր, դեղաչափեր և դեղաձևեր, որոնցից բոլորը չէ, որ շրջանառվում են: Մասնավորապես, ռեգիստրում առկա օտարերկրյա արտադրության 1722 գրանցված դեղերից 2002-2015 թվականների ընթացքում երբևէ չեն ներմուծվել 709-ը (41%), իսկ գրանցված հայրենական արտադրության 80 դեղերից չեն արտադրվել 47-ը (59%):



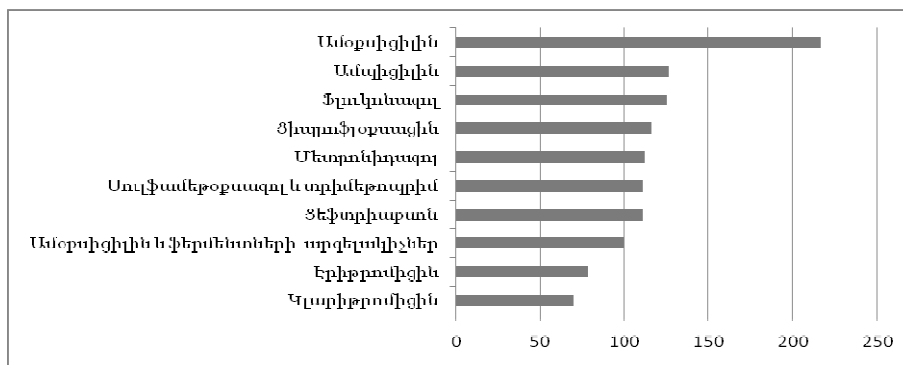
Նկ. 1. ՀՀ-ում կիրառվող հակամանրային դեղերը՝ ըստ արտադրության երկրների

Ընդհանուր առմամբ, համակարգում առկա 2785 անվանում դեղերի մեջ հնդկական արտադրության դեղերը կազմում են 18%, ընդ որում դրանք գրեթե հավասարապես գերակշռում են, ինչպես հումա-

նիտար, այնպես էլ առևտրային նպատակով ներմուծվող դեղերի ցանկում (նկ. 1):

Հարկ է նշել, որ ռեգիստրում գերակշռում են ներքին ընդունման դեղաձևերը՝ 75 % (2078), որոնց մեջ 1232-ը (59%) առևտրային ներմուծումներն են, իսկ 63-ը (3%) հայրենական արտադրության դեղերը, 705-ը (59%) ներարկման դեղաձևեր են (այդ թվում՝ 490 (70%) առևտրային), իսկ 2-ը ինհալացիոն (հումանիտար):

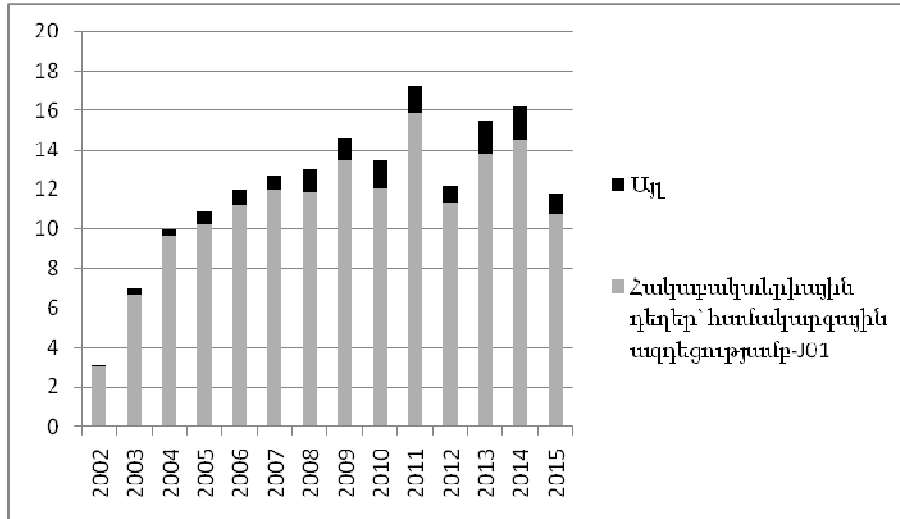
Ռեգիստրում առկա են դեղեր, որոնք ըստ ակտիվ բաղադրատարր (եր)ի հանդիպում են ավելի քան 50 տարատեսակներով, ընդ որում, տաբեր երկրների արտադրության ամօքսիցիլին պարունակող դեղերի թիվը՝ տարբեր դեղաչափերով, դեղաձևերով և թողարկման ձևերով ռեգիստրում անցնում է 200-ը, իսկ 100-150 հատվածում կայուն դիրքեր են զբաղեցնում ամպիցիլինը, ֆլուկոնազոլը, ցիպրոֆլօքսացինը, մետրոնիդազոլը, սուլֆամեթօքսազոլ և տրիմեթոպրիմ համակցությունն ու ցեֆտրիաքսոնը (նկ. 2):



Նկ. 2. ՀՀ-ում կիրառվող հակամանրէային դեղերի տասնյակը՝ ըստ նույն ակտիվ բաղադրատարրով դեղատեսակների

Հակամանրէային դեղերի կիրառումը՝ ըստ դեղաբանական խմբերի և ենթախմբերի

Հակամանրէային դեղերի ընդհանուր կիրառման ցուցանիշների (որպես քանակական ինդիկատոր կիրառելով սահմանված օրական դեղաչափը՝ հաշվարկված 1000 բնակչի համար) վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ 2002-2015 թվականների ընթացքում մշտապես գերակշռել են համակարգային ազդեցությամբ հակաբակտերիային դեղերը (ծածկագիր՝ J01) և դա օրինաչափ է, քանի որ կիրառվող դեղերի զգալի մեծամասնությունը (պենիցիլիններ, սուլֆոնամիդներ, մակրոլիդներ, ամինոգլիկոզիդներ, քվինոլոններ և այլն) պատկանում են այս խմբին (նկ. 3):



Նկ. 3. ՀՀ-ում հակամանրէային դեղերի ընդհանուր կիրառումը՝ ըստ դեղաբանական խմբերի

Կիրառման ամենաբարձր ցուցանիշն արձանագրվել է 2011 թվականին՝ կտրուկ նվազելով 2012 թվականին, իսկ 2008 թվականից սկսած նկատվում են տատանումներ, որոնք մասամբ կարող են լինել ինչպես հակամանրէային դեղերի ռացիոնալ կիրառմանն ուղղված քաղաքականության արդյունք, այնպես էլ հետևանք այն երևույթի, երբ շուկայում նոր գեներիկների թվաքանակի ավելացման պատճառով նվազում է դրանք շուկայում առաջնորդ տարբեր ընկերությունների կողմից պահանջարկի հստակ որոշման հավանականությունը: Մասնավորապես, բարձր են պենիցիլինների կիրառման ցուցանիշները, որոնց հաջորդում են տետրացիկլինները, այլ բետա-լակտամային հակաբակտերիային դեղերը, սուլֆոնամիդները, մակրոլիդները և քվինոլոնները:

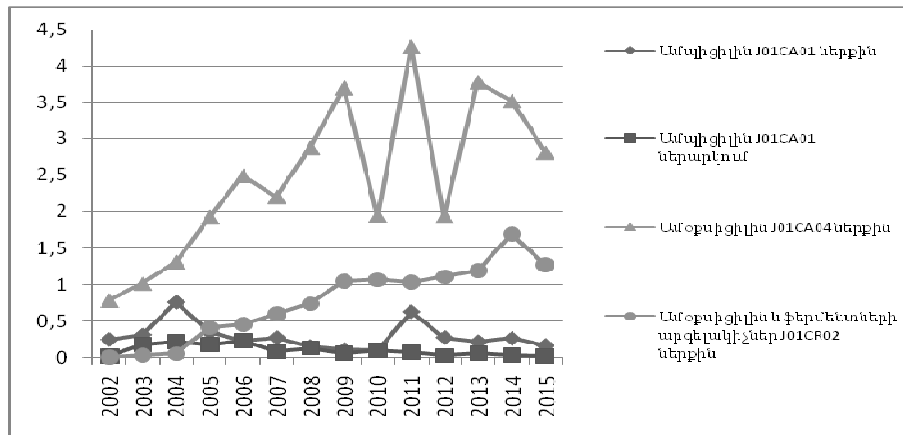
Պենիցիլինների խմբի վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ գերակշռում է հատկապես ամօքսիցիլինի, ամպիցիլինի և ֆերմենտների արգելակիչների հետ ամօքսիցիլինի համակցությունների կիրառման ցուցանիշը, փոխարենը խիստ նվազել է ֆենօքսիմեթիլպենիցիլինի կիրառումը, իսկ վերջին տարիներին գրեթե չեն կիրառվում օքսացիլին, պրոկայինֆենզիլպենիցիլին, բենզաթինպենիցիլին և պենիցիլինների համակցություններ (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

*Բետա-լակտամային հակաբակտերիային դեղերի (պենիցիլինների)
ընդհանուր կիրառումը՝ ըստ դեղաբանական ենթախմբերի*

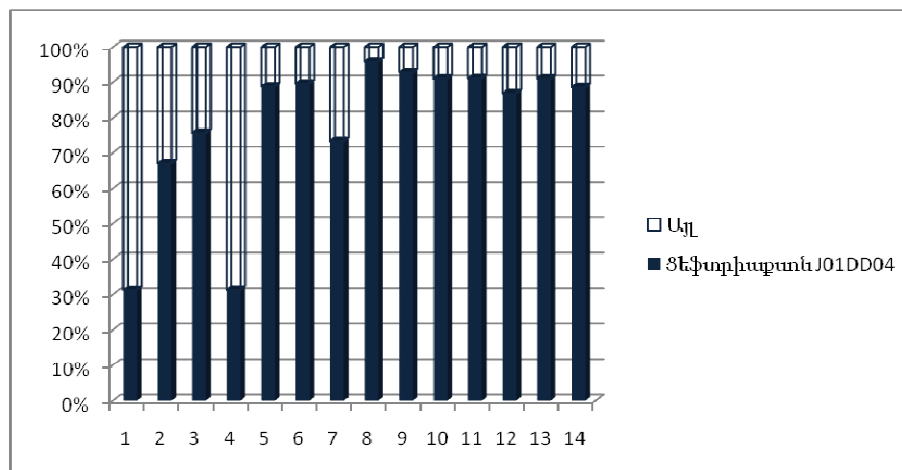
Ակտիվ բաղադրատարրը	ATC ծած- կա- գիրը	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ամպիցիլին	J01CA01	0,20281	0,699977	0,306943	0,281122	0,303186	0,188889
Ամօքսիցիլին	J01CA04	1,937077	4,26304	1,934506	3,776304	3,521561	2,799687
Բենզիլպենիցիլին	J01CE01	0,141225	0,243155	0,055654	0,100375	0,082783	0,078164
Ֆենօքսիմեթիլ- պենիցիլին	J01CE02	<0.01	<0.01	0	<0.01	<0.01	0
Բենզաթինբենզիլ- պենիցիլին	J01CE08	0	0	0	<0.01	0	0
Պրոկայինբենզիլպե- նիցիլին	J01CE09	0	0	0	0	0	0
Համակցություններ	J01CE30	0,055737	0,066905	0,03287	0,071571	0,025822	<0.01
Կլօքսացիլին	J01CF02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Օքսացիլին	J01CF04	0	0	0	0	0	0
Ամպիցիլին և ֆերմենտների արգելակիչներ	J01CR01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Ամօքսիցիլին և ֆերմենտների արգելակիչներ	J01CR02	1,076253	1,036526	1,110009	1,197842	1,697438	1,271532
Պիպերացիլին և ֆերմենտների արգելակիչներ	J01CR05	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Պենիցիլինների համակցություններ	J01CR50	<0.01	<0.01	0	<0.01	0	0

Հարկ է նշել, որ ամօքսիցիլինը, ամպիցիլինը և ֆերմենտների արգելակիչների հետ ամօքսիցիլինի համակցությունները գտնվում են ռեգիստրում առավել շատ տարատեսակներով հանդես եկող առաջատարների տասնյակում, որով և պայմանավորված է դրանց կիրառման բարձր ցուցանիշները, ընդ որում մինչև 2015 թվականին խիստ աճման միտում ուներ (97%) հատկապես ֆերմենտների արգելակիչների հետ զուգակցված ամօքսիցիլինի կիրառումը՝ պայմանավորված, հիմնականում, ներքին ընդունման դեղաձևերով: Ամպիցիլինի ներարկման դեղաձևերի կիրառումը մշտապես ցածր է, իսկ վերջին տաս տարիների ընթացքում ընդհանրապես չի կիրառվում ամօքսիցիլին՝ ներարկման եղանակով (նկ. 4):



Նկ. 4. Ամօքիցիլինի, ամպիցիլինի և ֆերմենտների արգելակիչների հետ դրանց համակցությունների կիրառումը՝ ըստ ներմուծման եղանակների

Այլ բետալակտամային հակաբակտերիային դեղերի մեջ մտահոգիչ է հատկապես ցեֆալոսպորինների կիրառման ցուցանիշների աճը, որը գերազանցապես պայմանավորված է երրորդ սերնդի (ծածկագիրը J01DD) դեղերով, և մասնավորապես, ցեֆտրիաքսոնի լայնամասշտաբ կիրառմամբ (նկ. 5):



Նկ. 5. Ցեֆտրիաքսոնի կիրառման ընդհանուր ցուցանիշը՝ երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինների խմբում

Ցեֆտրիաքսոնը կիրառվում է միայն ներարկման եղանակով, ընդ որում տարբեր ընկերությունների արտադրության ցեֆտրիաքսոնների թիվը ռեգիստրում 117 է, որոնցից 101-ը կիրառվել է, այդ թվում՝ 32-ը ներմուծված են հումանիտար օգնության ճանապարհով, 67-ը առևտրային ներմուծումներ են, իսկ 2-ը արտադրվում են Հայաստանում: Սակայն հումանիտար օգնության ճանապարհով ներկրված դեղերի քանակները անհամեմատ ցածր են առևտրային ներմուծումներից, որոնց կիրառման ցուցանիշները վերջին տաս տարիների ընթացքում շուրջ վեց անգամ աճել են:

Ըստ արտադրության երկրների մանրամասն վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ որոշ երկրների արտադրության դեղեր պահպանում են կիրառման կայուն բարձր ցուցանիշները (Կորեա, Չինաստան): Վերջին հինգ տարիներին նկատելիորեն աճում է ավստրիական և բելառուսական դեղերի կիրառման ցուցանիշը, փոխարենը նվազել է շվեյցարական արտադրության դեղերինը, որը պայմանավորված է գեներիկների շուկայի բազմազանությամբ և գների մատչելիությամբ:

Առավել հաճախ կիրառվող դեղերի գների համեմատության արդյունքները ցույց են տալիս, որ գեներիկ դեղերի գները էականորեն տարբերվում են օրիգինալ դեղից, տարբերության միջակայքը՝ 2.18- ից մինչև 6.44 ԱՄՆ դոլար է (աղ. 2):

Աղյուսակ 2

Ցեֆտրիաքսոն պարունակող օրիգինալ և գեներիկ դեղերի գները

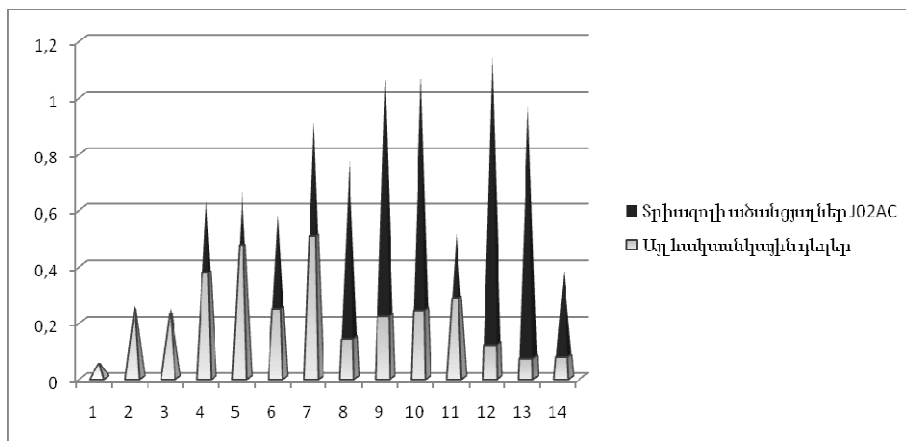
Ցեֆտրիաքսոն 1000մգ. ներարկման լուծույթի դեղափոշի	Միջին գին՝ ԱՄՆ դոլար
Օրիգինալ	6.68
Գեներիկ 1	4.5
Գեներիկ 2	2.5
Գեներիկ 3	1.98
Գեներիկ 4	0.9
Գեներիկ 5	0.31
Գեներիկ 6	0.24

ՀՀ-ում հակաբակտերիային դեղերի կիրառման ցուցանիշները համեմատելով այլ եվրոպական երկրների տվյալների հետ ակնհայտ է

դառնում, որ Հայաստանում կիրառումը ամենացածրերից է, որը կազմում է 11.2 DID, ցածր է միջին Եվրոպական ցուցանիշից, սակայն առանձին ենթախմբերում նկատելի է բարձր սպառում: Առանձնապես մտահոգիչ են պենիցիլինների կիրառման բարձր ցուցանիշները, որոնց հաջորդում են, այլ բետա-լակտամային հակաբակտերիային դեղերը, պայմանավորված հիմնականում ցեֆտրիաքսոնի համատարած կիրառմամբ, առաջատար դիրքերում են նաև սուլֆոնամիդները, տետրացիկլինները և քվինոլոնները [18]:

Հակասնկային դեղերի կիրառումը՝ ըստ դեղաբանական խմբերի և ենթախմբերի

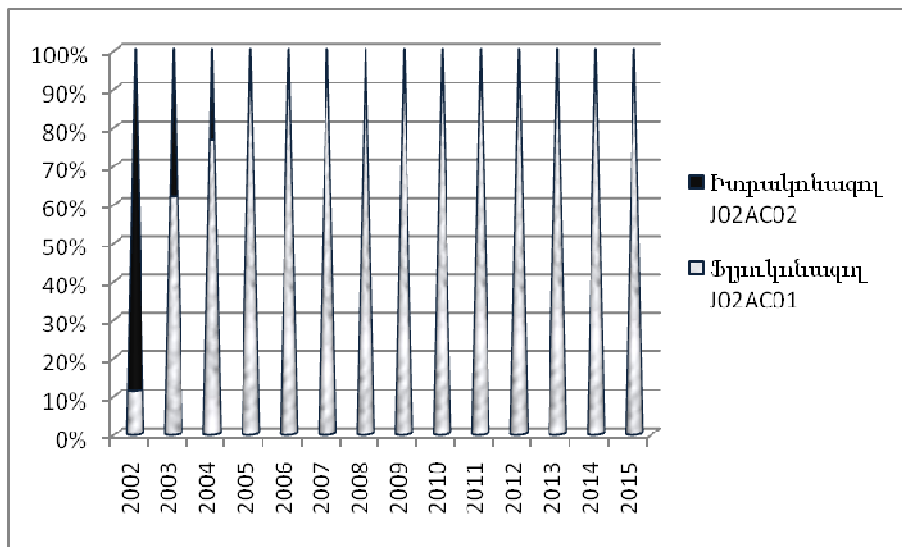
Հակասնկային դեղերի մեջ գերակայում է տրիագոլի ածանցյալների կիրառումը, որոնք 2012 թվականից հետո շուկայում գերիշխող դիրք ունեն, երբ անվտանգության նկատառումներով դադարեցվեց իմիդազոլի ածանցյալների միակ ներկայացուցիչ կետոկոնազոլի ներքին ընդունման դեղաձևերի կիրառումը (նկ. 6):



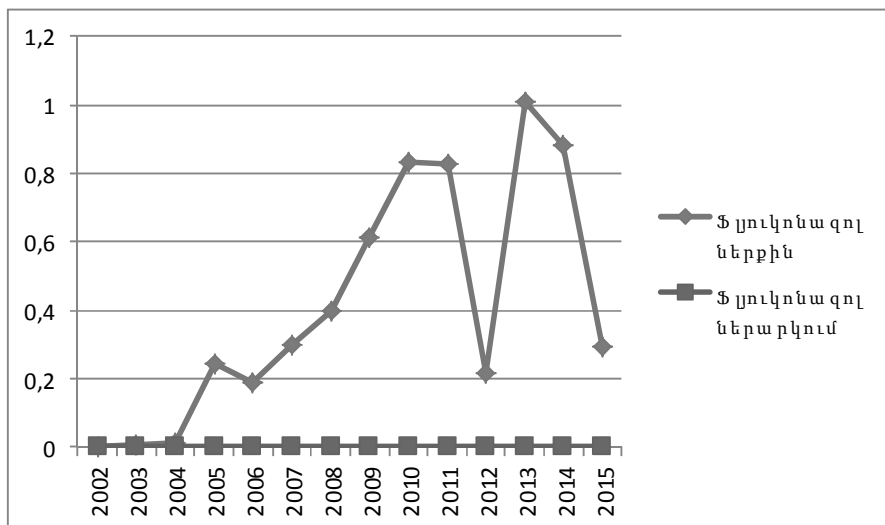
Նկ. 6. Հակասնկային դեղերի կիրառման ցուցանիշները՝
ըստ դեղաբանական ենթախմբերի

Ընդ որում տրիագոլի ածանցյալների մեծ կիրառումը պայմանավորված է գլխավորապես ֆլուկոնազոլով, որի համեմատությամբ խմբի մյուս ներկայացուցիչ իտրակոնազոլ պարունակող դեղերի կիրառումը շատ ցածր է, 2005-2015 թվականներին կազմում է միջինը 2% (նկ. 7):

Հարկ է նշել, որ ֆլուկոնազոլի կիրառման բարձր ցուցանիշները գերազանցապես պայմանավորված են ներքին ընդունման դեղաձևերով, որոնք, ինչպես պարզվել է դեղատներում իրականացված հետազոտությունների արդյունքում, մեծամասամբ օգտագործվում են հակաբակտերիային դեղերի հետ համատեղ [7] (նկ. 8):



Նկ. 7. Ֆյուկոնագուլի և իտրականագուլի կիրառումը



Նկ. 8. Ֆյուկոնագուլի ներքին ընդունման և ներարկման դեղաձևերի կիրառման ցուցանիշները

Հակավիրուսային դեղերի կիրառումը՝ ըստ դեղաբանական խմբերի և ենթախմբերի

Հակատետրովիրուսային, ինչպես նաև հակամիկոբակտերիային դեղերի գերակշռող մեծամասնությունը ներկրվում է որպես հումանիտար օգնություն և անվճար տրամադրվում պացիենտներին՝ պե-

տական ծրագրերի շրջանակներում: Այդ դեղերը ընտրվում են հաստատված բուժման ուղեցույցներին համապատասխան՝ ըստ հիվանդների թվի: Ինչ վերաբերում է մյուս հակավիրուսային դեղերին, մասնավորապես նուկլեոզիդներին և նուկլեոտիդներին, (բացառությամբ հետադարձ տրանսկրիպտազի արգելակիչների), ապա դրանցում գերակշռում է ացիկլովիրը, որին հաջորդում են ռիբավիրինն ու վալացիկլովիրը: Ընդ որում, ացիկլովիր պարունակող դեղերի թիվը ռեգիստրում 55 է, որոնցից 15-ը հումանիտար օգնության դեղեր են, 40-ը՝ գրանցված, որոնցից 22-ը երբևէ չեն ներմուծվել: Մնացած 18 դեղերի մեջ միայն երեք դեղ է ներարկման դեղաձևով, որոնցից վերջին տաս տարում ներկրվում է միայն մեկը, իսկ ընդհանուր առմամբ կիրառման ցուցանիշներով 2005-2015 թվականներին գերակայում են ռուսական արտադրության դեղերը՝ միջինը 85% ցուցանիշով:

Հատկանշական է, որ վերջին տարիներին գրանցվել և կիրառվում են ռուսական արտադրության հակավիրուսային դեղեր, որոնք պարունակում են պենտանեդիոաթթու, կազոցել և թիլորոն, որոնց կիրառման ցուցանիշները հնարավոր չէ հաշվարկել սահմանված օրական դեղաչափի բացակայության պատճառով:

Այսպիսով, հետազոտության արդյունքում ստեղծվել է հակամանրէային դեղերի կիրառման ընդգրկուն ռեգիստր, որը հնարավորություն է տալիս արձանագրել և վերլուծել հակամանրէային դեղերի կիրառման միտումները Հայաստանում ԱՀԿ ATC/DDD դասակարգման տարբեր մակարդակներում՝ որպես քանակական ինդիկատոր կիրառելով սահմանված օրական դեղաչափը 1000 բնակչի հաշվարկով: Ռեգիստրի տվյալների վերլուծության արդյունքները հիմք են տալիս եզրակացնել.

- Հակաբակտերիային դեղերի կիրառման ընդհանուր ցուցանիշը Հայաստանում ցածր է միջին եվրոպական ցուցանիշից, սակայն առանձին ենթախմբերի կիրառման ցուցանիշները զգալիորեն բարձր են: Առանձնապես մտահոգիչ են պենիցիլինների կիրառման բարձր ցուցանիշները, որոնց հաջորդում են այլ բետա-լակտամային հակաբակտերիային դեղերը, պայմանավորված հիմնականում ցեֆտրիաքսոնի համատարած կիրառմամբ, առաջատար դիրքերում են նաև սուլֆոնամիդները, տետրացիկլինները և քլինդոլոնները:
- Հակասնկային դեղերից լայն կիրառություն ունեն ֆլուկոնազոլի ներքին ընդունման դեղաձևերը, որոնք այլընտրանքային դեղերի բացակայության պայմաններում պարարտ հող կարող է ստեղծել կայունության արագ զարգացման համար:

- Ռեգիստրում առկա այն դեղերը, որոնք ներկայացված են ավելի քան 50 տարատեսակներով, դրսևորում են կիրառման բարձր ցուցանիշներ:

Անհրաժեշտ է, ըստ թիրախային խմբերի նախաձեռնել հակամանրէային դեղերի ռացիոնալ կիրառման ընդլայնված ուսումնասիրություններ, արդյունքների հիման վրա ձեռնարկել համապատասխան միջոցառումներ՝ դրանց արդյունավետությունը գնահատելու համար կիրառելով նաև առաջարկվող քանակական ինդիկատորները:

Поступила 06.09.17

Тенденции потребления противомикробных препаратов в Республике Армения

Л.Ф. Казарян

Устойчивость к противомикробным препаратам признана одной из самых главных угроз современности в сфере здравоохранения. Нецелевое и чрезмерное использование противомикробных препаратов в значительной степени ускоряет темпы возникновения и распространения устойчивости. Для содействия в решении данной проблемы одним из основных средств является сбор и анализ данных об использовании противомикробных препаратов, что позволит выявить ненадлежащее использование противомикробных лекарств, а также может послужить доказательной базой для выработки политики в ответ на устойчивость к противомикробным препаратам.

В рамках данного исследования на основе АТС/ДДД классификации ВОЗ был разработан регистр мониторинга использования противомикробных препаратов системного применения (включая антибактериальные-J01, противогрибковые-J02 и D01BA, антимикобактериальные-J04, противовирусные-J05, производные нитроимидазола-P01AB, кишечные противоинфекционные препараты -A07AA, как импортированные, так и произведенные и реализованные в стране), что позволяет с помощью количественных показателей выявить закономерности использования противомикробных препаратов, осуществить корреляционный анализ с данными устойчивости, принять меры для улучшения назначения противомикробных препаратов и оценить их эффективность.

Trends of antimicrobial medicines consumption in the Republic of Armenia

L.F. Ghazarayn

Antimicrobial resistance (AMR) is recognized as one of the major health threats of our time. The misuse and overuse of antimicrobials has greatly accelerated the rate at which it occurs and spreads. Addressing this complexity requires also establishment of a system for collecting and analyzing data of antimicrobial medicines consumption, allowing to identify irrational use patterns and to build evidence for policy responses to antimicrobial resistance.

In the scope of this research if has been developed a consumption monitoring system of antimicrobial medicines for systemic use, based on WHO ATC/DDD classification (including: antibacterials–J01, antimycotics and antifungals–J02 и D01BA, antimycobacterials–J04, antivirals–J05, Nitroimidazole derivatives–P01AB, intestinal antiinfectives–A07AA, imported and manufactured for release in the country), which gives the opportunity by using quantitative indicators to analyze trends of antimicrobial medicines consumption and correlation with resistance, as well as to take measures for improving prescribing practice, and to evaluate the efficacy of such actions.

Գրականություն

1. Հակոբյան Ս., Բաբայան Շ., Սևիկյան Ս. Հակամանրեային դեղերի սպառման որոշ ցուցանիշներ. «Միասին՝ հանուն առողջության» Հայաստանի 3-րդ միջազգային բժշկական համագումարի նյութերի ժողովածու, Երևան, 2011թ.:
2. Ղազարյան Լ., Գրիգորյան Գ. Ինքնաբուժման հիմնախնդիրները Հայաստանում: «Մարդու առողջությունը» II ազգային գիտաբժշկական կոնգրեսի նյութերի ժողովածու: Երևան, 2003, սեպտեմբեր:
3. Ղազարյան Բ., Մելիքյան Ս. Մաքուղների կողմից դեղերի ընտրության վերլուծություն: «Մարդու առողջությունը» II ազգային գիտաբժշկական կոնգրեսի նյութերի ժողովածու: Երևան, 2003, սեպտեմբեր, էջ 168:
4. Орзуян Д.Р., Казарян Л. Ф. Рынок антибактериальных препаратов в Армении. Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство», М., 2006, с. 718.
5. Седракян А., Аракелова А., Закарян М. и др. Множественная лекарственная устойчивость и интегроны 1-го класса клинических изолятов *Salmonella enterica* серотипа *enteritidis*, циркулирующих в Армении, Инфекция и иммунитет, 2013, т. 3, 4, с. 355-358.
6. Цаканян А.В., Алексанян Ю.Т., Мелик-Андреасян Г.Г., Бабаян Ж.Р. и др. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам. Мед.наука Армении НАН РА, 2016, т. LVI, 2 с. 55-62.
7. Ghazaryan L.F., Topchyan H.V., Sahakyan A.E. et al. Antimicrobial Medicines Dispensing Practice Survey in the Armenian Community Pharmacies. The New Armenian Medical Journal (Suppl.), October 2015, Vol. 9, 2, p. 17.
8. Martirosyan L. Survey on Self-Medication with Antibiotics in Yerevan, AUA, 2005.
9. Pepoyan A., Mirzabekyan S., Aminov R. Antibiotic Resistance in Commensal *Escherichia coli* in Armenia. Electronic Journal of Natural Sciences, 2005, 5(2), p. 28-31.

10. *Tsakanyan A., Aleksanyan Yu.* Epidemiological surveillance markers of campylobacteriosis investigation in the Republic of Armenia. *The New Armenian Medical Journal* (Suppl.), October 2015, Vol. 9, 2, p. 132.
11. *Adriaenssens N., Coenen S., Muller A. et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011; 66 Suppl. 6: p.71-77.
12. *Adriaenssens N., Coenen S., Tonkin-Crine S. et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ., Qual. Saf.*, 2011; 20: p. 764-772.
13. ECDC/EMA Joint Working Group. ECDC/ EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009.
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Updated risk assessment on the spread of NDM and its variants within Europe. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2011. Report No.: ISBN 978-92-9193-322-8.
15. International Pharmaceutical Federation (FIP). *Fighting Antimicrobial Resistance: The Contribution of Pharmacist*, the Hague, FIP, 2015.
16. *Laximinaryan R., Duse A., Wattal C. et al.* Antibiotic resistance-the need for global solutions. *The Lancet Infectious diseases*, 2013; 13(12):p.1057-1098.
17. *Smith R., Coast J.* The economic burden of antimicrobial resistance: why it is more serious than current studies suggest. Technical report. London: London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2012.
18. *Versporten A., Bolokhovets G., Ghazaryan L. et al.* Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect. Dis.*, 2014, Vol. 14, 5, p. 381-387.
19. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, World Health Organization, 2001, (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2).
20. WHO Regional Office for Europe. *Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century.* World Health Organization, Copenhagen, 2013.
21. WHO Regional Office for Europe. *European strategic action plan on antibiotic resistance.* Baku, Azerbaijan, 12–15 September, 2011.
22. WHO Regional Office Europe. *The role of pharmacist in encouraging prudent use of antibiotics and averting antimicrobial resistance: a review of policy and experience in Europe*, 2014.
23. WHO. *The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action.* WHO, Geneva, 2012.
24. WHO *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*, 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.
25. WHO. *Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance.* Geneva, 2015.
26. WHO. *Antimicrobial Resistance: multi-country public awareness survey*, WHO, Geneva, 2015
27. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no>
28. European Surveillance of antimicrobial Consumption. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2011>.

УДК 615.03

Методология определения состояния дефицита йода с использованием йодной нагрузки

А.В.Гиносян

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

Ключевые слова: йод, йодид анион, фармакокинетика, дефицит йода, диагностика

На основании имеющихся в литературе данных уровень йодид аниона в суточной моче считается лучшим показателем для выявления дефицита йода в организме [2,6].

Одним из надёжных методов определения дефицита йода в организме является метод йодной нагрузки, который обеспечивает достоверные результаты не только для оценки состояния дефицита йода в организме, но и для оценки работы гормонов щитовидной железы. В частности, исследования, проведённые в 2002-2006 гг., показали, что использование в качестве диагностирующего средства препарата йодорал, содержащего 12,5 мг общего йода, даёт наиболее точные результаты для диагностики дефицита йода [2-7]. Было установлено, что использование 50 мг йода один раз в день в течение 3 месяцев пациентами с различными болезнями, связанными с дефицитом йода, приводило к повышению уровня йодид аниона в суточной моче от 50% до 94% от последней вводимой дозы йодорала и вследствие этого улучшению здоровья пациентов [3,6].

В настоящее время существует препарат, представляющий собой комплекс йода с декстринами, отличающийся от йодорала более высокой биодоступностью и низким значением периода полувыведения, в одной капсуле которого содержится 72 мг общего йода, что с фармакокинетической точки зрения может сделать его более удобным для определения дефицита йода на основе изучения кинетики элиминации йодид аниона с мочой [1].

При этом, если рассматривать проведённые ранее исследования с точки зрения классической фармакокинетики, можно предположить, что, вероятно, более точные выводы о дефиците йода можно получить изучая кинетику элиминации йодид аниона с мочой, а не ограничиваться определением уровня йода в суточной моче. В этом случае можно было бы

сравнить константы скорости элиминации без и с использованием йодной нагрузки и, возможно, ограничиться более коротким временем проведения йодной нагрузки.

Целью настоящего исследования является разработка методологии исследования кинетики элиминации йодид аниона с мочой при йодной нагрузке с использованием больших доз йода для определения состояний дефицита йода.

Материал и методы

В качестве исследуемого препарата использовались капсулы, содержащие комплекс йода с декстринами, известного под торговым названием «Арменикум» (капсулы). Препарат зарегистрирован Агентством по лекарствам и медицинским технологиям МЗ РА 24.06.1999 и уже много лет применяется в лечебных целях. Таким образом, на проведение исследования не следовало получать разрешение Этического комитета.

Перед началом исследования каждый участник был устно и письменно ознакомлен с целью и схемой исследования, им было подписано «Информированное согласие участника исследования» и была проведена рандомизация в группы. Каждому испытуемому, участвующему в исследовании, были присвоены порядковый номер, который соответствует последовательности включения данного добровольца в исследование, и соответствующий идентификационный код.

Рандомизация в группы

До начала испытаний у испытуемых забиралась кровь из локтевой вены для проведения гормональных анализов. Последний приём пищи вечером предшествующего началу испытания дню заканчивался не позднее 20 часов и включал только диетические блюда, жирная, жареная и морская пища исключались.

Дизайн исследования

После рандомизации в группы в первый день исследования добровольцы приходили на клиническую базу для сбора проб мочи. Далее добровольцы принимали одну капсулу препарата «Арменикум» (капсулы), запивая водой в объёме 200 мл.

Находясь в клинике, доброволец получал разъяснения о методологии сбора мочи, а затем под присмотром исследователя собирал мочу в интервале 0-4 часа после приёма препарата. Собранная моча, после измерения её объёма, переливалась в банку с плотно закрывающейся крышкой и помещалась в холодильник. Далее доброволец покидал клинику и в домашних условиях принимал одну капсулу препарата, после чего собирал мочу в интервалах 4-8, 8-12 и 12-24 часа с момента приёма препарата.

Исследование продолжалось 4 дня, в течение которых добровольцы принимали утром натощак по одной капсуле препарата. В период иссле-

дования добровольцы могли использовать воду в неограниченном количестве и пищу без добавления соли, в первую очередь: лаваш, сыр, отварной картофель или отварной рис, отварное мясо, яблоки, чай или кофе, которые содержат не более 5 мкг йода на 100 г продукта [10].

После завершения исследования у добровольцев снова забиралась кровь из локтевой вены для проведения повторного анализа гормонов щитовидной железы.

Метод определения йодид аниона в моче

После измерения объема собранной мочи для определения йодид аниона использовали 1 мл мочи, из которой в разные пробирки отбирали три порции по 0,1 мл. В первой пробирке мочу разбавляли свободной от йода водой в 10 раз, во второй – 20 раз, в третьей – 30 раз. Из полученных растворов снова отбирали по 0,6 мл мочи и добавляли 1 мл 1.0 М персульфата аммония. Смесь нагревали в течение 60 мин при 100°C, охлаждали до комнатной температуры (22-25°C) и к смеси добавляли 2,5 мл мышьяковистой кислоты. Полученный раствор интенсивно перемешивали с использованием миксера и оставляли на 15 мин при комнатной температуре. К раствору добавляли 300 мкл раствора аммоний-церий азотнокислого, интенсивно перемешивали в течение 15-30 сек и через 10 мин проводили измерение оптической плотности при длине волны 436 нм. В качестве раствора сравнения использовали водный раствор, свободный от йода.

Концентрацию йодид аниона определяли по калибровочной кривой. В случае, если после разбавления в 10 раз полученные результаты были выше предела калибровочного графика, для количественного определения йодид аниона использовали раствор с большим разбавлением.

Определение гормонов щитовидной железы

При измерении концентрации гормонов щитовидной железы использовали 0,02 мл сыворотки, которую смешивали с 200 мкл конъюгационного раствора соответствующего фермента и переливали в специальное плато с ячейками. В 4 ячейки вместо сыворотки добавляли стандартные растворы гормонов. Далее в каждую ячейку заливали 100 мкл раствора фермента «Substrate Solution». Полученную смесь снова инкубировали в течение 15 мин при 22-25°C. Добавляли 100 мкл специального раствора «Stop Solution» в каждую ячейку и сразу же проводили измерение при 450/630 нм. Перед проведением каждого анализа проводилась калибровка прибора с использованием рабочих стандартов, предоставляемых фирмой «Awareness Technology Inc».

Инструментальное оборудование и аналитические приборы

Уровень гормонов щитовидной железы определялся на биохимическом анализаторе «Stat Fax 300» (Германия) с использованием наборов реактивов фирмы «Awareness Technology Inc» (США). Определение гематологических параметров – на гематологическом анализаторе «Automated

Hematology Analyzer роcH-100i Sysmex Corporation, Cobe”(Япония), эндокринологических – на универсальном анализаторе “Roche Diagnostics Cobas с 411”(Япония). Концентрацию йодид аниона определяли на точном фотометре “Colorimeter, PF-12, Macherey Nagel, GmbH, Software: Nanocolor Version:3.0.1.1” (Германия).

Побочные явления/реакции

Добровольцы, участники исследования, в любое время могли сообщать исследователю о любых нежелательных явлениях, независимо от того связаны они с приемом исследуемых препаратов или нет. В случае возникновения побочных явлений или реакций врач, работающий с испытуемыми, и ответственный исполнитель исследования были готовы предпринять меры медицинского характера, купирующие нежелательные явления.

Методы расчёта фармакокинетических параметров

Для описания фармакокинетики исследованных соединений использовали следующие фармакокинетические параметры, рассчитанные с помощью фармакокинетической программы Kinetica 4.4.1 (Termo Electron Corporation, 2004).

Для определения скорости элиминации йодид аниона с мочой определяли следующие показатели: объем мочи, собранной в исследуемом интервале – V_u (мл); концентрация йодид аниона в моче – C_u (мкг/мл); общее количество йодид аниона в моче – A_u (мкг); количество йодида в середине интервала сбора мочи – ΔA_u (мкг); средняя временная точка сбора мочи – ΔT_u (час) = интервал сбора мочи/2; количество йода в последней дозе препарата – D_L (мкг).

Константу скорости элиминации йодид аниона с мочой (K_{el}) определяли согласно следующей формуле: $K_{el} \text{ (час}^{-1}\text{)} = \Delta A_u / \Delta T_u$. Для расчёта константы скорости элиминации с мочой использовали метод наименьших квадратов [9].

Статистический анализ

Для статистического анализа полученных результатов использовали значения арифметической средней, стандартного отклонения и коэффициента вариации.

Статистический анализ выполнен с помощью компьютерных программ “Graph Pat Prism 3.03” и Microsoft Excel 2003. Для сравнения количественных признаков между группами, не удовлетворяющих условиям нормального распределения, использовался непараметрический критерий Крускала-Валлиса со сравнительным анализом и поправкой Дуннса (Kruskal-Wallis non-parametric one way ANOVA rank order test, with post hoc Dunn's Multiple Comparison Test).

При удовлетворении условиям нормального распределения использовался независимый односторонний ANOVA тест с использованием

поправки Тукея (One-way independent measures ANOVA with Tukkey's Multiple Comparison Test).

Двустороннее тестирование гипотез проводилось при уровне значимости 0,05. Анализ был проведен после полного сбора данных. В анализ были включены результаты всех испытуемых, включенных в исследование. Все статистические анализы проводились с использованием 95% доверительного интервала. Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам теста на уровень гормонов щитовидной железы добровольцы были разделены на две группы.

В первую группу (А) были включены 9 добровольцев, имеющих соотношение свободного тетрайодтиронина (Т₄_{св}) и трийодтиронина (Т₃_{св}), близкое к 4, это указывает на то, что организм не испытывает дефицита йода (табл. 1) [8]. Во вторую группу (Б) были включены 7 добровольцев, имеющих соотношение Т₄ к Т₃ значительно больше или меньше чем 4 (табл. 2).

Таблица 1

Данные добровольцев, включённых в группу А

Код	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Пол	ТТГ, мЕд/мл	ТЗсв., пмоль/л	Т4св., пмоль/л	Соотношение Т4св./ ТЗсв.	Уровень йода в моче, % от дозы
Норма				0,4–4,0	8,5–22,5	2,8–7,3	4,0–5,0	
БА	21	27	Ж	1,64	5,3	18,6	3,51	66,87
ГА	34	30	Ж	6,7	4,1	15,8	3,85	73,75
ОГ	26	26	Ж	1,4	5,2	18,4	3,54	70,53
АВ	27	27	М	2,01	3,9	13,1	3,36	84,38
АР	32	26	Ж	3	4,3	16,9	3,93	79,94
ГС	24	30	М	2,5	3,4	13,2	3,88	72,18
АМ	26	29	Ж	4,4	4,1	17,7	4,32	63,88
МС	28	25	М	1,08	4,4	15,9	3,61	78,70
СА	34	29	М	0,77	5,271	22,725	4,31	73,31
Среднее	28,29	27,67		2,61	4,44	16,93	3,81	73,73
Стд.откл.	3,27	1,76		1,78	0,64	2,79	0,32	6,09

Данные, приведённые в табл. 1 и 2, показывают, что демографические показатели (возраст и индекс массы тела) во всех исследуемых группах перед началом курсового приёма препаратов были примерно одинаковы. Статистически значимых различий между приведёнными в табл. 1 и 2 показателями не отмечено. В частности, средний возраст добровольцев группы А составлял $28,29 \pm 3,27$ года, а в группе Б – $28,00 \pm$

3,27 года ($p>0.05$), индекс массы тела (ИМТ) – $27,67 \pm 1,76$ кг/м² и $27,57 \pm 1,99$ кг/м² ($p>0.05$) соответственно.

Таблица 2

Данные добровольцев, включённых в группу Б

Код	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Пол	ТТГ, мЕд/мл	ТЗсв., пмоль/л	Т4св., пмоль/л	Соотношение Т4св./ ТЗсв.	Уровень йода в моче, % от дозы
Норма				0,4–4,0	8,5–22,5	2,8–7,3	0,4–5,0	
МЛ	26	29	М	0,77	4,2	10,1	2,40	58,84
СМ	22	31	Ж	5,9	8,1	14,262	1,76	48,42
МД	33	27	М	0,859	7,5	15,75	2,10	52,83
ГЛ	28	26	Ж	4,448	7,85	9,581	1,22	46,18
МА	32	26	М	4,325	8,32	13,25	1,59	45,83
РО	27	29	Ж	5,214	6,48	14,58	2,25	55,27
ГН	30	25	М	5,9	4,2	12,3	2,93	51,75
Среднее	28,00	27,57		3,92	6,66	12,83	2,04	51,30
Стд.откл.	4,02	1,99		2,04	1,65	2,14	0,52	4,47

Результаты исследований показали, что в первый день после применения препарата йод-декстрин, содержащего 72 мг йода, выведение йодид аниона с мочой составляет $73,73 \pm 6,09\%$ от дозы йода, содержащегося в капсуле. При этом у 9 добровольцев группы А уровень гормонов щитовидной железы и соотношение Т4св./ ТЗсв. близко к четырём и составляет в среднем $3,81 \pm 0,32$ (табл. 1). Результаты анализов у остальных семи добровольцев группы Б показали, что соотношение Т4св./ТЗсв. значительно отличается от нормальных значений (4,0) и составляет $2,04 \pm 0,52$, а уровень йодид аниона в суточной моче был значительно ниже, чем у добровольцев с нормальным значением соотношения Т4св./ТЗсв. и составлял $51,30 \pm 4,47\%$ от дозы йода (табл. 3).

Статистический анализ показал наличие значимых отличий между группами А и Б по результатам соотношения Т4св./ТЗсв. ($p<0.0001$) и уровня йодид аниона в суточной моче ($p<0.0001$). Повторный анализ, проведённый на четвёртый день после регулярного приёма капсул в дозе одна капсула в день, зарегистрировал резкое увеличение уровня йода в суточной моче у добровольцев группы Б.

Одновременно с повышением выведения йода с мочой была отмечена нормализация соотношения Т4св./ТЗсв., о чем свидетельствуют результаты, приведённые в табл. 3.

В то же время сравнение результатов на первый и четвертый день исследования у добровольцев группы А не выявило статистически значимых отличий как в соотношении Т4св./ТЗсв., так и в уровне йода в суточной моче, которые составляли $3,81 \pm 0,32\%$ и $4,17 \pm 0,10\%$, $73,73 \pm 6,09\%$ и $81,10 \pm 9,83\%$ соответственно ($p>0.05$).

Таблица 3

Уровень гормонов щитовидной железы и суммарное количество вводимого с суточной мочой йодид аниона после приема 4 капсул йод-декстрина (1 капсула один раз в день в течение 4 дней) у добровольцев группы Б

№	Код	Суммарное содержание йода в суточной моче. Процент от последней дозы принятого йода		Соотношение Т4св./Т3св.	
		день 1-й	день 4-й	день 1-й	день 4-й
1	МЛ	58,84	93,44	2,40	4,11
2	СМ	48,42	91,46	1,76	3,99
3	МД	52,83	83,26	2,10	4,12
4	ГЛ	46,18	86,64	1,22	3,90
5	МА	45,83	89,48	1,59	3,98
6	РО	55,27	85,94	2,25	4,17
7	ГН	51,75	85,75	2,93	4,07
Среднее		51,30	88,00	2,04	4,05
Стд.откл.		4,47	3,32	0,52	0,09

Для более ясного понимания, насколько увеличение уровня йодид аниона в суточной моче являлось статистически значимым, были сравнены разницы между первым и четвертым днём использования капсул.

Результаты, приведённые в табл. 4 и на рис. 1, показывают, что повышение уровня йодид аниона в группе Б статистически значимо отличается от группы А.

Таблица 4

Сравнительный анализ изменения выведения йодид аниона суточной мочой после приёма 4 капсул йод-декстрина

Параметр	Группа А, n=9		Группа Б, n=7	
	день 1-й	день 4-й	день 1-й	день 4-й
Уровень йодид аниона, %	73,73 ± 2.15	81,10 ± 3,48	51,30 ± 1,82	88,00 ± 1,36
Разница между 1-м и 4-м днём,%	7,373 ± 1,897		36,690 ± 2,128	
Средняя разница между группами, %	-29,32 ± 2,86			
p	P<0.0001***			

*** степень достоверности

Разработанный режим отбора проб мочи позволил также провести определение константы скорости элиминации йодид аниона с мочой. Как видно из рис. 2 и табл. 5, после четырёх дней приёма капсул кинетика выведения йодид аниона в группе Б резко изменяется, в то время как в

группе А она остаётся практически такой же, как после приёма одной капсулы (рис 2).

Таблица 5

Сравнительный анализ изменения скорости элиминации йодид аниона суточной мочой после приёма «Арменикума» (капсулы)

Показатель	Константа скорости элиминации с мочой, час ⁻¹			
	группа А	группа Б	разница	р
	n=9	n=7		
День 1-й	-0,057 ± 0,010	-0,086 ± 0,016	0,029 ± 0,019	0,1617
День 4-й	-0,053 ± 0,009	-0,058 ± 0,008	0,005 ± 0,012	0,6989
Изменение	-0,004 ± 0,004	-0,056 ± 0,008	0,052 ± 0,009	<0.0001***
р	0,6098	0,2447		

*** степень достоверности

Необходимо отметить, что значение константы скорости элиминации йодид аниона в группе Б после приёма капсул в течение 4 дней ($K_{el} = -0.058 \pm 0.008$ час⁻¹) приближается по своей величине к значению константы скорости элиминации, отмеченной в группе А ($K_{el} = -0.053 \pm 0.009$ час⁻¹). При этом статистических различий в величинах константы скорости элиминации в группе А в первый и четвёртый день не отмечено. Однако сравнение изменений в величинах константы скорости элиминации в группе Б, отмеченных между первым и четвертым днём, показало наличие выраженных статистически значимых отличий (табл. 5).

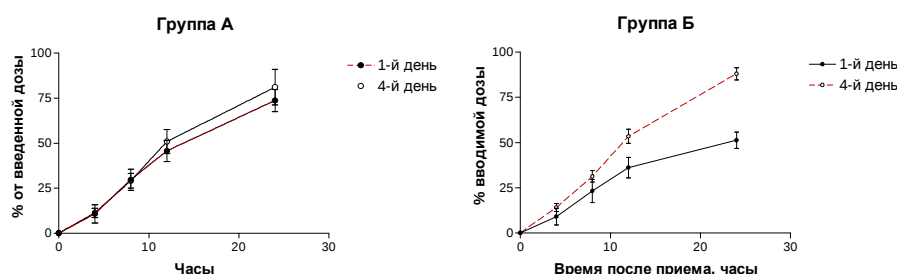


Рис.1. Графики кумулятивного выведения йодид аниона после приема одной и четырех капсул(по 1 капсуле в день) «Арменикума»

Таким образом, можно заключить, что при приеме одной капсулы препарата «Арменикум» (капсулы), содержащего комплекс йод-декстрина, в условиях дефицита йода, элиминация йодид аниона с мочой происходит значительно медленней, чем у практически здоровых людей. После насыщения организма йодом константа скорости элиминации йодид аниона с мочой существенно повышается (табл. 5, рис. 2). В группе практически здоровых людей с нормальным соотношением уровней гормонов щитовидной железы не наблюдается практически никаких изменений в вели-

чине константы скорости элиминации йодид аниона с мочой в первый и четвёртый день приёма капсул (табл. 5, рис. 2).

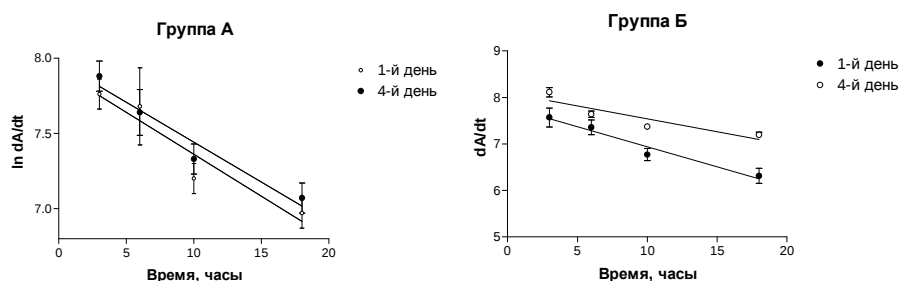


Рис. 2. Полулогарифмические кривые, характеризующие скорость выведения йодид аниона после приёма одной и четырёх капсул «Арменикума»

Полученные результаты позволяют предположить, что использование капсул, содержащих комплекс йод-декстрина, в которых содержание общего йода составляет 72 мг, может позволить провести экспресс-диагностику состояния дефицита йода на его начальной стадии, когда уровень гормонов щитовидной железы еще не привел к изменениям в данной железе.

Сравнительный анализ методологии сбора мочи для определения дефицита йода, предложенной Г.Абраам и разработанной нами, выявил ряд преимуществ: сбор мочи достаточно проводить в течение 4 дней, а не 4 месяцев; использование в качестве основного показателя константы скорости элиминации йодид аниона с мочой вместо суммарного количества йодид аниона в суточной моче даёт более достоверные результаты, так как учитывает кинетику выведения йодид аниона в течение суток; использование препарата, содержащего йод в большем количестве, чем таблетки йодорала, позволяет уменьшить вариацию результатов, так как при приёме 4 таблеток скорость всасывания будет зависеть от скорости распадаемости каждой таблетки.

Таким образом, можно рекомендовать использование препарата «Арменикум» (капсулы) в качестве диагностического средства. Однако данное предположение требует дальнейших исследований на большем числе здоровых добровольцев и пациентов с болезнями щитовидной железы с использованием разработанной в данной работе методологии.

Поступила 24.05.17

Յոդի անբավարարության ախտորոշման մեթոդաբանությունը յոդային ծանրաբեռնման եղանակով

Ա. Վ. Գինոսյան

Մշակվել և փորձարկվել է մեզով յոդիդ անիոնի դուրսբերման կինետիկան՝ յոդային ծանրաբեռնման եղանակով որոշման մեթոդ՝ յոդի անբավարարության ախտորոշման նպատակով: Որպես ախտորոշիչ միջոց օգտագործվել է յոդ-դեքստրին կոմպլեքս պարունակող «Արմենիկում» (դեղապատիճներ) դեղը:

Փորձարարական ուսումնասիրությունները իրականացվել են 16 կամավորների շրջանում: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի օգտագործումը, որում յոդի ընդհանուր պարունակությունը կազմում է 72 մգ, ընձեռում է յոդի անբավարարության արագ ախտորոշման հնարավորություն դրա զարգացման նախնական փուլում, երբ դեռ վահանաձև գեղձի հորմոնների մակարդակը չի ենթարկվել նկատելի փոփոխությունների:

Մշակված մեթոդաբանության համեմատությունը ընդունված մեթոդի հետ բացահայտել է վերջինիս մի շարք առավելությունները: Մեզի հավաքագրումը իրականացվել է 4 օրում, այլ ոչ թե 4 ամիսների ընթացքում: Որպես առաջնային ցուցանիշ հետազոտվել է մեզով յոդի դուրսմղման արագությունը, այլ ոչ թե օրական յոդի մակարդակի գումարային քանակը: «Արմենիկում» դեղապատիճներում ավելի մեծ քանակի յոդի պարունակությունը՝ ի համեմատ յոդօրալ դեղահաբերի, հնարավորություն է տալիս բարձրացնել արդյունքների հուսալիությունը:

Այսպիսով, ելնելով ստացված արդյունքներից, կարելի է առաջարկել օգտագործել «Արմենիկում» դեղապատիճները՝ որպես յոդի անբավարարության ախտորոշիչ միջոց: Սակայն այս ենթադրությունը պահանջում է լրացուցիչ հետազոտություններ ավելի մեծ թվով առողջ, ինչպես նաև վահանաձև գեղձի հիվանդություններով կամավորների մոտ, կիրառելով վերը նշված մեթոդը:

The methodology of iodine deficiency determination with iodine load

A. V. Ginosyan

A new methodology of urine iodide elimination has been developed and tested in volunteers administered with a high dosage of iodine (iodine load) to

identify iodine deficiency condition. As an experimental agent “Armenicum” (capsules) containing complex compound of iodine with dextrans was used. Pilot studies were conducted in 16 healthy volunteers. The obtained data suggest that iodine load with the capsules containing iodine-dextrin complex equal to 72 mg of elementary iodine in healthy volunteers may enable express diagnosis of early stages of iodine deficiency states, where the levels of thyroid hormones have not yet altered and the thyroid gland functions normally.

The comparative analysis between the conventional and suggested methodology of urine collection for determination of iodine deficiency revealed a number of advantages: collection of urine can be done during 4 days instead of 4 months period, possibility to use constant elimination rate of iodide anion in urine as a principal indicator, instead of total level of iodide anion content in daily urine; the suggested methodology allows to obtain more precise and accurate results, since it considers elimination of iodine in 24 hours’ period.

The use of iodine substance, containing more elementary iodine than “Iodoral” tablets, minimizes variation of results, as the absorption rate depends on disintegration and dissolution rate of each tablet in case of administration of 4 tablets.

To conclude, we recommend “Armenicum” (capsules) for diagnosis of iodine deficiency conditions, especially at early stages. However, further studies are needed in larger numbers of healthy volunteers and patients with thyroid gland pathologies with the suggested and tested methodology.

Литература

1. *Абрамян А.Г., Оганесян А.С.* Препараты йода и их использование в медицине XXI века. Мед. наука Армении НАН РА, 2009, т. XLIX, 4, с. 3-14.
2. *Abraham G.E.* Iodine: The universal nutrient. Townsend Letter, 2005, 269, p. 85-88.
3. *Abraham G.E.* The concept of orthoiodosupplementation and its clinical implications. The Original Internist, 2004, 11(2), p. 29-38.
4. *Abraham G.E., Brownstein D.* Validation of the orthoiodosupplementation program: A rebuttal of Dr. Gaby’s editorial on iodine. The Original Internist, 2005, 12(4), p. 184-194.
5. *Abraham G.E., Flechas J.D., Hakala J.C.* Optimum levels of iodine for greatest mental and physical health. The Original Internist, 2002, 9(3), p. 5-20.
6. *Abraham G.E., Handal R.C., Hakala J.C.* A simplified procedure for the measurement of urine iodide levels by the ion selective electrode assay in a clinical setting. The Original Internist, 2006, 13(3), p. 125-135.
7. *Abraham G.E.* Serum inorganic iodide levels following ingestion of a tablet form of Lugol solution: Evidence for an enterohepatic circulation of iodine. The Original Internist, 2004, 1(3), p. 29-34.
8. *Flechas J.D.* Iodine supplementation and monitoring to ensure patient health and safety. Journal of Restorative Medicine, 2012, 1, p. 49-55.
9. *Mohsen A. H.* Basic Pharmacokinetics. 2nd Edition, CRG press, 2012, p. 233-242.
10. *Pearce E.N., Pino S., He X.* Sources of dietary iodine: bread, cows milk, and infant formula in the Boston area. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004, 89, p. 3421-3424.

УДК 616-056.7:616.61-003.821-085 615.276

Эффективность колхицина и выживаемость детей с амилоидозом почек при периодической болезни

**Б.Е. Киракосян, Е.Б. Киракосян, В.Г. Оганесян,
А.Х. Симонян**

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедры педиатрии N2, хирургии N4, терапии №2
Университетская клиника “Мурацан”
0046, Ереван, ул. Мурацана, 114*

Ключевые слова: периодическая болезнь (ПБ), амилоидоз, колхицин, выживаемость, лечение

До настоящего времени отсутствует единство взглядов на этиологию, патогенез и клинко-морфологическую характеристику ПБ, что, естественно, затрудняет создание эффективной патогенетической терапии этой тяжелой патологии. Проблема лечения детей, страдающих ПБ, особенно при наличии нефропатии, остается актуальной.

Длительное время лечение ПБ, как и амилоидоза, оставалось бесперспективным, так как применение различных лекарственных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гормоны, аминохиноловые) не влияло на течение и прогноз заболевания.

При лечении амилоидоза в рамках ПБ препаратом выбора является колхицин, эффективность которого при острых атаках ПБ не вызывает сомнения, что явилось основанием для рекомендации постоянного приема препарата после успешного купирования приступов. Препарат блокирует образование амилоидускоряющего фактора (АУФ), что тормозит образование фибриллы амилоида, ингибирует синтез предшественника и секрецию сывороточного амилоида (SAA), влияет на хемотаксическую активность полиморфноядерных лейкоцитов крови, при его постоянном приеме можно полностью предотвратить рецидивирование приступов [5,20] и развитие амилоидоза у большинства больных [3,8]. A.Bohle et al. [15], А.Н.Шишкин с соавт. [11-13], изучавшие долгосрочный прогноз, установили, что независимо от типа амилоидоза прогноз хуже, если у больных наблюдается нефротический синдром (НС). По данным некоторых авторов [1,2], положительный эффект (уменьшение или полное исчезновение НС и протеинурии) наблюдался у 95% из 47 больных ПБ с амилоидозом, получавших колхицин в течение 4 лет. Длительное применение препарата в большинстве случаев приводит к исчезновению нефротического синдрома

ма, улучшению функционального состояния почек, предупреждает развитие амилоидоза, а в эксперименте – уменьшает амилоидные отложения в тканях [6,8].

Клиническое улучшение, достигаемое благодаря лечению, включает стабилизацию или восстановление функций почек, а также предотвращение функциональных нарушений, что увеличивает продолжительность жизни больных. Морфологическим критерием эффективности лечения считают уменьшение отложений амилоида в тканях при помощи радиоизотопной скинтиграфии с сывороточным Р-компонентом [14].

Кроме основных терапевтических режимов, лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение отеочного синдрома, коррекцию артериальной гипертензии или гипотензии и водно-солевого обмена.

Многочисленные сообщения авторов, применявших колхицин, указывают на следующие закономерности:

- зависимость эффекта терапии от дозы препарата;
- возобновление приступов после его отмены;
- неэффективность его применения при развившемся приступе и при амилоидозе.

Материал и методы

При выполнении данной работы нами было проведено клинко-лабораторное, комплексное исследование 190 детей с ПБ в возрасте от 1,5 до 15 лет, имеющих мочево́й синдром, проявляющийся в виде протеинурии различной степени выраженности – от небольшой до нефротической протеинурии, транзиторной лейкоцитурии и гематурии.

В настоящее время наиболее широко используется критериальная диагностика ПБ по системе Tel Hashomer, которая включает как критерии клинической диагностики, так и критерии степени тяжести ПБ [17-19].

Абдоминальная форма отмечена у 115 (63,5%) детей, торакальная – у 5 (2,65%), смешанная – у 70 (36,8%). При этом у 96 (50,5%) детей отмечена транзиторно-протеинурическая стадия, у 26 (13,6%) – протеинурическая, у 52 (27,3%) – нефротическая и у 16 (8,42%) – уремическая стадия амилоидоза почек. Катамнестические наблюдения проведены у 190 детей 5-10 лет от первых атак ПБ.

В период наблюдения за детьми проводился комплекс клинических, лабораторных, функциональных, морфологических, рентгеноурологических (внутривенная урография, УЗИ, цистоскопия, цистография), эндоскопических исследований (гастродуоденоколоноскопия) для исключения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и билиарной системы (холецистография, дуоденальное зондирование). Исследовали суточную протеинурию, экскрецию форменных элементов в моче по Каковскому –

Аддису, в утренних порциях мочи – степень бактериурии. В сыворотке крови определяли общий белок и белковые фракции, мочевины, креатинин, холестерин, билирубин, АСТ, АЛТ, электролиты, глюкозу.

Клубочковая фильтрация определялась по клиренсу эндогенного креатинина с пересчетом на стандартную поверхность тела ($1,73 \text{ м}^2$). Концентрационную функцию почек исследовали в условиях 36-часовой дегидратации и по пробе Зимницкого, функции компенсации метаболического ацидоза в условиях стандартизированного ацидоза – при помощи аммонийной пробы [9]. Биопсия почки проводилась полуоткрытым способом. Диагноз амилоидоза почки подтвержден морфологически при биопсии почки у 41 больного, слизистой прямой и сигмовидной кишки – у 10, десен – у 5, у 15 – на аутопсии (всего 71).

Помимо общеклинического анализа с целью изучения особенностей течения и прогноза ПБ, протекающего с поражением почки, а также для оценки эффективности различных методов лечения мы применяли метод определения выживаемости больных [16]. При изучении влияния различных факторов на течение и прогноз амилоидоза при ПБ за начальную точку отсчета мы, как и другие авторы [5,13], принимали время постоянной протеинурии, за конечную точку – смерть.

Основными принципами лечения, применявшегося нами, были длительность и непрерывность. При оценке непосредственных и отдаленных результатов нами учитывались длительность ремиссии (полной, частичной), отсутствие эффекта. Динамика активности ПБ и нефропатии определялась до назначения лечения колхицином на фоне терапии и после. При наличии нефропатии непосредственные результаты терапии оценивали по следующему принципу: исчезновение протеинурии, лейкоцитурии, гематурии; снижение СОЭ, лейкоцитоза, количества фибриногена; отсутствие СПР; улучшение функций почки с исчезновением пароксизмов мы рассматривали как полную клинико-лабораторную ремиссию. Частичной клинико-лабораторной ремиссией считали уменьшение названных количественных показателей болезни больше, чем в 2 – 3 раза, урежение приступов не менее чем на 50%. Нарастание или стабилизация признаков болезни и клинических проявлений нефропатии расценивались как отсутствие эффекта или резистентность лечения.

В зависимости от проводимой терапии нами проанализированы результаты лечения больных, получавших:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- только колхицин;
- комплексную терапию – колхицин + антикоагулянты (АКГ), антиагреганты (ААГ).

Полученные данные подвержены статистической обработке по методу вариационной статистики. Для статистического анализа материала вычислялась средняя арифметическая (М), среднее квадратическое откло-

нение (δ), средняя квадратическая ошибка (m). Достоверность различий между показателями определялась вычислением коэффициента достоверности; $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Лечение НПВП проводилось у 14 больных (8 мальчиков и 6 девочек в возрасте от 7 до 14 лет) с транзиторной протеинурией. Длительность протеинурии транзиторного характера колебалась от 6 месяцев до 14 лет. Обдоминалгия наблюдалась у 71,4% в сочетании с торакалгией и суставным синдромом. У 64,2% больных зарегистрировано от 1 до 3 приступов ПБ ($2,21 \pm 0,2$) длительностью $1,8 \pm 0,2$ дней. В 92,8% случаев отмечено ускорение СОЭ ($36,4 \pm 4,07$ мм/час), наличие СРП (в 85,7%), фибриноген составлял $346,4 \pm 27,0$ мг%, γ -глобулин – $9,7 \pm 1,94\%$, суточная экскреция белка составляла $0,199 \pm 0,07$ г.

Полная клинико-лабораторная ремиссия выявлена у 3 (21,4%) больных. Частичная ремиссия отмечена у 5 (37,5%) больных. В целом после лечения суточная экскреция белка ($0,053 \pm 0,028$ г) была ниже исходного уровня ($p < 0,001$). У остальных 6 детей (42,8%) отсутствовал эффект от терапии НПВП (табл.1).

Таблица 1
Эффективность лечения больных с транзиторной протеинурией

Препараты	число боль- ных	Эффективность					
		полная ремиссия		частичная ремиссия		отсутствие эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
НПВП	14	3	21,4	5	37,5	6	42,8
Колхицин	27	25	92,5*	2	7,4	2	7,4
Колхицин + АКГ + ААГ	16	15	93,7*	1	6,2	-	-

* достоверность

У 3 детей в период лечения выявлено ограничение концентрационной функции почек. При катамнестическом наблюдении от 2 до 5 лет у 6 детей отмечен переход транзиторной протеинурии в протеинурическую стадию. У 3 детей через месяц после отмены препарата вновь возобновились пароксизмы ПБ с прежней частотой и интенсивностью.

Лечение колхицином проводилось у 27 больных (13 мальчиков и 14 девочек в возрасте от 7 до 15 лет). Длительность транзиторной протеинурии составляла от одного года до 13 лет. В 62,9% случаев преобладала абдоминалгия в изолированном виде и в сочетании с торакалгией и суставным синдромом. Средний уровень приступов длительностью $1,88 \pm 0,3$ дня в месяц составлял $2,12 \pm 0,12$ раза. Ускорение СОЭ ($27,4 \pm$

1,96мм/час) и наличие СРП отмечено в 96,2% и 66,6% соответственно. Фибриноген составлял $479,0 \pm 40,5$ мг%, γ -глобулин – $17,6 \pm 1,83\%$, суточная протеинурия – $0,140 \pm 0,032$ г. Основная часть больных (22) принимала препарат в дозе 0,6 мг/сут, 4 детей – 1,2 мг/день и 1 – 1,8 мг.

Длительность наблюдений от 3 до 8 лет. У 25 детей (92,5%) получена полная клинико-лабораторная ремиссия. При катамнестическом наблюдении 2 из 25 больных ПБ прекратили прием колхицина после ремиссии, что привело через год у одного из них к развитию протеинурической стадии, а у другого – отмечено урежение приступов с сохранением протеинурии. У остальных детей наблюдалась стойкая ремиссия на фоне терапии колхицином.

Лечение колхицином в сочетании с АКГ и ААГ проводилось у 16 больных (11 мальчиков, 5 девочек в возрасте от 5 до 14 лет). Длительность наблюдения от 1 года до 9 лет.

У 10 (62,5%) детей отмечена абдоминалгия в изолированном виде, у остальных она сочеталась с торакальным (у 3) и суставным синдромом (у 3). Частота приступов составляла $2,87 \pm 0,42$ раза в месяц, длительность – $1,52 \pm 0,1$ дней. Ускорение СОЭ выявлено у 14 (в 87,5%) и равнялось $22,3 \pm 3,19$ мм/час, наличие СРП – 88%, γ -глобулина – $14,5 \pm 0,12\%$. У 3 детей наблюдалось ограничение концентрационной функции почек. Колхицин в дозе 0,6 – 1,2 мг/сут получали 14 детей, в дозе 1,8мг/сут – 2 больных. Полная клинико-лабораторная ремиссия достигнута у 15 (93,7%), частичная – у 1 (6,2%), частота приступов – $0,84 \pm 0,36$ раза, протеинурия $0,025 \pm 0,02$ г/сут ($p < 0,001$), переход в протеинурическую стадию отсутствовал (табл. 1).

Таким образом, сочетанное применение колхицина с антикоагулянтом и антиагрегантном способствует получению полной ремиссии в течение ПБ и нефропатии.

В протеинурической стадии амилоидной нефропатии колхицин применяли 13 детей (8 мальчиков, 5 девочек в возрасте от 7 до 11 лет). Длительность стадии амилоидоза от начала протеинурии – от 1 года до 7 лет. Больше половины больных страдали абдоминалгией (61,5%), реже в сочетании с торакалгией.

Частота приступов составляла $2,66 \pm 0,23$ раза в месяц длительностью $1,77 \pm 0,14$ дней. Увеличение СОЭ составляло 62,5% ($33,5 \pm 5,5$ мм/ч), наличие СРП отмечено у 92% больных, фибриноген – $553,7 \pm 22,9$ мг%, γ -глобулин – $22,1 \pm 2,02\%$, суточная протеинурия составляла $0,56 \pm 0,18$ г, ограничение концентрационной функции отмечено у 3 больных. Анализ крови: альбумин – $45,5 \pm 1,39$ г/л, общий белок – $7,8 \pm 0,20$ г/л. Доза колхицина составляла 1,2 – 1,8 г/сут. Непрерывный прием препарата соблюдали 9 больных, 4 – принимали нерегулярно. Полная клинико-лабораторная ремиссия достигнута у 9 больных (69,2%). У остальных детей (4) сохранились редкие приступы ПБ,

протеинурия. У двух (15,3%) детей, получавших нерегулярно колхицин, наблюдалась частичная клинико-лабораторная ремиссия (табл. 2).

Таблица 2

Эффективность лечения больных в протеинурической стадии

Эффективность							
Препараты	число боль- ных	полная ремиссия		частичная ремиссия		отсутствие эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Колхицин	13	9	69,2	2	15,3	2	15,3
Колхицин + АКГ + ААГ	5	4	80	-	-	1	20

Отсутствие эффекта отмечено у 2 (15,3%) детей, что связано с непрерывным приемом препарата (1) и отказом от лечения через 3 месяца от начала лечения. При катamnестическом наблюдении у больных, принимающих нерегулярно колхицин (2) и отказавшихся от лечения (1), развернулась клиническая картина нефротического синдрома (нарастание протеинурии до 3,4 г/сут, гипо- и диспротеинемия, гиперхолестеринемия), отеки.

Лечение колхицином в сочетании с АКГ и ААГ проводилось у 5 мальчиков (возраст 6 – 13 лет) в протеинурической стадии амилоидоза почек. Клинический диагноз амилоидоза подтвержден морфологически. У всех больных ПБ проявилась абдоминалгией. Длительность наблюдения составила у 4 больных 4 года, у одного больного – 7 лет. Частота приступов составила 2.1 ± 0.24 раза в месяц длительностью 1.7 ± 0.12 дня. Кроме одного ребенка, у остальных 4 больных отмечено повышение СОЭ (80% , 29.8 ± 50 мм/час). Наличие СРП отмечено в 50% случаев, альбумин равнялся $48.8 \pm 1.88\%$, α_2 - и γ -глобулин – $16.4 \pm 3.59\%$ и $21.1 \pm 0.45\%$ соответственно, фибриноген – 675.8 ± 138.6 мг%, суточная протеинурия – 1.20 ± 0.23 г/с, нарушение концентрационной функции отмечено у 3 больных. При сочетанном лечении (колхицин+АКГ+ААГ) больных в протеинурической стадии амилоидоза в течение 4-7 лет полная клинико-лабораторная ремиссия отмечена у 4 детей (80%), получавших регулярно колхицин по 1,2 – 1,8 мг в день в течение месяца, гепарин, курантил – по подобранной дозе. Отсутствие эффекта отмечено только у одного больного (20%), что, очевидно, связано с поздним началом лечения (на 3-й год от начала амилоидоза) и не регулярным приемом колхицина (табл.2).

Нами выявлено, что колхицин в сочетании с АКГ и ААГ оказался более эффективным (80%), чем при изолированном его применении (69.2%), однако выявлялось отсутствие эффекта при применении обоих методов лечения в 20% и 15.3% соответственно.

Таблица 3

Эффективность лечения больных в нефротической стадии

Препараты	число больных	Эффективность					
		полная ремиссия		частичная ремиссия		отсутствие эффекта	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Колхицин	15	3	20	5	33,3	7	46,6*
Колхицин + АКГ + ААГ	13	7	53,8*	3	23	3	23

* достоверность

Лечение колхицином проводилось у 15 больных (возраст 7 – 15 лет) с НС амилоидоза почек (10 мальчиков, 5 девочек). Длительность амилоидоза от начала протеинурии составляла от одного года до 9 лет. У большинства больных ПБ проявлялась абдоминалгией (в 60%) в изолированном виде и в сочетании с суставным (у 7) и торакальным (у 8) синдромом. Частота приступов составила $2,13 \pm 0,15$ раза, длительностью $1,56 \pm 0,06$ дней. У всех отмечен отечный синдром различной степени выраженности (периферические и полостные), гепатоспленомегалия (табл.3).

У всех больных отмечено ускорение СОЭ ($56,6 \pm 2,74$ мм/час) и наличие СРП (в 80%), гипопроteinемия ($5,16 \pm 0,29$ г/л), гипоальбуминемия ($48,5 \pm 3,36$ %), увеличение α_2 - и γ -глобулина ($205 \pm 3,95$ % и $19,2 \pm 2,16$ % соответственно), гиперхолестеринемия ($7,7 \pm 0,7$ ммоль/л), гиперфибриногенемия ($781,7 \pm 114,3$ мг%). Суточная протеинурия составляла $4,17 \pm 0,88$ г/сут. Длительность наблюдения за лечением составляла от 6 месяцев до 8 лет. Доза колхицина от 1,2 до 1,8 мг; при этом только 8 детей принимали препарат регулярно и непрерывно в течение нескольких лет. У 3 получена полная клинико-лабораторная ремиссия (20%). У 5 больных достигнута частичная ремиссия (33,3%), которая выражалась снижением суточной протеинурии, фибриногена, СОЭ с наличием СРП, склонностью к нарастанию общ. белка, альбумина и снижением α_2 - и β -глобулина и холестерина.

7 (46,6%) больных применяли колхицин не регулярно с перерывами, через год от начала лечения у них наступила хроническая почечная недостаточность с летальным исходом у 4 больных, 3 больных перешли на лечение гемодиализом.

Таким образом, у больных ПБ в нефротической стадии амилоидоза лечение колхицином в дозе 1,2 – 18 мг/сут сопровождалось полной клинико-лабораторной ремиссией в 20% случаев, частичной ремиссией – в 33,3%, отсутствием эффекта – в 46,6%. Очевидно, низкий уровень эффективности связан с рядом факторов: 1) длительностью амилоидоза больше года, до начала лечения, что было доказано при исследовании наших больных. При длительности амилоидоза до 2 лет эффективность больше, чем при длительности 3 года и более; 2) нерегулярным при-

менением колхицина; 3) неадекватной дозировкой препарата; 4) необходимо отметить, что ухудшение или отсутствие эффекта от лечения у ряда больных, очевидно, связаны с оперативным вмешательством по поводу странгуляционной непроходимости (2) и холецистэктомией (1).

Лечение колхицином в сочетании с АКГ и ААГ проводилось у 13 больных (возраст 7 – 14 лет) с НС в функционально компенсированной стадии (9 мальчиков, 4 девочки). Длительность амилоидоза от начала протеинурии составляла 1 - 8 лет.

У большей половины больных наблюдалась абдоминалгия (78%) изолированно и в сочетании с торакальным (у 5) и суставным синдромами (у 3). Частота приступов составляла $2,05 \pm 0,14$ раза, длительностью $1,62 \pm 0,11$ дней.

У всех отмечен отечный синдром различной степени выраженности (периферические и полостные), нарушения канальцевых и клубочковой функций отмечены у 4 больных. Доза колхицина – 1,2 – 1,8 мг, длительность лечения – от 3 месяцев до 7 лет. У всех детей отмечены высокая СОЭ ($47,6 \pm 4,65$ мм/час), наличие СРП (75%), гиперхолестеринемия ($7,5 \pm 0,6$ ммоль/л), гипопроteinемия ($5,01 \pm 0,20$ г/л), гипоальбуминемия ($39,9 \pm 9,17\%$), гипер α_2 - и γ -глобулинемия ($20,0 \pm 2,93\%$ и $22,2 \pm 2,4\%$ соответственно), гиперфибриногенемия ($709,9 \pm 71,7$ мг%), гепатоспленомегалия у 11 детей. Суточная протеинурия составляла $3,40 \pm 0,46$ г.

Клинико-лабораторная ремиссия получена у одного (53,8%) из 13 больных, которые принимали препарат непрерывно, длительно в адекватной дозе (1,8 мг).

У 3 на фоне терапии (1 – 2 года) получена частичная клинико-лабораторная ремиссия (23%); у 3 детей отсутствовал эффект (23%).

Лечение колхицином у детей в стадии ХПН проводилось у 5 детей в возрасте от 11 до 14 лет (3 мальчика, 2 девочки). У всех больных отмечена смешанная форма ПБ. Длительность амилоидоза от начала протеинурии до развития ХПН – от 5 до 14 лет. Доза колхицина – 1,8 мг. Частота приступов составляла $2,16 \pm 0,34$ дней длительностью $1,41 \pm 0,08$ дня. У всех больных имела анемия ($Hb \pm 6,9$ г/л), ускорение СОЭ ($61,3 \pm 5,37$ мм/час), гипопроteinемия ($6,47 \pm 0,28$ г/л), гипоальбуминемия ($44,6 \pm 7,12\%$), гипер α_2 - и γ -глобулинемия ($15,7 \pm 1,35\%$ и $17,0 \pm 3,18\%$ соответственно), холестерин ($6,35 \pm 0,64$ ммоль/л), фибриноген ($520,8 \pm 75,1$ мг%). Суточная протеинурия составляла $3,57 \pm 0,49$ г/сут. У 2 детей отмечен отечный синдром.

У детей с ХПН лечение колхицином в течение 6 месяцев привело к улучшению самочувствия, гематологических показателей, ликвидации отдельных признаков (исчезли отеки, снижение холестерина, протеинурии и отмечена тенденция улучшения функции почек).

При наблюдении за детьми (190), больными ПБ с нефропатией, нами установлены следующие положения в отношении лечения ПБ: 1) доказан

лучший эффект колхицина по сравнению с НПВП и другими препаратами; 2) При использовании терапевтических доз колхицина, равных 1,2 – 1,8 мг/день, эффективность проводимой терапии зависит от стадии нефропатии, при своевременном лечении транзиторной протеинурической и протеинурической стадии амилоидоза процент клинико-лабораторной ремиссии больше, чем при нефротической или уремической стадии; 3) эффективность терапии определяется непрерывностью и длительностью применения колхицина.

Таким образом, лечение колхицином у больных с транзиторной протеинурией более эффективно (92,5%), чем НПВП (21,4%). Высокий процент эффективности терапии, очевидно, связан с ранним применением колхицина. При сочетании колхицина с АКГ и ААГ почти одинаково часто выявлялась полная клинико-лабораторная ремиссия (93,7% и 92,5% соответственно), чем при изолированном его применении. При этой терапии отсутствие эффекта не наблюдалось (0% против 7,4%).

У больных в протеинурической стадии амилоидоза при сочетанном применении колхицина с АКГ и ААГ полная клинико-лабораторная ремиссия отмечена у 80% больных, а отсутствие эффекта у одного ребенка, очевидно, связано с нерегулярным применением и поздним началом лечения (на 3-й год от начала нефропатии). При изолированном применении колхицина полная клинико-лабораторная ремиссия несколько ниже (69,2%), чем при сочетанной терапии.

У больных в нефротической стадии амилоидоза почек по сравнению с периодом нефропатии с транзиторной протеинурией и протеинурической стадией амилоидоза почек проводимая терапия оказалась менее эффективной. Полная клинико-лабораторная ремиссия получена только у 20% больных, частичная ремиссия – в 33,3% случаев, эффект отсутствовал в 46,6%, что, очевидно, связано с воздействием некоторых факторов: 1) позднее начало терапии в нефротической стадии амилоидоза почек и длительность амилоидоза, превышающая 2,5 – 3 года; 2) нерегулярное и недлительное применение колхицина.

При сочетанном применении (колхицин+АКГ+ААГ) полная клинико-лабораторная ремиссия выявляется сравнительно чаще (53,8%, $p < 0,05$), чем при изолированном его применении, частичная ремиссия отмечена у 3 (20%) и отсутствие эффекта у 7 (46,6 %). У 4 больных в уремической стадии амилоидоза колхицин применялся регулярно кратковременно, тем не менее, у всех больных отмечалось улучшение самочувствия, тенденция к улучшению азотовыделительной функции почек, снижение мочевины, креатинина.

Таким образом, введение в клиническую практику колхицина в течение атак ПБ и амилоидоза почек существенно изменяло течение нефропатии. Применение препарата в суточной дозе 1,2 – 1,8 мг не только избавляет многих детей от тяжелых рецидивирующих атак ПБ, но и влияет

на течение амилоидоза независимо от его стадии. Лучшие результаты отмечаются у больных с транзиторной протеинурией в протеинурической стадии амилоидоза, реже при развитии нефротической стадии и при уремии.

Динамическое клинико-лабораторное наблюдение у больных с амилоидной нефропатией и при определении общей выживаемости больных ПБ нами подтверждено мнением ряда авторов о высокой эффективности колхицина при амилоидной нефропатии, связанной с ПБ. Применение колхицина в стадии транзиторной протеинурии привело к ремиссии ПБ и удлинению выживаемости до 5 – 10 лет. Применение колхицина в протеинурической и нефротической стадиях нефропатии способствовало увеличению выживаемости больных: при протеинурической стадии 5 – 10-летняя выживаемость достигла 72%; при нефротической стадии амилоидоза почек 5-летняя выживаемость составляет 65%.

Поступила 20.07.17

**Կոլխիցինի օգտագործման արդյունավետությունը և
ապրելիության երկարացումը ամիլոիդային նեֆրոպաթիայով
տառապող երեխաների մոտ պարբերական
հիվանդության ժամանակ**

**Բ.Ե. Կիրակոսյան, Հ.Բ. Կիրակոսյան, Վ.Հ. Հովհաննիսյան,
Ա.Խ. Միմոնյան**

Պարբերական հիվանդության ժամանակ ամիլոիդային նեֆրոպաթիայով տառապող երեխաների մոտ կոլխիցինով բուժման արդյունավետությունը կախված է ամիլոիդային նեֆրոպաթիայի շրջանից:

Կոլխիցինային թերապիան ավելի արդյունավետ է տրանզիտոր և պրոտեինուրիկ շրջաններում (կլինիկալաբորատոր ռեմիսիա նկատվում է 92,5% և 69,2%-ում համապատասխանաբար) նեֆրոտիկ շրջանի համեմատ (20% դեպքեր): Կոլխիցինով բուժման արդյունավետությունը զգալի բարձրանում է հակամակարդիչների և հակաագրեգանտների հետ զուգակցման ժամանակ: Պրոտեինուրիկ շրջանում լրիվ կլինիկալաբորատոր ռեմիսիան նկատվում է 80%-ում, ավելի ցածր նեֆրոտիկ շրջանում՝ 20%, արդյունավետությունը բացակայում է 20 և 46,6% դեպքերում: Բնականաբար, վերոհիշյալ շրջաններում հիվանդների ապրելիությունը 5-10 տարով երկարել է, կազմելով 72 և 65% համապատասխանաբար:

Efficiency of colchicin therapy and survival rate of children with renal amyloidosis in periodic disease

**B.Ye. Kirakossyan, H.B. Kirakossyan, V.H. Hovhanissyan,
A.Kh. Simonyan**

There were investigated 190 children with renal amyloidosis in different stages undergoing colchicine therapy for evaluation of its efficiency. It was demonstrated that the treatment efficiency depends on the stage of the disease and the terms of colchicine application. Colchicine therapy proved to be most effective in case of transitory and proteinuric stages (complete clinical-laboratory remission was stated in 92,5% and 69,2% of cases respectively) in comparison to the nephropathic stage (20%).

The efficiency of the treatment significantly increased in case of its combined use with anticoagulants and antiplatelet agents. In patients with proteinuric stage of the disease the complete remission was achieved in 80% of cases.

Thus, in children in proteinuric and nephropathic stages of the disease the 5-10 years' survival rate reached 72% and 65% respectively.

Литература

1. *Васильева Н.А.* Прогноз и выживаемость периодической болезни с амилоидозом и без амилоидоза. Автореф. дис... канд. мед. наук. 1989.
2. *Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Васильева Н.А.* Сравнительная характеристика течения периодической болезни без амилоидоза и с амилоидозом (анализ 437 наблюдений). Тер. архив, 1987, 8, с. 63 - 69.
3. *Киракосян Б.Е.* Клинико-иммуноморфологические проявления поражений почек и состояние гемостаза у детей с ПБ. Автореф. дис... док. мед. наук. М., 1992.
4. *Киракосян Б.Е., Наумова В.И., Потапова И.Н. и др.* Морфологические изменения и состояние фибринолитической активности почечной ткани у детей, страдающих ПБ с нефропатией. Мед. наука Армении НАН РА, 1998, 3 - 4, с. 90-94.
5. *Кочубей Л.Н.* Периодическая болезнь: особенности течения, некоторые вопросы патогенеза и современные подходы к лечению. Дис... док. мед. наук. М., 1989.
6. *Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В. и др.* Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом. Тер. архив, 1993, 6, с. 48 - 54.
7. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А.* Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист, 2006, 4, с. 35 - 42.
8. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А.* Лечение амилоидоза. Врач, 2007, 6.
9. *Сергеева Т.В.* Состояние некоторых канальцевых функций почек при гломерулонефрите и пиелонефрите у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук М., 1970.
10. *Цыкин Д.Б., Шулуто Б.И., Зусь Б.А.* Морфогенез и течение амилоидоза. Тер. архив, 1985, 6, с. 53 - 56.
11. *Шишкин А.Н.* Клинико-морфологические сопоставления и прогноз при вторичном (АА) амилоидозе. Нефрология, 2001 т. V, 5, с. 74 - 77.
12. *Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Варясник Т.Н.* Ранняя диагностика и прогноз у больных амилоидозом почек. Нефрология, 1998, т. II, 2, с. 53 - 58.

13. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е., Козлов В.В. Прогностические критерии и выживаемость у больных с вторичным амилоидозом. Нефрология, 2000, т IV, 4, с. 15 - 21.
14. Aprile C., Marinone G., Saponaro R. et al. Cardiac and pleuropulmonary AL amyloid imaging with technetium-99m labelled aprotinin. Eur.J.Nucl.Med., 1995, vol. 22, p. 1339 - 1401.
15. Bohle A., Wehrmann M., Eissele R. et al. The longterm prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. Path.Res. Pract., 1993, vol. 189, p. 316 - 331.
16. Cutler S.J., Ederer F. Maximum utilisation of the life table in analyzing. J.Chron. Dis., 1958, vol. 30, 5, p. 239 - 247.
17. Livneh A. , Langovitz P., Zenner D. et al. Diagnostic and treatment concerns in FMF. Bailleiere`s Best Pract. Rer Cl-n Rheumatol., 2000, 14, p. 477-498.
18. Livneh A., Langevitz P., Shinar Y. MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis. FMF Amyloid, 1999, 9, p.1-6.
19. Livneh A., langevitz P., Zenner D et al. Criteria for the diagnose of FMF. Arthritis Rheum., 1997, 40, p. 1879-1885.
20. Tan S.Y., Pepys M.B., Hawkins P.N. Treatment of amyloidosis. Am. J. Kidney Dis., 1995, vol. 26, 2(Aug.), p. 267 - 285.

УДК 613.6

Индикаторные показатели состояния здоровья работников обогатительной фабрики Каджаранского медно-молибденового комбината

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

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

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

Известно, что важнейшее место в формировании здоровья человека принадлежит условиям труда. Литературные данные [2,9,10, 15, 24], а также результаты исследований, проведенных ранее сотрудниками нашего института [1, 3-6, 8, 17], показали, что условия труда работников основных профессий предприятий горнодобывающей промышленности характеризуются влиянием пыли, токсических газов, неблагоприятного микроклимата, вибрации, шума, тяжести труда.

В настоящей работе представлены результаты физиолого-гигиенических исследований, проведенных непосредственно на обогатительной фабрике Каджаранского ММК с целью оценки индикаторных показателей состояния здоровья работников (ТС, БВ), уровня функциональных резервов организма (АП) и дальнейшей разработки оздоровительных и профилактических мероприятий для сохранения, укрепления здоровья работников различных возрастных групп.

Материал и методы

Исследования проведены в теплый период года (август-сентябрь) в I половине рабочего дня. Было обследовано 40 рабочих основных профессий фабрики КММК: флотаторщики, реагентщики, сушильщики, слесари и электрики. Рабочие были подразделены на 3 возрастные группы: I группа в возрасте 24-37 лет (стаж работы 4-14 лет), II группа – 41- 50 лет (14-25 лет), III группа – 55-65 лет (15-35 лет), слесари и электрики этой группы имеют большой стаж работы (25-43 года). Имелась также одна

группа работниц основных профессий –флотаторщицы и сушильщицы в возрасте 30-45 лет со стажем работы 3-10 лет и 3 женщины из администрации фабрики в возрасте 58-65 лет со стажем работы 23-46 лет.

Для оценки уровня функциональных резервов организма работников был рассчитан адаптационный потенциал системы кровообращения (АП) по уравнению множественной регрессии по Баевскому Р.М. [7, 11], для чего были определены: частота пульса в 1 мин, систолическое и диастолическое артериальное давление в мм рт. ст., возраст в годах, масса тела в кг, рост в см. АП рассматривается как результирующая взаимодействия человека с окружающей средой. Общий АП оценивается по специальной шкале: удовлетворительная адаптация – 2,1 балла и ниже; напряжение механизмов адаптации – 2,11 – 3,2 балла; неудовлетворительная адаптация 3,21 – 4,30 балла; срыв механизмов адаптации – 4,31 балла и выше.

Биологический возраст и темп старения работников определены по методике Института геронтологии РАМН по сокращенному варианту (БВ-3), приемлемому при проведении научно-исследовательских работ в условиях производства. Анкета для субъективной оценки состояния здоровья была несколько модифицирована нами с учетом ее применения в РА [21, 23].

Субъективные теплоощущения работников оценивались по семи-балльной шкале, согласно МУК “Оценка теплового состояния человека с целью обоснования гигиенических требований к микроклимату рабочих мест и мерам профилактики”: холодно – 1 балл, прохладно – 2, слегка прохладно – 3, комфортно – 4, слегка тепло – 5, тепло – 6, жарко – 7 баллов [16].

Применялся метод специального опроса, предусматривающий балльную оценку величины усталости самими работниками: отсутствие усталости – 0 баллов, легкая усталость – 1, средняя – 2, сильная – 3, очень сильная усталость – 4 балла [14, 18]. Результаты исследований подвергнуты статистической обработке.

Результаты и обсуждение

Замеры микроклиматических параметров наружного воздуха г.Каджарана, расположенного в Сюнике и находящегося на высоте 1750 – 1800 м над уровнем моря [19], в теплый период года (конец августа – начало сентября 2016г.) показали, что в динамике дня T_v^0 С колебалась в среднем от $20,4 \pm 1,23^0$ С (при относительной влажности ϕ – $71,1 \pm 1,59\%$ и скорости движения воздуха V – $1,05 \pm 0,08$ м/с утром в 10 час) до T_v^0 С – $21,9 \pm 1,4^0$ С (при ϕ – $59,6 \pm 4,43 \%$ и V – $1,15 \pm 0,08$ м/с в 16 час), т.е. микроклиматические параметры наружного воздуха г. Каджарана в этот период года характеризовались относительным постоянством показателей в динамике дня.

Таблица 1

Темп старения, биологический возраст и адаптационный потенциал системы кровообращения работников обогатительной фабрики Каджаранского ММК

Возрастные группы работников	КВ, лет	БВ, лет	ДБВ, лет	Темп старения, лет	Адаптационный потенциал, баллы
I группа мужчины 24-37 лет	$30,5 \pm 1,05$	$47,4 \pm 1,0$	$37,9 \pm 0,84$	$9,4 \pm 1,12$	$2,64 \pm 0,07$
женщины 30 – 45 лет	$39,3 \pm 1,99$	$40,0 \pm 7,95$	$40,0 \pm 3,75$	$-0,15 \pm 0,2$	$2,72 \pm 0,41$
II группа мужчины 41-50 лет	$45,5 \pm 1,59$	$52,9 \pm 1,73$	$46,8 \pm 1,0$	$6,08 \pm 1,5$	$2,89 \pm 0,08$
III группа мужчины 55-65 лет	$59,7 \pm 1,51$	$53,3 \pm 1,42$	$56,0 \pm 0,95$	$-2,76 \pm 0,13$	$3,35 \pm 0,09$

Наши исследования показали, что у всех молодых работников I возрастной группы, средний возраст которых составлял $30,5 \pm 1,05$ лет, БВ был выше КВ в среднем на 16,9 лет и выше ДБВ на 9,5 лет. У этих работников индекс постарения был с положительным знаком и равен $+9,4 \pm 1,2$ лет, что указывает на ускоренный темп старения у последних (табл. 1). Судя по результатам физиологических показателей, используемых для определения ТС и БВ, ускоренный темп старения у молодых работников обогатительной фабрики обусловлен относительно повышенным артериальным давлением в среднем $110 \pm 2,44 / 69,2 \pm 1,62$ мм рт.ст. и высокой массой тела – $72,5 \pm 3,9$ кг. Работники этой возрастной группы в первой половине рабочего дня оценивают свои теплоощущения как “тепло” и “жарко”, составляя в среднем $6,0 \pm 0,08$ баллов, что соответствовало оценке “тепло”. Можно сказать, что уже в первой половине дня эти рабочие, судя по их теплоощущениям, подвергаются воздействию нагревающего микроклимата на рабочих местах. Свою усталость рабочие оценивают в основном как “легкая” и “средняя”, составляя в среднем $1,42 \pm 0,08$ баллов. Стаж работы у молодых работников колеблется от 5 до 10 лет.

Адаптационный потенциал системы кровообращения, который оценивает уровень функциональных резервов организма, у работников в возрасте 24-37 лет равен в среднем $2,64 \pm 0,07$ баллам, что, согласно шкале Баевского, свидетельствует о напряжении механизмов адаптации у этих работников к условиям производства. Случаев удовлетворительной адаптации, характеризующейся сохранением устойчивого функционирования физиологических систем организма работников этой возрастной группы, не было отмечено. Итак, наши исследования показали, что молодые

работники основных профессий обогатительной фабрики КММК характеризуются ускоренным темпом старения, превышением БВ над КВ и ДБВ, напряжением механизмов адаптации к условиям производства.

У обследуемых работников II возрастной группы, средний возраст которых составлял $45,5 \pm 1,59$ лет, БВ выше как КВ на 7,4 лет, так и ДБВ на 6,1 лет. ТС у этих работников, так же как и у рабочих I возрастной группы, ускоренный и равен $+ 6,08 \pm 1,5$ лет. Ускоренный темп старения наблюдается за счет сочетания относительно повышенного АД (выше 100/70 мм рт. ст.) с низкой самооценкой здоровья.

Адаптационный потенциал системы кровообращения у рабочих II возрастной группы (41-50 лет) равен в среднем $2,89 \pm 0,08$ баллам, что, согласно оценке адаптационного процесса, соответствует напряжению механизмов адаптации к условиям труда.

Можно констатировать, что у рабочих основных профессий I и II возрастной групп обогатительной фабрики КММК регистрируются ускоренный темп старения, превышение БВ над КВ и ДБВ, а также имеет место напряжение механизмов адаптации к условиям окружающей среды, что позволяет отнести молодых рабочих к группам повышенного риска, по отношению к которым необходимо проводить оздоровительные и профилактические мероприятия для сохранения и укрепления здоровья, замедления темпа старения и повышения адаптационно-приспособительных возможностей организма.

Как видно из табл. 1, средний возраст работников основных профессий III возрастной группы составляет $59,7 \pm 1,51$ лет. БВ в среднем равен $53,3 \pm 1,42$ лет, что ниже как КВ, так и ДБВ. Индекс постарения с отрицательным знаком и равен в среднем $- 2,76 \pm 0,13$ лет, что свидетельствует о замедленном темпе старения у пожилых рабочих комбината. Исследования показали, что более замедленный ТС наблюдается у тех рабочих, у которых АД не превышает физиологическую норму – 120/80 мм рт. ст., масса тела не превышает 70 – 72 кг и не отмечается низкая самооценка здоровья. Желательно, чтобы возраст пожилых рабочих основных профессий фабрики КММК не превышал 55-56 лет.

В I половине рабочего дня свои теплоощущения пожилые рабочие оценивают как “тепло” и “жарко”, согласно существующей классификации [16], а усталость – как “средняя”.

Несмотря на замедленный ТС у пожилых рабочих обогатительной фабрики КММК АП системы кровообращения в среднем составляет $3,35 \pm 0,09$ баллов. Это соответствует стадии неудовлетворительного уровня адаптационных возможностей организма к условиям окружающей среды (табл. 2). Наблюдаемая картина свидетельствует о дезадаптации рабочих III возрастной группы, которые не могут быть отнесены к категории здоровых, т.е они не обладают высокой приспособляемостью (адаптив-

ностью), которая бы позволила с минимальными для организма затратами адаптироваться к производственным условиям [13].

Таблица 2
Распределение работников по уровню адаптации с учетом возраста

Адаптационный уровень, баллы	I возрастная группа		II возрастная группа	III возрастная группа
	мужчины 24-37 лет	женщины 30-45 лет	мужчины 41-50 лет	мужчины 55-65 лет
Удовлетворительная адаптация	ни у кого не регистрируется			
Напряжение адаптационного процесса	регистрируется			—
Неудовлетворительная адаптация	—	—	—	регистрируется
Срыв адаптации	не отмечен ни у кого			

У работниц основных профессий (флотаторщицы, сушильщицы) в возрасте 30-45 лет БВ в среднем равен как КВ, так и ДБВ. Индекс старения с отрицательным знаком и равен -0,15 лет, что указывает на незначительно замедленный ТС. Необходимо отметить, что у тех работниц, у которых АД превышало физиологическую норму, в среднем составляя 120/65 мм рт. ст., масса тела была высокой (75-88кг) и имела место низкая самооценка здоровья, наблюдался ускоренный ТС, чем и обусловлены средние показатели ТС у всей группы (-0,15 лет). Тогда как изучение ТС и БВ у работающих женщин этого возраста на предприятиях пищевой и машиностроительной промышленности г. Еревана и г. Ванадзора показало, что на протяжении всей трудовой деятельности у них отмечается равномерно замедленный ТС, составляя соответственно $(-2,87 \pm 0,1 \text{ лет})$ и $(-8,2 \pm 0,5 \text{ лет})$ [20,21].

Свои теплоощущения молодые работницы фабрики КММК оценивают в основном как “жарко”, что указывает на наличие нагревающего микроклимата на рабочих местах в период проведенных исследований.

Изучение АП системы кровообращения у работниц в возрасте 30-45 лет указывает на напряжение механизмов адаптации к условиям производства, составляя в I половине рабочего дня $2,72 \pm 0,41$ балла. Можно сказать, что в обеих популяционных группах (рабочие и работницы) этого возраста имеет место напряжение механизмов адаптации (приспособляемости) к условиям окружающей среды и не отмечено случаев удовлетворительной адаптации (табл. 2). Считаем, что в системе профилактических мероприятий для обеих популяционных групп молодых работников должны быть предусмотрены меры первичной профилактики,

а именно повышение адаптационных возможностей организма с помощью сезонной витаминизации, в цехах должна быть предусмотрена комната отдыха с оптимальным микроклиматом и психофизиологической нагрузкой [21].

У трех административных работниц обогатительной фабрики в возрасте 58-65 лет ТС замедленный и составляет – 7,6лет. БВ ниже как КВ, так и ДБВ. Так же, как и у пожилых рабочих, АП системы кровообращения у женщин этого возраста равен $3,52 \pm 0,21$ баллам, что указывает на неудовлетворительную адаптацию к условиям окружающей среды.

Считаем, что для старших возрастных групп рабочих (55 - 65 лет) и для работниц этого возраста главными направлениями профилактических мероприятий с целью повышения уровня здоровья, продления активной и профессиональной жизни является разработка эффективных средств профилактики возрастной патологии и терапии: регулярные медицинские осмотры, лечение и оздоровление в условиях санатория-профилактория, т.е. эти группы работников нуждаются в повышенном внимании со стороны служб здравоохранения.

Как следует из результатов наших исследований, показатели адаптационного потенциала системы кровообращения, наряду с оценкой биологического возраста и темпа старения, могут служить информационными критериями донозологической диагностики функционального состояния организма работников и могут быть основанием для разработки оздоровительных и профилактических мероприятий применительно к разным возрастным группам.

Поступила 05.06.17

**Քաջարանի պոնձամուխրդենային կոմբինատի հարստացուցիչ
ֆարրիկայի աշխատողների առողջական վիճակի
ինդիկատորային ցուցանիշները**

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

Ուսումնասիրվել է ֆարրիկայի աշխատողների արյան շրջանառության համակարգի ադապտացիոն ներուժը, կենսաբանական տարիքը և ծերացման տեմպը: Հիմնական մասնագիտական I և II տարիքային խմբերի (համապատասխանաբար 24-37 և 41-50 տարեկան) բանվորների շրջանում հայտնաբերվել է ծերացման տեմպի արագացում, ինչպես նաև կենսաբանական տարիքի գերազանցում օրացույցային և կենսաբանական պատշաճ տարիքի նկատմամբ: Բանվորների նշված երկու խմբերում և 30-40 տարեկան բանվորուհիների շրջանում մատնանշվել է աշխատանքային պայմանների նկատմամբ ադապտա-

ցիոն մեխանիզմների լարվածություն, ինչը թույլ է տալիս հետազոտված աշխատողներին դասել բարձր ռիսկային խմբի շարքին: Թեև աշխատողների տարիքային III խմբում (55-65 տարեկան) ծերացման տեմպը դանդաղ է ընթացել, սակայն արտաքին միջավայրի պայմանների նկատմամբ արձանանագրվել է նրանց օրգանիզմի ադապտացիոն հնարավորությունների անբավարար մակարդակ: Աշխատողների առողջությունը պահպանելու և ամրապնդելու, ակտիվ և մասնագիտական կյանքը երկարացնելու համար մեր կողմից ստացված արդյունքները հիմք են տալիս ամեն մի խմբի համար մշակելու յուրահատուկ առողջացուցիչ և կանխարգելիչ միջոցառումներ:

Indicators of the health state of workers of the Enrichment Plant of Kadjaran Copper-Molibdenum Combine

**M.S. Barkhudaryan, M.A. Mkrtchyan, R.D. Hovanessyan,
P.P. Mouradyan, G.T. Sarkissyan, V.Yu. Kogan**

The adaptive potential of the circulatory system, the rate of aging and biological age were studied in workers. In the workers of the major professions of the I and II age groups (24-37 years and 41-50 years) there were registered accelerated rates of aging and excess of the biological age over the calendar and due biological ages. In both population groups (men workers aged 24-37; women workers aged 30-45 years) we found out a tension of mechanisms of adaptation to the working conditions, which allows regarding them as high risk groups. Despite the slow rate of aging in workers of the third age group (55-65 years), there was observed an unsatisfactory level of the adaptive capacities of the organism to the environment.

The results of our study testify to the necessity of taking definite measures to protect and promote the health, slow down the rate of aging of young workers and to improve their adaptive capabilities and life extension, as well as to prolong active and professional life of elderly and old workers.

Литература

1. *Авагян В.Ж., Коган В.Ю., Галстян Л.С.* Характеристика заболеваемости терапевтического профиля у работников Зангезурского горно-металлургического комбината по классу болезней и специальности. "Медицинский вестник Эребуни". Ереван, 2012, 4, с 50-55.
2. *Алтынбеков Б.Е., Борисенкова Р.В. и др.* Гигиена труда в горнорудной промышленности. Руководство по гигиене труда. М., 1987, т. 2, с. 3-37.
3. *Арутюнян Л.Г., Бархударян М.С.* Влияние высокой температуры на некоторые физиологические функции у рабочих основных профессий Агарацкого карьера. Мат. I Всесоюз. конф. "Физиология экстремальных состояний и индивидуальная защита человека". М., 1982, с. 39-40.

4. *Арутюнян Л.Г., Бархударян М.С.* Тепловое состояние организма рабочих, занятых в горнодобывающей промышленности Армении. Мат. VIII Всесоюз. конф. по экологической физиологии. Ашхабад, 1989, с 30.
5. *Бабаян Э.А.* Основные вопросы гигиены труда на фабриках флотационного обогащения медно-молибденовых руд. Автореф. канд. дис. М., 1966.
6. *Бабаян Э.А., Ованесян Р.Д., Агемян Ф.Г.* Гигиена труда на новых производствах завода чистого железа. Мед. наука Армении НАН РА, 2007, т. XLVII, 3, с. 80-87.
7. *Баевский Р.М., Берсенева А.П.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М., 1997.
8. *Бархударян М.С., Арутюнян Л.Г., Оганян Р.О.* Функциональное состояние организма водителей большегрузных самосвалов при сочетанном воздействии высокой температуры и молибденосодержащей пыли. Мат. Всесоюз. научн. конф. "Проблемы мониторинга за здоровьем населения промышленных городов", часть I, Ангарск, 1989.
9. *Борисенкова Р.В.* Гигиенические условия труда и состояние здоровья работающих на объектах, "Сибтехспецмонтаж". Медицина труда и промэкология, М., 1998, 2, с. 32-35.
10. *Борисенкова Р.В., Махотин Г.И.* Труд и здоровье горнорабочих. М., 2001.
11. *Боченкова Е.В., Николаева А.А., Шевцова И.Ф.* Биомаркеры функционального состояния. Мат. 10 Всерос. конф. по физиологии труда. М., 2001, с 46-47.
12. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. Сан НигП, 22,454.89 М и СНРА IV- 12.02.01. 00.
13. *Гладько В.В., Масюкова С.А.* Оценка состояния здоровья и адаптационных возможностей военнослужащих. Военно-медицинский журнал, М., 2010, т. CCCXXXI, 3, с 20-24.
14. *Медведев В.И.* Физиологические принципы разработки режимов труда и отдыха. Л., 1984.
15. *Намазбаева З.М., Дюсембаева Н.К. и др.* Факторы риска в нарушении репродуктивной функции организма в условиях Балхашского горно-металлургического комбината. Гигиена и санитария, М., 2010, 1, с. 51-54.
16. Оценка теплового состояния человека с целью обоснования гигиенических требований к микроклимату рабочих мест и мерам профилактики охлаждения и перегревания. М., МУК 4.3.1895 – 04г.
17. *Петросян Л.Г., Арутюнян Л.Г., Бархударян М.С.* Особенности приспособительных реакций организма работающих при сочетанном воздействии пыли, охлаждающего микроклимата и пониженного атмосферного давления. Мат. Пленума Всес. и Арм. обществ токсикологов. Ереван, 1989, с. 158-159.
18. *Петухов Б.М.* Физиология человека. М., 1984, т. 10, 1, с 78-81.
19. *Сагателян А.К., Геворкян В.Ш., Аревшатян С.Г.* Эколого-геохимическая оценка состояния окружающей среды г. Каджарана. Ереван, 2008.
20. *Саркисян Г.Т.* Условия труда и темп старения работающего населения Армении с учетом региональных, возрастных и половых различий. Вестник МАНЭБ. СПб., 2006, т. 11, 8, вып. 2, с. 153-156.
21. *Саркисян Г.Т.* Материалы к оценке влияния ряда производственных факторов на биологический возраст, работоспособность и темп старения работников некоторых промышленных предприятий Армении. Автореф. канд. дис. Ереван, 2009.
22. *Сулейманов Р.А., Аллаярова Г.Р. и др.* Организация системы социально-гигиенического мониторинга на территориях с развитой горнорудной промышленностью Республики Башкортостан. Гигиена и санитария, М., 2008, 1, с. 84-87.
23. *Чеботарев Д.Ф., Войтенко В.П.* В кн.: Геронтология и гериатрия. Методика определения биологического возраста человека. Киев, 1984, с. 133-137.
24. *Чеботарев А.Г., Прохоров В.А. и др.* Условия труда на предприятиях горно-металлургического комбината. Мат. IX Всерос. конгресса. "Профессия и здоровье". М., 2010, с. 550-552.

УДК 504.054

Влияние загрязненности почвы на здоровье человека. Определение степени загрязненности почвы в Республике Армения

Ю.Р. Ишханян, А.В. Сантросян, Н.А. Андреасян

*Национальное бюро экспертиз НАН РА
0004, Ереван, пр.Адмирала Исакова, 24*

Ключевые слова: экология, здоровье человека, мониторинг

В настоящее время значительная часть болезней человека связана с ухудшением экологической обстановки в нашей среде обитания: загрязнением атмосферы, воды и почвы, недоброкачественными продуктами питания.

Здоровье населения республики с каждым годом ухудшается. Экологическая проблема выдвигается на первый план прежде всего в связи с угрозой физическому и психическому развитию и даже выживанию. Говоря о влиянии окружающей среды на здоровье человека, следует иметь в виду, что экологической проблемы в чистом виде не существует. Она всегда прямо или косвенно связана с политикой, экономикой, новыми технологиями. Все факторы, влияющие на экологическую проблему, взаимодействуют между собой, усиливая или ослабляя ее остроту.

Хозяйственная деятельность человека все чаще становится основным источником загрязнения биосферы. В природную среду во все больших количествах попадают газообразные, жидкие и твердые отходы производства. Различные химические вещества, находящиеся в отходах, попадая в почву, воздух или воду, переходят по экологическим звеньям из одной цепи в другую и в конце концов оказываются в организме человека.

Вещества, загрязняющие природную среду, очень разнообразны. В зависимости от своей природы, концентрации, времени действия на организм человека они могут вызвать различные неблагоприятные последствия. Кратковременное воздействие небольших концентраций таких веществ может вызвать головокружение, тошноту, першение в горле, кашель. Попадание в организм человека больших концентраций токсических веществ может привести к потере сознания, острому отравлению и даже смерти. Реакции организма на загрязнения зависят от индивидуальных особенностей: возраста, пола, состояния здоровья. Как правило, более уязвимы дети, пожилые и престарелые, больные люди.

При систематическом или периодическом поступлении в организм сравнительно небольших количеств токсичных веществ происходит хроническое отравление. Признаками хронического отравления являются нарушение нормального поведения, привычек, а также нейропсихического отклонения: быстрое утомление или чувство постоянной усталости, сонливость или, наоборот, бессонница, апатия, ослабление внимания, рассеянность, забывчивость, сильные колебания настроения, а также аллергические заболевания. При хроническом отравлении одни и те же вещества у разных людей могут вызывать различные поражения почек, кроветворных органов, нервной системы, печени и злокачественные новообразования в организме [4].

Главный фундамент жизни – почва

Охрана почв от человека является одной из важнейших задач, так как любые вредные соединения, находящиеся в почве, рано или поздно попадают в организм человека. Загрязнения почвы трудно классифицируются, в разных источниках их деление даётся по-разному.

Результаты гигиенических исследований загрязненных почв позволяют оценивать степень опасности загрязнения вредными веществами по уровню их возможного воздействия на системы «почва – растение», «почва – микроорганизмы, биологическая активность», «почва – грунтовые воды», «почва – атмосферный воздух» и опосредованно – на здоровье человека. С гигиенической позиции опасность загрязнения почвы определяется уровнем возможного ее отрицательного влияния на контактирующие среды, пищевые продукты и непосредственно на человека, а также на биологическую активность почвы и процессы ее самоочищения. И именно ПДК (предельно допустимая концентрация) химических веществ в почве является основным критерием гигиенической оценки опасности загрязнения почв вредными веществами.

ПДК представляет собой комплексный показатель безвредного для человека содержания химических веществ в почве, так как используемые при их научном обосновании критерии отражают все возможные пути опосредованного воздействия загрязнителя на контактирующие среды, биологическую активность почвы и процессы ее самоочищения. При этом каждый из путей воздействия оценивается количественно с обоснованием допустимого уровня содержания веществ по каждому показателю вредности. Наименьшее из обоснованных уровней содержания является лимитирующим и принимается за ПДК вещества, так как отражает наиболее уязвимый путь воздействия данного токсиканта. Надо учесть, что человек, как и другие виды живых организмов, способен адаптироваться, то есть приспособливаться к условиям окружающей среды. Адаптацию человека к новым природным и производственным условиям можно охарактеризовать как совокупность социально-биологических свойств и особенностей,

необходимых для устойчивого существования организма в конкретной экологической среде [2].

Допустимая концентрация веществ в почвенном слое (ПДК) устанавливается с учетом их фоновой концентрации, стойкости и токсичности.

ПДК – это концентрация химического вещества в слое почвы, которая не должна оказывать прямого или косвенного отрицательного влияния на соприкасающиеся с почвой среды, здоровье человека и на самоочищающуюся способность почвы.

Таким образом, ПДК загрязняющих веществ в почвах определяется не только их химической природой и токсичностью, но и особенностями самой почвы [4,5].

На территории Республики Армения предельно допустимые концентрации химических веществ установлены 25 января 2010 года приказом министра здравоохранения республики № 01-Ն [1].

По инициативе «Center for Responsible Mining» Американского университета Армении произведены исследования почв на территории детских садов и школ г. Алаверди (Лорийский марз), г. Капан, с. Сюник и с. Ачанан (Сюникский марз), г. Арарат (Араратский марз), а также получены данные по фоновым концентрациям этих территорий [6].

Согласно результатам анализа проб, взятых с территорий 5 детских садов и 4 школ г. Алаверди, наличие тяжелых металлов в среднем превышает установленные предельно допустимые нормы, в частности:

мышьяк (As) – 8.35-56.53мг/кг, превышение в 12.2 раза; свинец (Pb) – 9.74-52.76мг/кг, превышение в 1.7 раза; медь (Cu) – 35.2-897.7мг/кг, превышение в 123.9 раза.

С целью определения фоновой концентрации тяжелых металлов на исследуемой территории проведены анализы десяти проб почвы:

мышьяк (As) – 18.3мг/кг; свинец (Pb) – 146.3мг/кг; медь (Cu) – 227мг/кг.

Фоновая концентрация г. Арарат:

мышьяк (As) – 11.0мг/кг; свинец (Pb) – 35.5мг/кг; медь (Cu) – 32.1мг/кг.

Основные результаты анализа проб, взятых с территорий г. Капан, сел Сюник и Ачанан (Сюникский марз), приведены в табл.1.

В целях получения межлабораторных сравнительных анализов проведены общие исследования на наличие металлов в 9 пробоотборах. Исследования проведены в аккредитованных лабораториях Центра мониторинга воздействия на окружающую среду Министерства охраны природы РА и ООО «ЭкоАтом».

Таблица 1

Основные результаты анализа взятых проб

Наименование элементов		Мышьяк (As)	Кадмий (Cd)	Медь (Cu)	Свинец (Pb)
Пред. допустим. концентр.		2мг/кг	-	3мг/кг	32мг/кг
Школы, детсады	колич. проб	среднегеометрич., мг/кг			
г. Капан					
Детсады (10)	41	12.7-35.38	0.14-0.98	190.56- 828.02	13.43- 45.51
Школы (9)	45	13.36- 39.65	0.16-0.57	87.71- 584.08	10.4-50.69
с. Сюник					
Детсад	5	50.82	0.74	339.47	22.71
Школа	5	24.29	0.2	869.95	19.33
с. Ачанан					
Школа	3	15.94	0.65	735.61	20.30
Фоновая концентрация	9	16.7	0.31	103.8	21.0

Таблица 2

Результаты межлабораторных сравнительных анализов

Лаборатории	Количество проб	Результаты измерения, мг/кг							
		мышьяк	хром	медь	кобальт	свинец	молибден	никель	цинк
ЦМВОС	5	5.57-19.32	32.26- 147.2	40.25- 180.23	16.47-36.47	6.44-22.4	0.62-7.1	22.71- 58.3	87.46- 229.05
“Эко Атом”	4	8.34-15.81	47.45- 92.31	56.73- 670.07	18.14-24.72	9.25-47.39	1.87-6.01	36.88- 50.58	85.2- 2887.3
ПДК	—	2.0	6.0	3.0	5.0	32.0	—	4.0	23.0

Данные анализов почв территорий г. Капан и ближайших сёл приведены с целью определения степени загрязнения этих территорий.

Оценка неблагоприятных последствий загрязнения почв при их непосредственном воздействии на организм человека важна для случаев

геофагии у детей при их играх на загрязненных почвах. Такая оценка разработана по наиболее распространенному в населенных пунктах загрязняющему веществу – свинцу, содержание которого в почве, как правило, сопровождается увеличением содержания других элементов. При содержании свинца в почве игровых площадок на уровне 500 мг/кг и систематическом его нахождении можно ожидать изменений психоневрологического статуса детей [2].

Опасность загрязнения тем больше, чем больше фактические уровни содержания контролируемых веществ в почве (С) превышают ПДК, а значит есть опасность загрязнения почвы тем выше, чем больше значение коэффициента опасности (Ко) превышает 1, т.е.

$$K_o = C/PDK.$$

Исходя из этого, приходим к выводу, что опасность загрязнения территорий детских садов и школ г. Капана, сёл Сюник и Ачанан – высокая. Фактическое количество всех химических элементов в десятки раз превышает гигиенические нормы предельно допустимых концентраций.

Оценка уровня химического загрязнения почв как индикаторов неблагоприятного воздействия на здоровье населения проводится по показателям, разработанным при сопряженных геохимических и геогигиенических исследованиях окружающей среды городов. Такими показателями являются: коэффициент концентрации химического вещества (K_c), который определяется отношением его реального содержания в почве (С) к фоновому (C_{ϕ}) и суммарный показатель загрязнения (Z_c):

$$K_c = C/C_{\phi}.$$

Суммарный показатель загрязнения равен сумме коэффициентов концентраций химических элементов и выражен следующей формулой:

$$Z_c = \sum_{i=1}^n K_c - (n-1),$$

где n – число суммируемых элементов[3].

По результатам анализа почв г. Капан, наибольшая концентрация свинца обнаружена на территории школ №4 и №13 – соответственно 45.51 и 50.69. В почвах территорий указанных школ выявлены также:

- школа №13 – мышьяк – 16.3мг/кг, медь – 584.04мг/кг;
- школа №4 – мышьяк – 35.38мг/кг, медь – 828.02мг/кг.

Определим суммарный показатель степени загрязненности этих территорий:

Школа №4

$$Z_c = \sum_{i=1}^n K_c - (n-1) = C_{св} : C_{\phi} + C_{мш} : C_{\phi} + C_{мд} : C_{\phi} - 2 = 2.16 + 2.11 + 7.97 - 2 = 10.24. Z_c \ll 16.$$

Таблица 3

Ориентировочная оценочная шкала опасности загрязнения почв по суммарному показателю загрязнения (Z_c) [3]

Категории загрязнения почв	Величина Z_c	Изменения показателей здоровья населения в очагах загрязнения
Допустимая	менее 16	наиболее низкий уровень заболеваемости детей и минимальная частота встречаемости функциональных отклонений
Умеренно опасная	16 - 32	увеличение общей заболеваемости
Опасная	32 - 128	увеличение общей заболеваемости, числа часто болеющих детей, детей с хроническими заболеваниями, функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы
Чрезвычайно опасная	более 128	увеличение заболеваемости детского населения, нарушение репродуктивной функции женщин (увеличение токсикозов беременности, числа преждевременных родов, мертворождаемости, гипотрофии новорожденных)

Согласно табл. 3, категория загрязнения почвы на территории школы №4 “допустимая”. Предполагается наиболее низкий уровень заболеваемости детей и минимальная частота встречаемости функциональных отклонений.

Школа №13

Количество свинца, мышьяка и меди в почве соответственно 50.69, 13.36 и 584 мг/кг.

$$Z_c = 50.69:21 + 13.36:16.7 + 584:103.8 = 2.4 + 0.8 + 5.6 = 8.8. Z_c < 16.$$

Следовательно, по представленным результатам исследования, почва территорий школ и детсадов г. Капан, сёл Сюник и Ачанан имеют высокую степень опасности загрязнения, однако степень заражённости этих почв – допустимая, т.е. мы имеем парадоксальные результаты.

Анализируя величины фонового содержания тяжелых металлов, полученных в результате исследования почв прилегающих территорий г. Капан, г. Алаверди, г. Арарат и ближайших селений, приходим к следующим выводам:

1. Фоновые содержания элементов в почве превышают предельно допустимые нормы:

- г. Капан – мышьяк – в 8.3 раза, медь – в 31 раз, концентрация свинца ниже предельно допустимой нормы;
- г. Алаверди – мышьяк – в 9.1 раза, медь – в 72 раза, свинец – в 4.5 раза;
- г. Арарат – мышьяк – в 5.5 раза, медь – в 10.7 раза, свинец – в 1.1 раза.

В действующих нормах ПДК не учтены фактические фоновые концентрации, и утвержденные нормы не могут быть критериями оценки загрязненности почвы на этих территориях.

ПДК в почвах разрабатываются, главным образом, с гигиенических позиций; они не учитывают многообразия почв, в частности их свойства. При этом складывается парадоксальная ситуация, когда фоновое содержание токсичных элементов в почвах может превышать установленные значения ПДК, что мы имеем в приведенных выше результатах исследования почв некоторых районов. При этом выращиваемая на них продукция в полной мере может соответствовать принятым нормативам. Для населения, адаптированного к фоновым условиям места проживания, могут быть совсем другие нормы, регламентирующие качество почвы.

В отличие от воздуха и воды, почвы зонально-генетического ряда настолько разнятся друг от друга по химическому составу и свойствам, что для них не могут быть установлены унифицированные уровни ПДК. Эти уровни неизбежно должны варьировать в зависимости от конкретной обстановки: биоклиматических особенностей природной зоны, свойств почвы и т.п.

2. Приведенные примеры дают основание считать ошибочным применение единых норм ПДК для определения степени загрязненности почвы для всей территории Армении, следовательно, появляется необходимость в разработке норм ОДК (ориентировочно допустимое количество) и переходе к системе нормирования концентраций с учетом особенностей конкретных регионов (региональные или территориальные). Региональные нормы ОДК химических веществ в почве позволят дифференцированно подходить к оценке эколого-гигиенического состояния почвы различных регионов.

Заметим, что внедрение региональных норм ОДК химических веществ даст возможность реальной оценки целесообразности создания тех или иных видов производств в отдельных регионах на территории Армении с учетом фоновых концентраций химических веществ в почве региона (территории), обеспечит условия для более обоснованной экспертной оценки воздействия предлагаемого производства на окружающую среду.

Одновременно с внедрением норм ОДК химических веществ в почве необходимо внести соответствующие изменения в утвержденных методиках определения степени загрязненности почв и расчетов по оценке величины ущерба вследствие воздействия на земельные ресурсы (расчет вреда).

Поступила 10.07.17

**Հողերի աղտոտվածության ազդեցությունը մարդու
առողջության վրա:
Հողերի աղտոտվածության գնահատումը
Հայաստանի Հանրապետության որոշ տարածքներում**

Յու.Ռ.Իշխանյան, Ա.Վ.Սանթրոսյան, Ն.Ա.Անդրեասյան

Հողվածում ներկայացվել են ՀՀ բնապահպանության նախարարության Շրջակա միջավայրի վրա ազդեցության մոնիտորինգի կենտրոնի կողմից 2016 թվականին Լոռու մարզի Ալավերդի քաղաքի, Սյունիքի մարզի Կապան քաղաքի, Սյունիքի և Աջանանի գյուղերի և Արարատի մարզի Արարատ քաղաքի տարածքներում իրականացված հողերի ուսումնասիրության տվյալները և ներկայացված տվյալների հիման վրա հաշվարկված հողերի աղտոտվածության և աղտոտման վտանգավորության աստիճանը և մարդու օրգանիզմի վրա ազդեցության հնարավորությունը:

- Կատարված հաշվարկները տվել են տարիմաստ արդյունքներ՝
- ուսումնասիրված հողերն ունեն աղտոտվածության ցածր աստիճան ($Zc < 16$) և աղտոտման վտանգավորության բարձր աստիճան (վտանգավորության գործակիցը բազմաթիվ անգամ գերազանցում է թույլատրելին):
 - քիմիական նյութերի սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան հողում սահմանվում է հաշվի առնելով ֆոնային կոնցենտրացիան: Հետևաբար, սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիան կարող է լինել ֆոնայինից բարձր կամ հավասար: Սակայն Հայաստանի Հանրապետության տարածքի հողերում ծանր մետաղների ֆոնային կոնցենտրացիան գերազանցում է ՄԹԿ (սահմանային թույլատրելի կոնցենտրացիա) նորմերը:

Հողվածում առաջարկվում է մշակել ԿԹԿ (կողմնորոշման թույլատրելի կոնցենտրացիա) Հայաստանի Հանրապետության ամբողջ տարածքի համար:

**Soil pollution impact on human health.
The assessment of soil pollution on some territories of the
Republic of Armenia**

Yu.R.Ishkhanyan, A.V.Santrosyan, N.A. Andreyan

The article presents the results of soil examination carried out by Environmental Impact Monitoring Center of the Ministry of Nature Protection of the Republic of Armenia in 2016 on the territories of Alaverdi town of Lori

Province, Kapan town of Syunik Province, villages of Syunik and Atchahan and Ararat town of Ararat Province. Based on the data, the degree of soil pollution and pollution hazards and the possibility of its impact on human organism are calculated.

The conducted calculations have yielded the following paradoxical results:

- the examined soil has low degree of pollution ($Z_c < 16$) and high degree of pollution hazard (the risk factor exceeds the permissible number);
- the permissible concentration of chemicals in the soil is determined by taking into account the background concentration. Consequently, the permissible concentration may be higher or equal to the background concentration. However, the background concentration of heavy metals in the territory of the Republic of Armenia exceeds the norms of the MPC (Maximum Permissible Concentration).

The article recommends developing APC (Approxible Permissible Concentration) for the entire territory of the Republic of Armenia.

Լիտերատուրա

1. «Հողի որակին ներկայացվող հիգիենիկ պահանջներ» N2.1.7.003-10 սանիտարական կանոնները և նորմերը հաստատելու մասին» ՀՀ առողջապահության նախարարի №01-Ն հրամանը. 25.01.2010թ.
2. *Иванов В.П., Иванова Н.В.* Медицинская экология. СПб., 2012.
3. СанПиН 4266-87 Методические указания по оценке степени опасности загрязнения почвы химическими веществами. РФ.
4. <<ПДК в почве>>, <http://knigi.link/geologicheskaya-otrasl-gorno/pdk-pochve-44906.html>
5. <<Экология и здоровье человека>>. <http://www.ronl.ru/doklady/ekologiya/861787/>
6. Results of Soil and Drinking-Water Testing in the School of Armenis Village, Lori Marz, Republic of Armenia. American University of Armenia. Center for Responsible Mining, June 2016 (Version Jun 13, 2016), [http://crm.aua.am/independent monitoring](http://crm.aua.am/independent%20monitoring).

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Հովհաննիսյան Մ.Ռ.</i> Նատրիումի վալպրոատի ռեգիոնալ ազդեցությունը արգինինի ենթա- բջջային նյութափոխանակության և լիպիդների գերօքսիդացման գործընթաց- ների վրա գլխուղեղում փորձարարական երկբևեռ խանգարման ժամանակ ...	3
<i>Ադամյան Մ.Բ., Մինասյան Ս.Ս., Գևորգյան Է.Ս., Ջհանգիրյան Յու.Լ., Ղուկասյան Է.Ս., Կարապետյան Հ.Մ.</i> Մեղրախոտի (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) լեյկոպոնգ խթանող ազդեցու- թյունը սակավաշարժության դինամիկայում	13
<i>Մելքոնյան Ն. Ս.</i> Հայաստանում կարմրուկի, կարմրախոտի համաճարակաբանական հսկո- ղության բնութագիրը վերացման փուլում	23
<i>Կարապետյան Ս.Ա., Ադամյան Ն.Յու.</i> Հոտավետ նյութերի շտկող ազդեցության կարգավորիչ մեխանիզմները ..	32

Կլինիկական բժշկություն

<i>Հարությունյան Ն. Ս., Լալայան Ա.Ա., Ալեքսանյան Յու. Թ.</i> Աղիքային դիսբակտերիոզի հայտնաբերումը հիվանդների մոտ տարբեր տարիներին (2011-2016թթ.)	41
<i>Ղազարյան Հ. Ա., Բարդյան Ա. Ս., Սարգսյան Ա. Ա.</i> Գրիպի վիրուսով հարուցված սուր շնչական վարակը մինչև հինգ տարե- կան երեխաների շրջանում	48
<i>Ղազարյան Լ.Ֆ.</i> Հակամանրէային դեղերի կիրառման միտումները Հայաստանի Հանրա- պետությունում	57
<i>Գինոսյան Ա. Վ.</i> Յոդի անբավարարության ախտորոշման մեթոդաբանությունը յոդային ծանրաբեռնման եղանակով	74
<i>Գիրակոսյան Բ.Ե., Գիրակոսյան Հ.Բ., Հովհաննիսյան Վ.Հ., Սիմոնյան Ա.Խ.</i> Կուլխիցինի օգտագործման արդյունավետությունը և ապրելիության եր- կարացումը ամիլոիդային նեֆրոպաթիայով տառապող երեխաների մոտ պարբերական հիվանդության ժամանակ	85
<i>Բարխուդարյան Մ.Ս., Մկրտչյան Մ.Ա., Հովհաննեսյան Ռ.Դ., Մուրադ- յան Գ.Պ., Սարգսյան Գ.Թ., Կոզան Վ. Յու.</i> Քաջարանի պղնձամոլիբդենային կոմբինատի հարստացուցիչ ֆաբրի- կայի աշխատողների առողջական վիճակի ինդիկատորային ցուցանիշները...	97
<i>Բշխանյան Յու.Ռ., Սանթրոսյան Ա. Վ., Անդրեասյան Ն.Ա.</i> Հոդերի ադոտովաճության ազդեցությունը մարդու առողջության վրա: Հոդերի ադոտովաճության գնահատումը Հայաստանի Հանրապետության որոշ տարածքներում	105

СОДЕРЖАНИЕ

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Оганнисян М. Р.</i> Региональное влияние вальпроата натрия на метаболизм аргинина и процессы перекисного окисления липидов в головном мозге при экспериментальном биполярном расстройстве	3
<i>Адамян Ц.И., Минасян С.М., Геворкян Э.С., Джангирян Ю.Л., Гукасян Э.С., Карапетян А.М.</i> Стимулирующее влияние стевии (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) на лейкопоз в динамике воздействия гипокинезии	13
<i>Мелконян Н.С.</i> Характеристика эпидемиологического надзора за корью и краснухой в Армении на стадии их элиминации	23
<i>Карапетян М.А., Адамян Н.Ю.</i> Регулирующие механизмы аромокоррекции	32

Клиническая медицина

<i>Арутюнян Н. М., Лалаян А. А., Алексанян Ю. Т.</i> Выявление кишечного дисбактериоза у больных в разные годы (2011-2016 гг.)	41
<i>Казарян Г. А., Баблоян А. С., Саркисян А. А.</i> Острая респираторная инфекция, вызванная вирусом гриппа, у детей младше пяти лет	48
<i>Казарян Л.Ф.</i> Тенденции потребления противомикробных препаратов в Республике Армения	57
<i>Гиносян А.В.</i> Методология определения состояния дефицита йода с использованием йодной нагрузки	74
<i>Киракосян Б.Е., Киракосян Е.Б., Оганесян В.Г., Симонян А.Х.</i> Эффективность колхицина и выживаемость детей с амилоидозом почек при периодической болезни	85
<i>Бархударян М.С., Мкртчян М.А., Ованесян Р.Д., Мурадян Г.П., Саркисян Г.Т., Коган В.Ю.</i> Индикаторные показатели состояния здоровья работников обогатительной фабрики Каджаранского медно-молибденового комбината	97
<i>Ишханян Ю.Р., Сантросян А.В., Андреасян Н.А.</i> Влияние загрязненности почвы на здоровье человека. Определение степени загрязненности почвы в Республике Армения	105

CONTENTS

Experimental and Preventive Medicine

<i>Hovhannisyan M. R.</i> Regional effects of sodium valproate on the arginine intracellular metabolism and lipid peroxidation processes in brain at experimental bipolar disorder	3
<i>Adamyants Ts. I., Minasyn S.M., Gevorgyan E.S., Jhangiryan Yu. L., Ghukasyan E.S., Karapetyan H.M.</i> Leukopoiesis stimulating effect of stevia (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) in dynamics of hypokinesia impact	13
<i>Melkonyan N.S.</i> Characteristics of epidemiological surveillance of measles and rubella at the stage of their elimination in Armenia	23
<i>Karapetyan M.A., Adamyants N.Yu.</i> The regulatory mechanisms of aromocorrection.....	32

Clinical Medicine

<i>Harutyunyan N. M., Lalayan A. A., Aleksanyan Yu. T.</i> The frequency of intestinal dysbacteriosis detection in patients over different years (2011-2016)	41
<i>Ghazaryan H. A., Babloyan A. S., Sarkissian A. A.</i> Acute respiratory infection caused by <i>Influenza virus</i> among children younger than five years old	48
<i>Ghazarayn L.F.</i> Trends of antimicrobial medicines consumption in the Republic of Armenia	57
<i>Ginosyan A. V.</i> The methodology of iodine deficiency determination with iodine load	74
<i>Kirakossyan B. Ye., Kirakossyan H.B., Hovhannisyan V.H., Simonyan A.Kh.</i> Efficiency of colchicine therapy and survival rate of children with renal amyloidosis in periodic disease	85
<i>Barkhudaryan M.S., Mkrtchyan M.A., Hovhannisyan R.D., Mouradyan P.P., Sarkissyan G.T., Kogan V.Yu.</i> Indicators of the health state of workers of the enrichment plant of Kadjaran copper-molybdenum combine	97
<i>Ishkhanyan Yu.R., Santrosyan A.V., Andriasyan N.A.</i> Soil pollution impact on human health. The assessment of soil pollution on some territories of the Republic of Armenia	105

Указатель статей, опубликованных в № 1– 4 за 2017 г.

Обзоры

<i>Бабаханян М.А., Оганесян Л.Э., Чавушян В.А., Адамян И.М., Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А., Гукасян А.Г., Закарян Ш.С.</i>	
Интродукция тибетской дерезы (<i>Lucium barbarum</i> L.) в Армению и Арцах ...	1-22
<i>Баджиян С. А.</i>	
Антиоксидантная терапия – защита мозга от свободных радикалов	1-35
<i>Гиносян А. В., Оганесян А.С.</i>	
Сравнительный анализ методов определения йода в биологических жидкостях	1-12
<i>Карапетян М.А., Адамян Н.Ю.</i>	
Новая парадигма физиологии дыхания	2-3
<i>Ордян Н.А., Джндоян З.Т., Ананян Э.А.</i>	
Нефротический криз	1-3
<i>Худавердян А.Ю., Енгибарян А.А., Варданян Ш.А.</i>	
Палеопатология: история изучения древних людей в Армении	3-3

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Аветисян Л.Г., Чавушян В.А., Симонян К.В., Кочикян В.Т., Оганнесян Л.Э., Бабаханян М.А.</i>	
Воздействие стевиозида на показатели функционального восстановления поврежденного седалищного нерва крыс в условиях фруктозой обогащенной диеты	1-67
<i>Адамян Ц.И., Минасян С.М., Геворкян Э.С., Джангирян Ю.Л., Гукасян Э.С., Карапетян А.М.</i>	
Стимулирующее влияние стевии (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) на лейкопоз в динамике воздействия гипокинезии	4-13
<i>Адамян Ц.И., Минасян С.М., Карапетян А.М., Геворкян Э. С., Асатрян С.Л.</i>	
Корригирующее влияние стевии (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) на содержание глюкозы и активность каталазы при иммобилизационном стрессе	2-43
<i>Акопян И.С., Давтян Т.К., Оганян Т.Г., Мовсисян Н.О., Алчуджян Н.Х., Оганян В.Т.</i>	
Изучение широты спектра антимикробного действия и химиотерапевтической эффективности препарата “Арменикум” (концентрат) на моделях экспериментальных инфекций	3-21
<i>Геворкян А.Г., Алчуджян Н.Х., Агабабова А.А., Барсегян Л.А., Овсепян И.В., Оганнисян М.Р., Мацюян М.С., Агаджанов М.И.</i>	
Перекисное окисление липидов и креатинкиназная активность в системе кишечник–кровь–мозг в динамике неспецифического язвенного колита, индуцированного декстран сульфатом натрия	1-45
<i>Даниелян Л.В., Чичоян Н.Б., Оганесян Г.Г.</i>	
Усвоение лактулозы и различных растительных камедей молочнокислыми бактериями, выделенными из грудного молока	3-59

<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	2-73
<i>Карапетян М.А., Адамян Н.Ю.</i>	
Регулирующие механизмы аромокоррекции	4-32
<i>Кнарян В. А.</i>	
Нейродегенерация спинного мозга в экспериментальной модели болезни Паркинсона, индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином	2-25
<i>Мелконян Н.С.</i>	
Характеристика эпидемиологического надзора за корью и краснухой в Армении на стадии их элиминации	4-23
<i>Микаелян А.М.</i>	
Нарушения сродства мембранных белков саркоплазматического ретикулума с ионами кальция при синдроме длительного раздавливания у белых крыс	1-80
<i>Мовсесян О.А., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Оганнисян М.Р., Акопян А.М., Минасян Г.Г., Хачатрян Г.Ф., Геворкян Г.А.</i>	
Особенности метаболизма в кортиколимбической системе и крови при дексамфетамин-индуцированном биполярном расстройстве. Альтернативные пути превращения аргинина (Сообщение 1)	2-12
<i>Мовсесян О.А., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Акопян А.М., Агабабова А.А., Оганнисян М.Р., Минасян Г.Г., Геворкян Г.А.</i>	
Особенности метаболизма в кортиколимбической системе и крови при дексамфетамин-индуцированном биполярном расстройстве. Окислительный стресс и креатинкиназная система (Сообщение 2)	3-37
<i>Нагапетян Х.О., Никогосян Т.Г., Арутюнян Р.А., Бабаханян М.А., Овсепян Г.Ю., Оганесян Л.Э.</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	2-53
<i>Оганесян А.С., Мелконян Н.С.</i>	
Распространенность и иммунопрофилактика кори, краснухи в Армении	3-83
<i>Оганнисян М. Р.</i>	
Региональное влияние вальпроата натрия на метаболизм аргинина и процессы перекисного окисления липидов в головном мозге при экспериментальном биполярном расстройстве	4-3
<i>Погосян С.Б., Мурадян С.А., Тадевосян Н.С., Тер-Закарян С.О., Джанджаниан А.Н., Микаелян А.А.</i>	
Токсиколого-гигиеническая оценка нового отечественного инсектицида	2-65
<i>Сантросян А.В., Исиханян Ю.Р., Цаканян А.В.</i>	
Экологические проблемы. Факторы воздействия на окружающую среду и здоровье человека	3-77
<i>Тананян А.Г.</i>	
Действие меседина на поведение и память крыс при нарушениях, вызванных инсультом головного мозга	1-89

<i>Тананян А. Г., Баласанян М. Г., Хостилян Н. Г., Марданян Л. С., Ерицян Э. Л.</i> Влияние меседина на морфологические сдвиги тканей головного мозга в условиях локальной перманентной ишемии	2-33
<i>Татевосян Н.С., Погосян С.Б., Мурадян С.А., Хачатрян Б.Г., Джанджапанян А.Н., Гуляян А.А., Айрапетян А.А.</i> Уровни ксенобиотиков в объектах окружающей среды некоторых регионов Армении и вопросы фитотоксической активности	3-67
<i>Тер-Татевосян Л.П., Аракелян Л.Н., Маргарян А.С., Бадалян Р.Б., Симонян А.А., Чалян С.Г.</i> Роль гипоталамического ПБП-1 в механизме регуляции активности щелочной и кислой фосфатаз у крыс при коразол-индуцированной эпилепсии	1-59
<i>Чибухчян Р.Г.</i> Электрическая активность мочеточников крысы: сравнительный анализ характеристик потенциалов действия	3-51

Клиническая медицина

<i>Айрапетян Л.Г., Тананян А.О.</i> Капекитабин и оксалиплатин в сравнении с фторурацилом, лейковорином и оксалиплатином в химиотерапии метастатического колоректального рака	3-92
<i>Арутюнян Н. М., Лалаян А. А., Алексанян Ю. Т.</i> Выявление кишечного дисбактериоза у больных в разные годы (2011-2016гг.)	4-41
<i>Бархударян М.С., Мкртчян М.А., Ованесян Р.Д., Мурадян Г.П., Саркисян Г.Т., Коган В.Ю.</i> Индикаторные показатели состояния здоровья работников обогащательной фабрики Каджаранского медно-молибденового комбината	4-97
<i>Варданян К.К.</i> Преступность несовершеннолетних как социально-гигиеническая проблема	1-110
<i>Гарибджанян С.Г.</i> Научные связи Армении в области медицины (1920-е годы)	2-119
<i>Гиносян А.В.</i> Методология определения состояния дефицита йода с использованием йодной нагрузки	4-74
<i>Ишханян Ю.Р., Сантросян А.В., Андреасян Н.А.</i> Влияние загрязненности почвы на здоровье человека. Определение степени загрязненности почвы в Республике Армения	4-105
<i>Казарян Г. А., Баблоян А. С., Саркисян А. А.</i> Острая респираторная инфекция, вызванная вирусом гриппа, у детей младше пяти лет	4-48
<i>Казарян Л.Ф.</i> Тенденции потребления противомикробных препаратов в Республике Армения	4-57
<i>Кирикосян Б.Е., Кирикосян Е.Б., Оганесян В.Г., Симонян А.Х.</i> Эффективность колхицина и выживаемость детей с амилоидозом почек при периодической болезни	4-85
<i>Ксаджикян Н.Н., Минасян С.М., Геворкян Э.С.</i> Изменения показателей сердечно-сосудистой системы школьников и их коррекция при проведении предметных олимпиад	1-99

<i>Маргарян Э.Г.</i> Гендерный подход как парадигма развития стоматологической отрасли	2-110
<i>Минасян А.М., Маркосян К.В., Гарегинян Н.А., Авдалбекян Н.Э., Казинян И.С.</i> Метаболический синдром и хроническая болезнь почек с точки зрения микроальбуминурии	1-121
<i>Мкртчян М.А., Коган В.Ю., Бархударян М.С., Ованесян Р.Д., Мурадян Г.П., Маргарян А.Г., Саргсян Г.Т., Геворкян А.Г.</i> Изучение и гигиеническая оценка содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности фактического питания работающих лиц в Зангезурском медно-молибденовом комбинате	3-135
<i>Оганесян А.Н., Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К.</i> Оценка показателей крови при исследовании свойств биodeградируемых сосудистых стентов	3-110
<i>Оганесян М.Г.</i> Отношение населения Армении к собственному здоровью	2-90
<i>Оганесян Н.М.</i> Рецензия	2-115
<i>Саркисян А.В.</i> Влияние влажности воздуха и температурного режима на проявление атопического дерматита и месяц рождения, как фактор, предрасполагающий к аллергии	2-59
<i>Степанян С.А., Петросян А.А., Григорян Д.С., Геворгян И.Ю., Батикян О.Х., Месропян Р.Н., Мурадян Р.Г., Акиелян С.А.</i> Отдаленные результаты после лапароскопического ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки	3-101
<i>Соцкий П.О., Соцкая О.Л., Сафарян М.Д.</i> Эндоскопическая хирургия при бесплодии, ассоциированном с генитальным туберкулезом, у женщин на этапе подготовки к ЭКО	3-119
<i>Шакарян М.К.</i> Усовершенствование регулирования процедуры импорта лекарств в Рес- публике Армения	2-99
<i>Шамоян Р.В.</i> Прогностическая роль <i>speckle tracking</i> эхокардиографии во время первичного инфаркта миокарда без подъема сегмента ST	2-83
<i>Шамоян Р.В.</i> Роль показателя бычий глаз <i>speckle tracking</i> эхокардиографии в постин- фарктном периоде	3-126
Юбилей	
Адамян К. Г. (к 80-летию со дня рождения).....	1-127
Геворг Арташесович Геворкян (к 70-летию со дня рождения)	3-146

Index of articles published in issues № 1-4, 2017

Reviews

<i>Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Chavushyan V.A., Adamyan I.M., Nahapetyan K.O., Harutyunyan R.A., Ghukasyan A.H., Zakaryan Sh.S.</i>	
Introduction of Matrimony vine (<i>Lycium barbarum</i> L.) into Armenia and Artsakh..	1-22
<i>Bajinyan S.A.</i>	
Antioxidant therapy as protection of brain from free radicals	1-35
<i>Ginosyan A. V., Hovhannisyan A. S.</i>	
Comparative analysis of the methods for determining the iodine in biological fluids	1-12
<i>Karapetyan M.A., Adamyan N.Y.</i>	
The new paradigm of respiration physiology	2-3
<i>Khudaverdyan A.Yu., Yengibaryan A.A., Vardanyan Sh.A.</i>	
Paleopathology: history of the study of ancient people of Armenia	3-3
<i>Ordyan N.A., Jndoyan Z.T., Ananyan E.A.</i>	
Nephrotic crisis	1-3

Experimental and Preventive Medicine

<i>Adamyan Ts. I., Minasyn S.M., Gevorgyan E.S., Jhangiryan Yu. L., Ghukasyan E.S., Karapetyan H.M.</i>	
Leukopoiesis stimulating effect of stevia (<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni) in dynamics of hypokinesia impact	4-13
<i>Avetisyan L.G., Chavushyan V.A., Simonyan K.V., Ghochikyan V.T., Hovhannisyan L.E., Babakhanyan M.A.</i>	
Impact of stevioside on indices of the functional recovery of rat's injured sciatic nerve in conditions of fructose-rich diet	1-67
<i>Adamyan Ts. I., Minasyn 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	2-43
<i>Chibukhchyan R.G.</i>	
Electrical activity of rat ureters: comparative analysis of the characteristics of action potentials	3-51
<i>Danielyan L.V., Chichoyan N.B., Hovhannisyan H.G.</i>	
The assimilation of lactulose and various plant gums by lactic acid bacteria isolated from breast milk	3-59
<i>Darbinyan L.V., Simonyan K.V., Hambardzumyan L.E., Manukyan L.P., Chavushyan V.A., Sarkisian V.H.</i>	
Neuroprotective effect of curcumin on a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Behavioral study	2-73
<i>Gevorkyan A. G., Alchujyan N. Kh., Aghababova A.A., Barseghyan L.A., Hovsepyan I.V., Hovhannisyan M.R., Matsoyan M.S., Aghajanov M.I.</i>	
Lipid peroxidation and creatine kinase activity in gut-blood-brain system in the dynamics of the dextran sulfate sodium induced non-specific ulcerative colitis	1-45

<i>Hakobyan I.S., Davtyan T.K., Ohanyan T.G., Movsesyan N.O., Alchujyan N.H., Ohanyan V.T.</i>	
The study of the breadth of the spectrum of antimicrobial and chemotherapeutic efficacy of "Armenikum" (concentrate) on models of experimental infections	3-21
<i>Hovhannisyan H.S., Melkonyan N.S.</i>	
The immunoprophylaxis and prevalence of measles, rubella in Armenia	3-83
<i>Hovhannistyan M. R.</i>	
Regional effects of sodium valproate on the arginine intracellular metabolism and lipid peroxidation processes in brain at experimental bipolar disorder	4-3
<i>Karapetyan M.A., Adamyan N.Yu.</i>	
The regulatory mechanisms of aromocorrection.....	4-32
<i>Knaryan V.H.</i>	
Spinal cord neurodegeneration in experimental Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine	2-25
<i>Melkonyan N.S.</i>	
Characteristics of epidemiological surveillance of measles and rubella at the stage of their elimination in Armenia	4-23
<i>Mikayelyan H.M.</i>	
The impairments of affinity of membrane proteins of sarcoplasmic reticulum to the calcium ions in case of long-term crush syndrome in white rats	1-80
<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)	2-12
<i>Movsesyan H.A., Alchujyan N.Kh., Movsesyan N.H., Hakobyan A.M., Agababova A.A., Hovhannisyan M.R., Minasyan G.G., Gevorgyan G.A.</i>	
Metabolic changes in the corticolimbic system and blood following d-amphetamine-induced bipolar disorder. Oxidative stress and creatine kinase system (Report 2) ...	3-37
<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	2-53
<i>Poghosyan S.B., Muradyan S.A., Tadevosyan N.S., Ter-Zaqaryan S.H., Tchantchapanyan A.N., Miqaelyan A.H.</i>	
The toxic-hygienic evaluation of new insecticide of native production	2-65
<i>Santrosyan A.V., Ishkhanyan Yu.R., Tsakanyan A.V.</i>	
Ecological problems. Environmental factors' impact on human health	3-77
<i>Sargsyan A.V.</i>	
Air humidity and temperature influence on atopic dermatitis manifestation intensity and the month of birth as a predisposing factor for allergy	2-59
<i>Tadevosyan N.S., Poghosyan S.B., Muradyan S.A., Khachatryan B.G., Tshantshapanyan A.N., Guloyan A.A., Hayrapetyan A.A.</i>	
Levels of xenobiotics in environmental media in certain regions of Armenia and phytotoxicity issues	3-67

<i>Tananyan A.G.</i> The effect of mesedin on behavior and memory disorders in rats induced by cerebral stroke	1-89
<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	2-33
<i>Ter-Tadevosyan L.P., Arakelyan L.N., Margaryan A.S., Badalyan R.B., Simonyan A.A., Chailyan S.G.</i> The role of hypothalamic PRP-1 in the mechanism of regulation of the alkaline and acid phosphatases activities in rats with corazol-induced epilepsy	1-59

Clinical Medicine

<i>Barkhudaryan M.S., Mkrtchyan M.A., Hovanessyan R.D., Mouradyan P.P., Sarkissyan G.T., Kogan V.Yu.</i> Indicators of the health state of workers of the Enrichment Plant of Kadjaran Copper-molibdenum combine	4-97
<i>Gharibjanyan S.G.</i> Scientific relations of Armenia in the field of medicine (1920ies period)	2-119
<i>Ghazaryan H. A., Babloyan A. S., Sarkissian A. A.</i> Acute respiratory infection caused by <i>Influenza virus</i> among children younger than five years old	4-48
<i>Ghazarayn L.F.</i> Trends of antimicrobial medicines consumption in the Republic of Armenia	4-57
<i>Ginosyan A. V.</i> The methodology of iodine deficiency determination with iodine load	4-74
<i>Harutyunyan N. M., Lalayan A. A., Aleksanyan Yu. T.</i> The frequency of intestinal dysbacteriosis detection in patients over different years (2011-2016)	4-41
<i>Hayrapetyan L.G., Tananyan A.H.</i> Comparison of capecitabine and oxaliplatin combination with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin regiment in chemotherapy of metastatic colorectal cancer	3-92
<i>Hovhannisyan A.N., Karapetyan A.G., Dallaqyan A.M., Petrosyan J.H., Harutyunyan N.K.</i> Blood parameters evaluation at investigation of properties of biodegradable vascular stents	3-110
<i>Hovhannisyan M.G.</i> Attitude of the population of Armenia to their health	2-90
<i>Hovhannisyan N.M.</i> Book review	2-115
<i>Ishkhanyan Yu.R., Santrosyan A.V., Andreasyan N.A.</i> Soil pollution impact on human health. The assessment of soil pollution in some territories of the Republic of Armenia	4-105
<i>Kirakossyan Ye.B., Kirakossyan H.B., Hovhanissyan V.H., Simonyan A.Kh.</i> Efficiency of colchicin therapy and survival rate of children with renal amyloidosis in periodic disease	4-85

<i>Ksadjikyan N.N., Minasyan S.M., Gevorgyan E.S.</i> Changes in the cardiovascular system indices of pupils and their correction during subject olympiads	1-99
<i>Margaryan E.G.</i> The gender approach as a paradigm of dental industry	2-110
<i>Minasyan A.M., Markosyan K.V., Gareginyan N.A., Avdalbekyan N.E., Ghazinyan I.S.</i> Metabolic syndrome and chronic kidney disease in regard of microalbuminuria	1-121
<i>Mkrtchyan M.A., Kogan V.Y., Barkhudaryan M.S., Hovhannesyan R.D., Muradyan G.P., Margaryan A.G., Sargsyan G.T., Gevorgyan A.G.</i> Study and the hygienic assessment of the basic nutrients content and the energy value in the actual nutrition of the workers of the Zangezur Copper and Molybdenum Factory	3-135
<i>Shakaryan M.K.</i> Improvement of the regulation of medicines importation procedure in the Republic of Armenia	2-99
<i>Shamoyan R.V.</i> The role of speckle tracking echocardiographic <i>Bull's eye</i> index in postinfarction period	3-126
<i>Shamoyan R.V.</i> The prognostic role of speckle tracking echocardiography in patients with primary non-ST- elevation myocardial infarction	2-83
<i>Sotsky P.O., Sotskaya O.L., Safaryan M.D.</i> Endoscopic surgery in infertility associated with genital tuberculosis during preparation for IVF	3-119
<i>Stepanyan S.A., Petrosyan A.A., Grigoryan D.S., Gevorgyan I.Yu., Batikyan H.Kh., Mesropyan R.N., Muradyan R.G., Aqshelyan S.A.</i> Long-term results after laparoscopic repair of perforated duodenal ulcer	3-101
<i>Vardanyan K.K.</i> Juvenile criminality as a social and hygienic problem	1-110
Jubilees	
<i>Adamyany K.G.</i> (to the 80-th birthday anniversary)	1-127
<i>Guevoek A. Kevorkian</i> (to the 70-th birthday anniversary)	3-146