

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

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

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

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Գ.Գ. Ադամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան,
Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Բ. Աղաջանով, Հ.Մ. Գալստյան, Դ.Հ. Դումանյան,
Վ.Պ. Հակոբյան, Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Ռ.Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան), Լ.Մ. Մկրտչյան,
Մ.Զ. Նարիմանյան, Ա.Կ. Շուրուբյան, 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, 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. Agajyanov, V.P. Ayvazyan,
A.V. Aznauryan, A. Chobanyan (USA), D.H. Dumanyan, H.M. Galstyan,
V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, 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
2018 г.

Քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության ախտորոշումը և դեղորայքային կանխարգելումը քաղցկեղով հիվանդների մոտ

Ա. Լ. Բարխուդարյան

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

Բանալի բառեր. քիմիոթերապիա, անտրացիկլիններ, կարդիոտոքսիկություն, սրտային անբավարարություն, էխոսրտագրություն, ձախ փորոքի սիստոլիկ դիսֆունկցիա, ձախ փորոքի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիա, ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդ

Հայտնի է, որ քիմիոթերապիայի և ճառագայթային բուժման ընթացքում քաղցկեղով հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ սրտանոթային բարդություններ, որոնք սահմանափակում են հակաքաղցկեղային բուժման արդյունավետությունը և նպաստում հիվանդության ախտանիշների խորացմանը: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ առկա սրտանոթային բարդությունների վերաբերյալ կլինիկական տվյալները սահմանափակ են, որն այս հիվանդների մոտ սրտային հիվանդությունների թերի ախտորոշման արդյունք է, քանի որ առաջնային կարևորությունը տրվում է չարորակ նորագոյացության բուժմանը:

Ապացուցված է, որ բազմաթիվ հակաքաղցկեղային դեղեր, ներառյալ ընդունված քիմիոթերապևտիկ միջոցները, քաղցկեղով հիվանդների մոտ առաջացնում են կողմնակի կարդիոտոքսիկ ազդեցություններ [1,20,69]: Կարդիոտոքսիկության աստիճանը՝ դեղորայքից կախված տարբեր է, սակայն այս ուղղությամբ ուսումնասիրությունները բավարար չեն: Այն հատկապես դրսևորվում է 20%-ից ավել հիվանդների մոտ, որոնք բուժվում են ֆլուրոուրացիլով, դոքսոռուբիցինով կամ դաունոռուբիցինով [52]: Կարդիոտոքսիկության կլինիկական դրսևորումները ներառում են ձախ փորոքի (ՁՓ) սիստոլիկ դիսֆունկցիան և սրտային անբավարարության (ՍԱ) հետ ասոցացված կլինի-

կական ախտանիշներ, ինչպիսիք են տախիկարդիան և S3 գալուպի ռիթմը [1, 20, 69]:

Քաղցկեղի նպատակային թերապիան հիմնականում ներառում է մեկ կամ ավելի ռեցեպտորային կամ ոչ-ռեցեպտորային թիրոզինկինազների կամ սերին/տրեոնինկինազների պաշարում մոնոկլոնալ հակամարմինների կամ փոքր մոլեկուլների ներմուծման ճանապարհով [48]: Չնայած նման մոտեցումը կտրուկ խթանում է օրգանիզմի հակառուտոցքային ակտիվությունը, այն նաև ասոցացվում է ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի, հաղորդականության խանգարումների, զարկերակային հիպերտենզիայի և ՍԱ հետ [11,13]: Ի տարբերություն անտրացիկլին և ֆլուրոուրացիլ հակաքաղցկեղային դեղերի, որոնց տոքսիկ ազդեցությունը անդառնալի է, կան որոշ ապացույցներ, որ թիրոզինկինազայի պաշարիչների սրտանոթային կողմնակի ազդեցությունները կարող են լինել դարձելի: Սակայն այս վարկածը դեռևս լիովին ապացուցված չէ [13, 64]:

Քաղցկեղով հիվանդների սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների վերաբերյալ ուսումնասիրությունները սակավաթիվ են [6, 33, 61]: Դրանք ցույց են տվել, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ սրտամկանի ատրոֆիա և ֆիբրոզ: Պարզվել է, որ այս հիվանդների մոտ սրտամկանը կարող է ախտահարվել ոչ միայն հիմնական սրտային հիվանդության, այլև քաղցկեղի կամ քաղցկեղի բուժման ընթացքում առաջացած բարդությունների հետևանքով [21]:

Այս ակնարկում քննարկվում են կարդիոտոքսիկության կլինիկական դրսևորումները, որոնք զարգանում են քաղցկեղով հիվանդների մոտ քիմիոթերապիայով բուժման արդյունքում: Վերլուծվել են նաև սրտամկանի ֆունկցիայի ախտորոշիչ գործիքային մեթոդների՝ էլեկտրասրտագրության (ԷՍԳ) և էխոսրտագրության (ԷխոՍԳ) և լաբորատոր բիոմարկերների՝ տրոպոնինի և ուղեղային նատրիուրետիկ պեպտիդի (ՈՒՆՊ) դերը կարդիոտոքսիկության վաղ ախտորոշման գործընթացում, ինչպես նաև սրտամկանի դիսֆունկցիայի դեղորայքային բուժման ժամանակակից մոտեցումները: Այս ախտորոշիչ մեթոդների կիրառումը և դեղորայքային բուժումը հնարավորություն կընձեռնեն նվազեցնել քիմիոթերապիայի կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը, կանխարգելել սրտանոթային բարդությունները և բարելավել հիվանդների ապրելիությունը:

Քիմիոթերապևտիկ դեղամիջոցների կարդիոտոքսիկ ազդեցությունը

Հակաքաղցկեղային թերապիայի առավել լուրջ սրտանոթային բարդությունները՝ ՁՓ-ի սխտոլիկ դիսֆունկցիան և ՍԱ, որոնք պատճառ են հանդիսանում հիվանդացության և մահացության ավելացման, հաճախ նկարագրվում են որպես *կարդիոտոքսիկություն* [70]: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ տարբեր քիմիոթերապևտիկ դեղերի և քիմիոկանխարգելիչ դեղամիջոցների կիրառումը կարող է առաջացնել կարդիոտոքսիկ ազդեցություններ [1, 57]:

Քաղցկեղով հիվանդների մոտ կարդիոտոքսիկության դրսևորման ժամանակը կարող է էապես տարբերվել: Այսպես, որոշ հակաքաղցկեղային դեղերի տոքսիկ ազդեցությունը դրսևորվում է քաղցկեղի բուժման վաղ փուլում, որը կարող է բացասաբար ազդել ուռուցքային հիվանդության հետագա բուժման ընթացքի վրա, մինչդեռ կան դեղամիջոցներ, որոնց կողմից սրտի վնասումը դրսևորվում է տարիներ անց: Բացի դրանից, որոշ դեղամիջոցներ, օրինակ անտրացիկլինները, կարող են խթանել սրտամկանի ռեմոդելավորումը կարդիոմիոցիտների ավելի վաղ վնասման հետևանքով և բերել ուշ կարդիոմիոպաթիայի զարգացման: Կիրառվող դեղերից որոշները կարող են առաջացնել սրտամկանի անցողիկ դիսֆունկցիա՝ առանց երկարաժամկետ հետևանքների [70]:

Քանի որ կախեկտիկ հիվանդները առավել ընկալունակ են հակաքաղցկեղային դեղերով պայմանավորված տոքսիկության նկատմամբ, հետևաբար նրանց մոտ հականեոպլաստիկ միջոցների հանդեպ կարդիոտոքսիկությունը ավելի արտահայտված է [2]: Սրտային տարբեր ախտահարումները, օրինակ սուր կորոնար համախտանիշը և առիթմիան, կապված են քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության հետ [25]: Այսօր կիրառվում են երկու հիմնական դեղամիջոցներ՝ անտրացիկլիններ և թիրոզինկինազայի պաշարիչներ, որոնք հատկապես օժտված են կարդիոտոքսիկ ազդեցությամբ:

Մտահոգիչ է այն փաստը, որ թիրոզինկինազայի պաշարիչներից, մասնավորապես, սունիտինիբի թերապիայի արդյունքում առաջանում են անսպասելի սրտային բարդություններ [34]: Սունիտինիբի թերապիայի կիրառմամբ բազմակենտրոն կլինիկական ուսումնասիրությունները բացահայտել են ՍԱ 6.9% դեպքեր [19]: Ավելին, բացի ՁՓ-ի արտամզման ֆրակցիայի նվազումից և ՍԱ-ից դիտվում են նաև այլ սրտային ախտահարումներ՝ սուր կորոնար համախտանիշը, նախասրտերի շողացող առիթմիան [45], սրտի ռիթմի դանդաղումը և դոզակախյալ QT ինտերվալի փոփոխությունները [7]:

Երիկամների բջջային կարցինոմայով ինտերլեյկին-2 (Իլ-2)-ով պահպանողական թերապիա ստացող 23 հիվանդների սրտային ախտահարումների հետազոտման արդյունքում պարզվել է, որ նրանցից

6-ի մոտ, որոնք նախկինում ստացել էին թիրոգլինկինազայի պաշարիչներ (սորաֆենիբ կամ սունիտինիբ), զարգացել են ծանր սրտային բարդություններ [12]:

Անտրացիկլինների, ինչպես, օրինակ, դոքսոտուբիցինի կիրառումը կարող է նույնպես բերել կարդիոմիոցիտների վնասման [34, 46]: Դոքսոտուբիցինով կամ նրա ածանցյալներով բուժված հիվանդների շուրջ 10%-ի մոտ քիմիոթերապիայի դադարեցումից մինչև 10 տարվա ընթացքում կարող են զարգանալ սրտային կոդմնակի ազդեցություններ [5]: Դոքսոտուբիցինային կարդիոտոքսիկության հիմքում ընկած են մի քանի հիմնական մեխանիզմներ, սակայն դոքսոտուբիցինային կարդիոմիոպաթիայի բուժման որևէ կլինիկորեն ապացուցված թերապիա դեռևս չի հայտնաբերվել [59]:

Գոյություն ունեն նաև մի շարք նախատրամադրող գործոններ, որոնք նպաստում են քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության դրսևորմանը: Ենթադրվում է, որ անամնեզում զարկերակային հիպերտենզիայի [19], սրտի իշեմիկ հիվանդության [19, 65] և ՄԱ [65] առկայությունը ասոցացվում է սունիտինիբով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության հետ: Կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան տրաստուգումաբով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության անկախ կանխատեսող ցուցանիշ է՝ աղյուվանտ անտրացիկլինային թերապիայից հետո [14]:

Կարդիոտոքսիկության դրսևորման մեջ, բացի նախատրամադրող գործոններից, կարևոր նշանակություն ունեն նաև ռիսկի գործոնները: Հաստատվել է, որ կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների մոտ տարիքը, սրտային հիվանդության անամնեզը և/կամ շաքարային դիաբետը հանդիսանում են տրաստուգումաբով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության ռիսկի գործոններ [58]:

Գրականության մեջ նկարագրված են քիմիոթերապիայով պայմանավորված ՄԱ տարբեր կլինիկական ձևեր. սուր ՄԱ, քրոնիկ ՄԱ՝ խանգարված սիստոլիկ ֆունկցիայով և դիաստոլիկ ՄԱ՝ պահպանված ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայով [34]:

Քիմիոթերապիա ստացող քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի ֆունկցիայի գործիքային և լաբորատոր ախտորոշումը

Քաղցկեղով հիվանդների սրտի ֆունկցիայի դինամիկ հսկողության նպատակով առաջարկվում է մի շարք ախտորոշիչ մեթոդների կիրառումը: Բոլոր քաղցկեղով հիվանդներին խորհուրդ է տրվում բուժումից առաջ և հետո կատարել ԷՍԳ: Սրտի տոքսիկության ԷՍԳ նշանները կարող են ներառել տախիկարդիա, ST-T ատամիկի փոփոխություններ, հաղորդչականության խանգարումներ, QT ինտերվալի

երկարացում կամ առիթմիաներ: Սակայն այս փոփոխությունները սպեցիֆիկ չեն, կարող են լինել անցողիկ և չեն կապվում քրոնիկ կարդիոմիոպաթիայի զարգացման հետ [70]: Սրտամկանի դիսֆունկցիայի հայտնաբերման համար էխոսրտագրությունը (էխոՍԳ) հակաքաղցկեղային թերապիայից առաջ, ընթացքում և հետո համարվում է ամենաընդունված մեթոդը [38, 54]:

Հակաքաղցկեղային թերապիայով պայմանավորված սրտամկանի դիսֆունկցիան սահմանվում է ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի 10 %-ից ավելի նվազմամբ՝ նորմայի ստորին սահմանից ցածր՝ 50 %-ից պակաս արժեքի [39, 54]: ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի նվազումը պետք է հաստատվի կրկնակի էխոՍԳ հետազոտության արդյունքում՝ ելակետային ախտորոշիչ հետազոտությունից 2-3 շաբաթ հետո, որը ցույց է տալիս ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի նախնական նվազումը [70]: ԷխոՍԳ-ը կարող է նաև հայտնաբերել հակաքաղցկեղային թերապիայի այլ բարդություններ, ներառյալ փականային և պերիկարդի հիվանդությունները և թոքային հիպերտենզիայի առկայությունը [31, 32]:

Վերջերս իրականացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ձախ փորոքի ընդհանուր երկայնական դեֆորմացիայի (ՁՓԸԵԴ) պատկերումը հանդիսանում է կարևոր ախտորոշիչ մեթոդ հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում առաջացած ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիան վաղ հայտնաբերելու համար [3]: Հայտնի է, որ ՁՓԸԵԴ-ը կարող է ճշգրիտ կանխատեսել ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի հետագա նվազումը [49, 56]: Այս ցուցանիշի ելակետային արժեքի 15 % -ից ավել հարաբերական նվազումը համարվում է ՁՓ-ի վաղ սուբկլինիկական դիսֆունկցիայի ցուցանիշ: ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան հաճախ է հայտնաբերվում քաղցկեղով հիվանդների մոտ, ինչպես բուժման սկզբում, այնպես էլ ընթացքում, սակայն որևէ ապացույցներ, որ բուժումը պետք է դադարեցնել նման արդյունքների առկայությամբ գոյություն չունեն [70]: Հյուսվածքային Դոպլեր հետազոտության մեթոդը նույնպես անհրաժեշտ է քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության դիսպանսեր հսկողության համար [17, 18]:

Սրտի մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիան (ՄՌՏ), որը թույլ է տալիս գնահատել սրտամկանի կառուցվածքը և ֆունկցիան, կարող է օգտակար լինել ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի պատճառը հայտնաբերելու համար [4, 67]: Սրտի ՄՌՏ հետազոտությունը, ի համեմատ էխոՍԳ-ի, ունի մի շարք առավելություններ: Այն հնարավորություն է տալիս իրականացնել ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի առավելապես ճշգրիտ և վերարտադրելի չափումներ, այսպիսով թույլ տալով ավելի վաղ

հայտնաբերել սրտամկանի ֆունկցիայի վատթարացումը [27]: Բացի այդ, այս հետազոտության միջոցով կարելի է առավելապես ճշգրտորեն հաշվարկել ՁՓ-ի զանգվածի չափորոշիչները: Այսպես, անտրացիկլինային քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոմիոպաթիայով հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ՁՓ-ի զանգվածի դոզակախյալ նվազում, որն ուղեկցվել է սրտամկանում ատրոֆիկ փոփոխություններով [50]: Սրտի ՄՌՏ հետազոտությամբ կարելի է գնահատել պերիկարդը, հատկապես կրծքավանդակի ճառագայթում ստացած հիվանդների մոտ [70]: Ուշ գադոլինիումային պատկերումը կիրառվում է սրտամկանում սպիերի և ֆիբրոզի առկայությունը հայտնաբերելու համար, որոնք կարող են կանխատեսող նշանակություն ունենալ ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի համատեքստում [28, 53]:

Սրտային բիոմարկերները կարող են որոշվել կարդիոտոքսիկ քիմիոթերապիայի ընթացքում սրտամկանի վաղ վնասումը հայտնաբերելու նպատակով: Քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության հայտնաբերման համար խոստումնալից է գերզգայուն տրոպոնին I-ի (hs-TnI) և ՈՒՆՊ-ի կիրառումը [23, 56]: Որոշ բորբոքային բիոմարկերներ, ներառյալ C-ռեակտիվ սպիտակուցը, ՈՒՆԳ- α և ԻԼ-6-ը, կարող են կիրառվել որպես սրտային հիվանդների մոտ ՍՍ զարգացումը կանխատեսող գործոններ [24, 43]:

Ներկայումս, բացակայում են ապացույցները, որ կարելի է դադարեցնել կամ ընդհատել քիմիոթերապիան կամ նպատակային բուժումը, հիմնվելով սրտային բիոմարկերի նորմայից շեղված տվյալների վրա, որոնք վկայում են կարդիոտոքսիկության բարձր ռիսկի առկայության մասին [70]: Բարձր դոզայով կոմբինացված քիմիոթերապիա ստացող հիվանդների մոտ ելակետային նորմայից տրոպոնին I-ի աճը կարող է բացահայտել այն հիվանդներին, որոնց մոտ զարգանում է սրտամկանի դիսֆունկցիա՝ հիվանդության անբարենպաստ ելքով, հատկապես երբ տրոպոնինի աճը տևական է: Այդ հիվանդներին կարող է օգտակար լինել անգիոտենզին-փոխակերպող ֆերմենտի (ԱՓՖ) պաշարիչներով բուժումը [8-10]: Անտրացիկլիններ և/կամ տրաստուգումաբ ստացող քաղցկեղով հիվանդների մոտ տրոպոնին I-ի աճը կանխատեսում է հետագա ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի զարգացում [37]: Սակայն, սրտային բիոմարկերների դերը նպատակային մոլեկուլային թերապիաների, ներառյալ տրաստուգումաբի, կարդիոտոքսիկության հայտնաբերման համար դեռևս պարզաբանված չէ [70]:

ՍՍ ախտորոշման համար նատրիուրետիկ պեպտիդների նույնսիսկ շատ ցածր քանակը կարող է բացահայտել բարձր ռիսկի հիվանդներին և ուղղորդել իրականացվող թերապիան [40]: Քիմիոթերապիայի համատեքստում, B-տիպի նատրիումուրետիկ պեպտիդի (BNP)

և N-տերմինալ պրո-B տիպի նատրիուրետիկ պեպտիդի (NT-proBNP) որոշումը կարող է օգտակար լինել, սակայն նրանց դերը սրտի տոքսիկության դինամիկ հսկողության ընթացքում բարձր ռիսկի հիվանդներին հայտնաբերելու համար դեռևս հաստատված չէ [66]: ԷխոՍԳ և սրտային բիոմարկերների միջոցով կարդիոտոքսիկության հսկողության ժամկետը անհրաժեշտ է որոշել անհատապես՝ յուրաքանչյուր հիվանդի համար հաշվի առնելով սրտանոթային ռիսկի առկայությունը և նշանակված սպեցիֆիկ հակաքաղցկեղային բուժման սխեման [70]:

Հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում զարգացող սրտանոթային բարդությունների կանխարգելումը և բուժումը

ՁՓ-ի անախտանիշ դիսֆունկցիայով կամ ՍԱ-մբ քաղցկեղով հիվանդների մոտ հակաքաղցկեղային թերապիայի ընթացքում ցուցված է նշանակել ԱՓՖ-ի պաշարիչներով կամ անգիոտենզինային (ԱՏ) II ընկալիչների պաշարիչներով և β-պաշարիչներով բուժում [15]: Քաղցկեղից վերապրածների մոտ, որոնց թիվը վերջին տասնամյակի ընթացքում զգալիորեն աճել է, նույնպես անհրաժեշտ է իրականացնել սրտի ֆունկցիայի դինամիկ հսկողություն [42, 44]: Կախված քաղցկեղի տեսակից և բուժման սխեմայից, այս հիվանդների մոտ կարող են զարգանալ մի շարք սրտանոթային բարդություններ՝ սրտամկանի դիսֆունկցիա, անոթների ախտահարում և փականային հիվանդություններ [70]: Անոթացիկլինային քիմիոթերապիա ստացած քաղցկեղով վերապրածների մոտ բարձր է ՁՓ-ի դիսֆունկցիայի և ՍԱ զարգացման ռիսկը [30, 62, 63], որոնք կարող են զարգանալ հակաքաղցկեղային բուժումից 10 տարի անց [16]: Այսպիսով, դեղերի բարձր կուտակային դոզայով բուժված կամ դարձելի ՁՓ-ի դիսֆունկցիայով քաղցկեղից վերապրածների մոտ անհրաժեշտ է իրականացնել լաբորատոր սրտային բիոմարկերների և գործիքային ախտորոշիչ հետազոտություններ [40, 47]:

Սրտի իշեմիկ հիվանդության և անոթային ախտաբանության գնահատումը խորհուրդ է տրվում միջնորմի ճառագայթում ստացած, նույնիսկ անախտանիշ հիվանդների մոտ, հակաքաղցկեղային բուժման ավարտից 5 տարի հետո և այնուհետև յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ անգամ [22, 41]: Անոթների ախտահարումը կարող է տեղակայվել ճառագայթվող օջախից դիստալ հատվածում, այն դեպքերում, երբ քաղցկեղով հիվանդներն, ի լրացում ճառագայթային բուժման, ստացել են նաև քիմիոթերապիա [36]: Ճառագայթային թերապիայով պայմանավորված փականային հիվանդությունները հաճախ են հայտնաբերվում միջնորմի ճառագայթումից միջինը 22 տարի անց [26]: Այս

հիվանդներին խորհուրդ է տրվում իրականացնել ԷխտՄԳ և սրտի ՄՌՏ հետազոտություն՝ փականների կառուցվածքային փոփոխությունները գնահատելու նպատակով:

Այսպիսով, սրտաբանների առջև խնդիր է դրված կարդիոտոքսիկ քիմիոթերապիան սկսելուց առաջ իրականացնել քաղցկեղով հիվանդների նախնական հետազոտություն, նախորդող սրտանոթային ռիսկի գործոնների հսկողություն, որին պետք է հաջորդի կարդիոտոքսիկության կլինիկական նշանների մոնիտորինգ և կանխարգելիչ կամ թերապևտիկ միջոցների նշանակում [51, 60]:

Ներկայումս, առաջնային և երկրորդային կանխարգելիչ միջոցառումների ընտրությունը նույնպես հանդիսանում է կարևորագույն խնդիր [35]: Մինչ այժմ պարզ չէ, արդյո՞ք առաջնային կանխարգելումը միայն վերաբերում է սրտանոթային բարձր ռիսկի գործոններով հիվանդներին, թե այն կարող է կիրառվել բարձր կարդիոտոքսիկ ազդեցությամբ թերապիայի դեպքում [70]: Եթե կարդիոտոքսիկության առաջնային կանխարգելումը դեռևս հետազոտվում է, ապա երկրորդային կանխարգելումը, չնայած մի շարք հարցադրումների, արդեն ընդգրկված է հիվանդների վարման ուղեցույցներում [55]: Այսպես, երկրորդային կանխարգելման ներկա մեթոդներից մեկի՝ ՉՓ-ի արտամղման ֆրակցիայի հաջորդական գնահատման զգայնությունը բավարար չէ [29]:

Սրտային բիոմարկերների և ախտորոշիչ մեթոդների զուգակցված կիրառումը ևս ունի մի շարք սահմանափակումներ [56]: Նախկին հետազոտությունները ցույց են տվել, որ տրոպոնին I-ը և ՌԻՆՊ-ը կարող են օգտակար լինել հակաքաղցկեղային թերապիայի արդյունքում զարգացող սրտամկանի դիսֆունկցիայի և ՍԱ վաղ ախտորոշման համար [37, 40, 68]: Սակայն անհրաժեշտ են վերջնական տվյալներ քաղցկեղի բուժման կլինիկորեն նշանակալի ուշ հետևանքները բիոմարկերների միջոցով կանխատեսելու համար [70]:

Հայաստանում օնկոսրտաբանության զարգացման ոլորտում կարևոր է սրտաբանների և ուռուցքաբանների ապագա համագործակցությունը: Այսօր անհրաժեշտ է ավելի հստակ պատկերացնել, թե ինչպիսի քաղցկեղով հիվանդների համար է անհրաժեշտ սրտային թերապիայի իրականացումը՝ այն կազմակերպելու նպատակով: Քաղցկեղով հիվանդների մոտ սրտամկանի ֆունկցիայի դինամիկ հսկողությունը և դեղորայքային բուժումը հնարավորություն կընձեռեն հնարավորինս կանխարգելել սրտանոթային բարդությունների զարգացումը, բարելավել նրանց կյանքի որակը և ապրելիությունը:

Поступила 12.09.17

**Диагностика и фармакологическая профилактика
кардиотоксичности, индуцированной
химиотерапией, у больных раком**

А.Л. Бархударян

В данном обзоре рассматриваются сердечно-сосудистые осложнения при химиотерапии у больных раком. Результаты клинических исследований показали, что кардиотоксическое действие химиотерапии может вызвать систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) и развитие сердечной недостаточности у больных раком. Для диагностики субклинического поражения миокарда используются усовершенствованные методы эхокардиографии, магнитно-резонансная томография, электрокардиография и лабораторные биомаркеры. Лечение пациентов с уменьшенной фракцией выброса ЛЖ с ингибиторами АПФ и β -блокаторами может способствовать улучшению дисфункции ЛЖ и клинического прогноза этих больных. Динамический мониторинг функции миокарда и фармакологическое лечение могут способствовать профилактике сердечно-сосудистых осложнений при химиотерапии, повышению качества жизни и выживаемости больных с онкологическими заболеваниями.

**The diagnosis and pharmacological prevention of chemotherapy-
induced cardiotoxicity in patients with cancer**

A.L. Barkhudaryan

This review discusses the cardiac complications of chemotherapy in patients with cancer. The results of clinical studies have shown that cardiotoxic treatment can cause left ventricular (LV) systolic dysfunction and development of heart failure in cancer patients. The advanced echocardiographic methods, cardiac magnetic resonance (CMR) imaging, electrocardiography and laboratory markers are used to diagnose the subclinical myocardial injury. Treatment of patients with reduced LV ejection fraction with ACE-inhibitors and β -blockers can contribute to the improvement of LV dysfunction and prognosis of cancer patients. Monitoring of cardiac function and treatment could contribute to prevention of cardiac complications of cancer therapy, improve the quality of life and survival of patients with cancer.

Գրականություն

1. *Albini A., Pennesi G., Donatelli F. et al.* Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2010;102: 14-25.

2. *Antoun S., Baracos V.E., Birdsell L., Escudier B., Sawyer M.B.* Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.*, 2010; 21:1594–1598.
3. *Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. et al.* International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report. *Lancet Oncol.*, 2015;16:e123–136.
4. *Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N., Srivastava D. et al.* Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J. Clin. Oncol.*, 2012;30:2876–2884.
5. *Asp M.L., Tian M., Wendel A.A., Belury M.A.* Evidence for the contribution of insulin resistance to the development of cachexia in tumor-bearing mice. *Int. J. Cancer*, 2010; 126:756–763.
6. *Barkhudaryan A., Scherbakov N., Springer J., Doehner W.* Cardiac muscle wasting in individuals with cancer cachexia. *ESC Heart Failure*, 2017, doi: [10.1002/ehf2.12184](https://doi.org/10.1002/ehf2.12184).
7. *Bello C.L., Mulay M., Huang X. et al.* Electrocardiographic characterization of the QTc interval in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic-pharmacodynamics evaluation of sunitinib. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15:7045–52.
8. *Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T. et al.* Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006; 114:2474–2481.
9. *Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004;109:2749–2754.
10. *Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A.* Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 36:517–522.
11. *Chen M.H., Kerkela R., Force T.* Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*, 2008; 118: 84–95.
12. *Cho D.C., Puzanov I., Regan M.M. et al.* Retrospective analysis of the safety and efficacy of interleukin-2 after prior VEGF-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Immunother.*, 2009; 32:181–5.
13. *Chu T.F., Rupnick M. A., Kerkela R. et al.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007;370: 2011–2019.
14. *Cochet A., Quilichini G., Dygai-Cochet I. et al.* Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast. Cancer Res. Treat.*, 2011;130(3):845–54.
15. *Copur M.S., Obermiller A.* An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin. Colorectal. Cancer*, 2011;10:151–156.
16. *De Azambuja E., Ameye L., Diaz M. et al.* Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 2015;51:2517–2524.
17. *Di Lisi D., Bonura F., Macaione F. et al.* Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the conventional echocardiography and the tissue Doppler. *Minerva Cardioangiol.*, 2011; 59:301–308.
18. *Di Lisi D., Bonura F., Macaione F. et al.* Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs.*, 2011; 22:468–472.
19. *Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al.* Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann. Oncol.*, 2009; 20:1535–1542.
20. *Ewer M.S., Ewer S.M.* Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2015;12:620.
21. *Ewer M.S., Ewer S.M.* Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2010; 7: 564–575.

22. Ewer M.S., Lenihan D.J. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J. Clin. Oncol.*, 2008;26:1201–1203.
23. Feola M., Garrone O., Occelli M. et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int. J. Cardiol.*, 2011;148:194–198.
24. Fülster S., Tacke M., Sandek A. et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure(SICA-HF). *Eur. Heart. J.*, 2013; 34:512–519.
25. Gillespie H.S., McGann C.J., Wilson B.D. Noninvasive diagnosis of chemotherapy related cardiotoxicity. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2011; 7:234–244.
26. Glanzmann C., Huguenin P., Lutolf U.M. et al. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother. Oncol.*, 1994; 30:43–54.
27. Grothues F., Smith G.C., Moon J.C. et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.*, 2002;90(1):29–34.
28. Gulati A., Jabbour A., Ismail T.F. et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*, 2013;309:896–908.
29. Heidenreich P.A., Hancock S.L., Lee B.K. et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003;42: 743–749.
30. Hequet O., Le Q.H., Moullet I. et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J. Clin. Oncol.*, 2004;22: 1864–1871.
31. Hering D., Faber L., Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2003;92:226–230.
32. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*, 2003;290:2831–2837.
33. Kazemi-Bajestani S.M., Becher H., Butts C. et al. Development of cancer cachexia-associated cardiac atrophy over time in advanced non-small cell lung cancer: First report in human patients. [abstract]. In: Stefan D. Anker, Stephan von Haehling, editors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2015; 4(6): 462. 8th Int. Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting; 2015 Dec 4-6; Paris, France.
34. Kazemi-Bajestani S.M., Becher H., Fassbender K. et al. Concurrent evolution of cancer cachexia and heart failure: bilateral effects exist. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014; 5: 95–104.
35. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*, 2012;126:2749–2763.
36. Koppelmans V., Vernooij M.W., Boogerd W. et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2015;33:588–593.
37. Ky B., Putt M., Sawaya H. et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014;63:809–816.
38. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P. et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.*, 2013;14:721–740.
39. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

- Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2015;28:1–39.e14.
40. *Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C. et. al.* Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*, 2013;310:66–74.
 41. *Lenihan D.J., Cardinale D.M.* Late cardiac effects of cancer treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2012;30:3657–3664.
 42. *Lenihan D.J., Oliva S., Chow E.J., Cardinale D.* Cardiac toxicity in cancer survivors. *Cancer*, 2013;119(Suppl 11):2131–2142.
 43. *Lubrano V., Pingitore A., Carpi A., Iervasi G.* Relationship between triiodothyronine and proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Biomed. Pharmacother.*, 2010;64:165–169.
 44. *McCabe M.S., Bhatia S., Oeffinger K.C. et. al.* American Society of Clinical Oncology statement: achieving highquality cancer survivorship care. *J. Clin. Oncol.*, 2013;31:631–640.
 45. *Mego M., Reckova M., Obertova J. et. al.* Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.*, 2007; 18: 1906–1907.
 46. *Menna P., Paz O.G., Chello M. et. al.* Anthracycline cardiotoxicity. *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2012; 11 Suppl 1: S21–36.
 47. *Mitani I., Jain D., Joska T.M. et. al.* Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J. Nucl. Cardiol.*, 2003;10:132–139.
 48. *Murphy K.T.* The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2016; 310: H466-77.
 49. *Negishi K., Negishi T., Hare J.L. et. al.* Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2013;26:493–498.
 50. *Neilan T.G., Coelho-Filho O.R., Pena-Herrera D. et. al.* Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am. J. Cardiol.*, 2012;110(11):1679-86.
 51. *Okwuosa T.M., Barac A.* Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015; 66:1193–1197.
 52. *Pai V.B., Nahata M.C.* Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug. Saf.*, 2000; 22: 263–302.
 53. *Penugonda N.* Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2010;6:134–136.
 54. *Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et. al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2014;15:1063–1093.
 55. *Saif M.W., Shah M.M., Shah A.R.* Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2009;8:191–202.
 56. *Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et. al.* Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ. Cardiovasc. Imaging.*, 2012;5:596–603.
 57. *Schieszer J.* The underreported cardiac toxicity of anticancer drugs. *Solid Tumors*, 2012; 07: 06.
 58. *Serrano C., Cortes J., De Mattos-Arruda L. et. al.* Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann. Oncol.*, 2012; 23: 897–902.
 59. *Shi Y., Moon M., Dawood S. et. al.* Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity. *Herz*, 2011; 36: 296–305.
 60. *Speyer J.L., Green M.D., Zeleniuch-Jacquotte A. et. al.* ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1992;10:117–127.

61. *Springer J., Tschirner A., Haghikia A. et. al.* Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *Eur. Heart J.*, 2014; 35: 932-941.
62. *Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C.T. et. al.* Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991;266:1672–1677.
63. *Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003;97:2869–2879.
64. *Telli M.L., Hunt S.A., Carlson R.W., Guardino A.E.* Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J. Clin. Oncol.*, 2007; 25: 3525–3533.
65. *Telli M.L., Witteles R.M., Fisher G.A., Srinivas S.* Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann. Oncol.*, 2008; 19: 1613–1618.
66. *Thakur A., Witteles R.M.* Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J. Card. Fail.*, 2014;20:155–158.
67. *Thavendiranathan P., Wintersperger B.J., Flamm S.D., Marwick T.H.* Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2013;6:1080–1091.
68. *Yoon G.J., Telli M.L., Kao D.P. et. al.* Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010;56:1644–1650.
69. *Yu A.F., Steingart R.M., Fuster V.* Cardiomyopathy associated with cancer therapy. *J. Card. Fail.*, 2014; 20: 841–852.
70. *Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et. al.* Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 2768-2801.

**Активность нейронов ядра солитарного тракта при
высокочастотной стимуляции гипоталамических ядер
в условиях унилатеральной лабиринтэктомии,
сочетанной с вибрационным воздействием**

**С.Г. Саркисян¹, М.А. Даниелян², В.А. Чавушян²,
С.М. Минасян¹**

¹ЕГУ, биологический факультет,
Институт общей биологии, группа физиологии человека и животных
²Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22

Ключевые слова: лабиринтэктомия, вибрационное воздействие, ядро солитарного тракта, стимуляция гипоталамуса

Среди различных проявлений вестибулярной дисфункции особое место занимает нарушение равновесия. В последние десятилетия все более важное значение приобретают методы физического воздействия на статокINETическую систему [3,6]. По данным многих авторов, в область ядра солитарного тракта (ЯСТ) по висцеральным и соматическим волокнам стекается обширная афферентация от механо-, баро-, хемо- и проприорецепторов. Афферентные волокна блуждающего нерва входят в солитарный тракт и доходят до его ядер [11]. Часть нейронов ядер солитарного тракта получает первичную вестибулярную информацию, а большая часть афферентов поступает в мозжечок. К нейронам II порядка (за исключением интерстициальных ядер) идут афференты от контралатеральных вестибулярных ядер, от мозжечка, ретикулярной формации и спинного мозга. Многие волокна центральных отрезков блуждающего нерва после узлового ганглия становятся тонкими и лишаются миелиновой оболочки, превращаясь в немиелинизированные [24]. Нейроны ЯСТ получают афферентацию по «С» волокнам блуждающего нерва, и в передаче афферентных влияний на нейроны ЯСТ определенную роль играют NMDA-рецепторы [41]. Установлено, что при поражении диэнцефального уровня вестибулярный нистагм резко тормозится, а вегетативные реакции резко увеличиваются. При подкорковом поражении в височно-теменно-лобных областях возникает асимметрия по направлению экспериментального нистагма, с сильным головокружением, тоничностью реакции в сторону быст-

рого компонента нистагма, особенно при декомпенсации вестибулярной функции. В сложном процессе вестибулярной компенсации особое значение имеют сенсомоторная активность и физиологические упражнения [19]. Вестибулярная компенсация зависит от сенсорных импульсов, поступающих от визуальных и проприоцептивных источников, а также от работающей части вестибулярного аппарата. Эти сенсорные импульсы, включая сложные нейрофизиологические и адаптационные механизмы, способствуют функциональному восстановлению вестибулярного анализатора. Любые факторы, которые способны усилить эти импульсы, следует считать благоприятными и необходимо использовать в клинике при лечении больных с односторонним периферическим поражением [3,19]. В свою очередь, нейросекреторная система гипоталамуса (в частности, супраоптическое ядро – СОЯ) играет важную роль в ответах организма на вибрационное воздействие (ВВ) [25]. Нейроны паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, получая билатеральные афференты, усиливают бульбарные стимулы с целью интеграции вегетоавтономных рефлексов [23]. Для активации последних в гипоталамус передается бульбарная информация, обработанная преимущественно в верхнем и латеральном вестибулярном ядрах [22]. Активность нейронов ПВЯ изменяется также в ответ на интеро- и экстерорецепторные стрессоры [40]. Вышеотмеченное служит основанием морфофизиологического изучения двусторонних гипоталамо-бульбарных эффектов от PV и SO к ЯСТ после унилатеральной лабиринтэктомии (УЛ), сочетаемой с ежедневным ВВ у крыс, с целью выявления его возможного протекторного воздействия. Немногочисленные изучения указывают на возможную активирующую роль ВВ на бульбарные нейроны [8]. Остается актуальной роль ВВ в бульбарной компенсации.

Целью данного исследования явилось электрофизиологическое и морфогистохимическое изучение гипоталамо-бульбарной системы в условиях УЛ, сочетанной с ВВ.

Материал и методы

Наркотизированные (нембутал 40 мг/кг, в/б) крысы линии Альбино (250±50г) подвергались правосторонней УЛ по методу А.В. Мокроусовой (электрокоагуляция постоянным током 8.0-8.5 мА в течение 2 мин) [5]. Спустя 2 дня животные подвергались ВВ (частотой 60 Гц, амплитудой 0.4 мм) в течение 15 дней, ежедневно по 2 часа на вибростенде ЭВ-1. Спустя 17 дней после УЛ в остром эксперименте животных под уретановым наркозом (1.2 г/кг, в/м) обездвиживали 1% дитилином (25 мг/кг, в/б) и переводили на искусственное дыхание. Высокочастотную стимуляцию (ВЧС) ПВЯ и СОЯ осуществляли биполярными концентрическими электродами с межэлектродным расстоянием 0.5-0.8 мм, диаметром кончика 30

мкм. Стереотаксически ориентированный стеклянный микроэлектрод с кончиком 1–2 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, вводили в ЯСТ для регистрации импульсной активности одиночных нейронов, вызванной на ВЧС ПВЯ и СОЯ с ипсилатеральной (и) и контралатеральной (к) стороны (прямоугольными толчками тока длительностью 0.05 мс, амплитудой 0.12 - 0.18 мВ и частотой 100 Гц на протяжении 1 сек). Отводящий и раздражающий электроды вводили согласно стереотаксическим координатам по атласу Paxinos G and Watson C. [28]. Электрофизиологическую регистрацию производили на основе программно обеспеченной селекции и одновременного многоуровневого статистического анализа импульсного потока нейрональной активности до и после раздражения с последующим построением перистимульных временных гистограмм, развернутой картины распределения спайков в реальном времени, гистограмм частоты спайков с вычислением средней частоты и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$). Анализ обеспечивал также построение комплексных усредненных и суммированных гистограмм, кумулятивных и частотных, а также растровых гистограмм спайкинга сразу от множества нейронов. Для определения статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия стимула использовался непараметрический критерий проверки однородности двух независимых выборок – двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 10-секундный интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность – z-тест. Сравнение критических значений с табличными значениями нормального распределения при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001 (для различных испытаний), показывает, что в результате ВЧС для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имеется статистически значимое изменение как минимум с уровнем значимости 0.05.

Для гистохимического исследования соответствующие участки мозга крыс фиксировали 1-2 дня в 5% нейтральном формалине, приготовленном на фосфатном буфере. Фронтальные замороженные срезы ЯСТ (40-50 μM) обрабатывали согласно новому подходу по выявлению активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы, разработанному Меликсетян И.Б. [4]. После промывки слайсы проявляли в 3% растворе сульфида натрия и заключали в канадский бальзам.

Результаты и обсуждение

а) Электрофизиологическое исследование. В электрофизиологических изучениях исследован характер реакций 121 единицы одиночных нейронов ЯСТ на ВЧС переднегипоталамических ядер при УЛ в сочетании

с ВВ. Выявлены следующие типы ответов: возбуждающие – ТП, ПТП, ТП+ПТП; тормозные – ТД, ПТД, ТД+ПТД и смешанные – ТД+ПТП. На пораженной стороне ЯСТ было зарегистрировано 53, из коих ареактивные на стимуляцию ПВЯ и СОЯ были только 2 единицы, а на интактной стороне – 68 единиц, ареактивные отсутствовали. Из числа ответоспособных нейронов (51 единица) делабинтированной стороны ЯСТ на стимуляцию ПВЯк и СОЯи мономодальный характер к каждому раздражителю проявили по 3 и 5.9 %, соответственно, а остальные 45 нейронов отвечали на стимуляцию обоих гипоталамических ядер (88.2% – бимодальный характер). Большинство бимодальных единиц (50.9%) обладали разнонаправленными эффектами с преобладанием тормозных. Однонаправленными реакции были представлены 19 единиц (37.3%). Из 68 реактивных нейронов интактной стороны ЯСТ на стимуляцию ПВЯи и СОЯк мономодальными оказались 2 единицы (по 1.5%), а 66 нейронов были бимодальными с преобладанием разнонаправленных эффектов (97.1%) и только 31 единица (45.6%) проявляла однонаправленные эффекты.

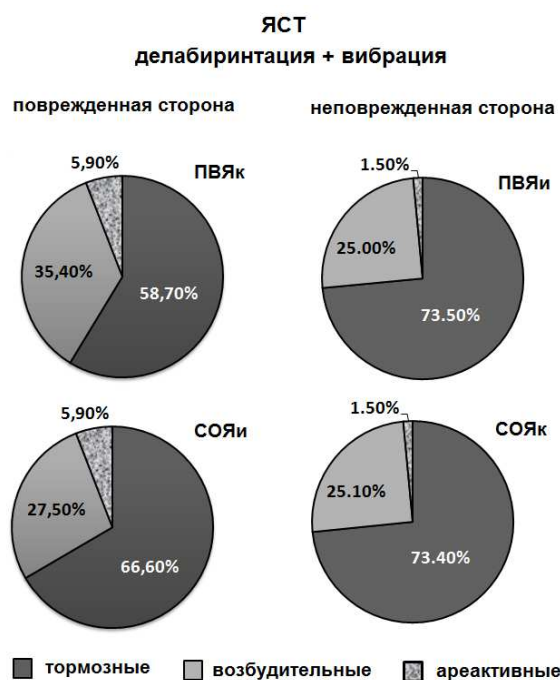


Рис.1. Долевое соотношение (в %) тормозных, возбуждающих и ареактивных типов ответов нейронов ЯСТ поврежденной и неповрежденной стороны на двустороннюю ВЧС гипоталамических ядер после УЛ, сочетанной с ВВ. Сокращения: ПВЯи–паравентрикулярное ядро ипсилатеральной, по отношению к регистрирующему электроду, стороны, ПВЯк – то же контралатеральной стороны, СОЯи – супраоптическое ядро ипсилатеральной по отношению к регистрирующему электроду стороны, СОЯк – то же контралатеральной стороны

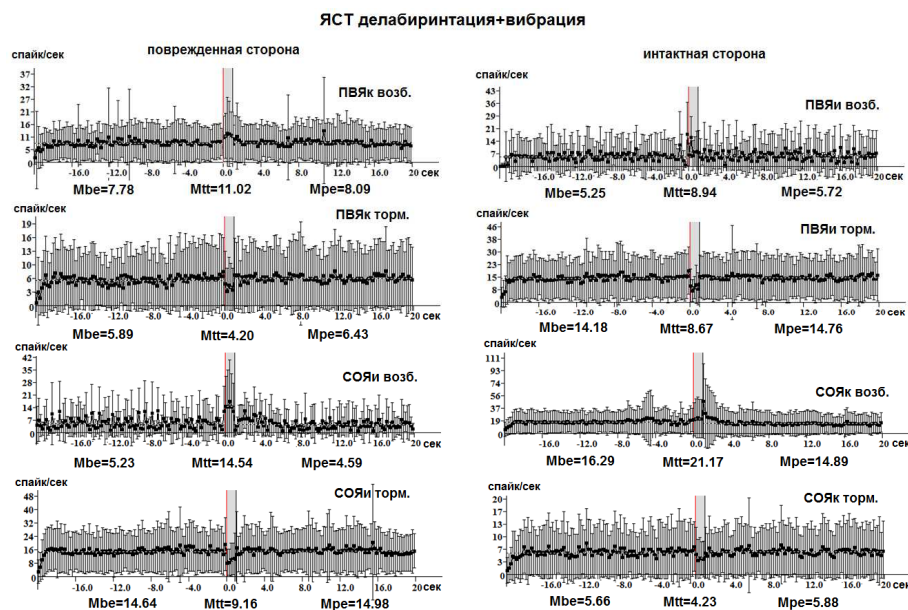


Рис. 2. Перистимульные диаграммы средней частоты спайков, построенные на основе усреднения пре- и постстимульной спайковой активности всего массива единичных нейронов ЯСТ группы Делабиризация+вибрация, проявляющих возбудительные (возб.), тормозные (торм.) ответы при ВЧС ПВЯ, СОЯ гипоталамуса. Снизу указаны цифровые значения средней частоты (спайк/сек) в реальном времени 20 сек до (Mbe) и 20 сек после (Mpe) ВЧС, включая временной отрезок ВЧС (Mtt в течение 1 сек). Сокращения: ПВЯк – паравентрикулярное ядро контралатеральной (по отношению к регистрирующему электроду) стороны, ПВЯи – соответственно ипсилатеральной стороны, СОЯк – супраоптическое ядро контралатеральной (по отношению к регистрирующему электроду) стороны, СОЯи – соответственно ипсилатеральной стороны; be (before event) – временной отрезок до стимуляции, pe (post event) – временной отрезок после стимуляции, tt (time tetanization) – время ВЧС

Процентная доля нейронов с возбудительным, тормозным и смешанным типом ответов представлена на рис.1. На стимуляцию ПВЯк и СОЯи регистрировали ПТД (47.0 и 54.8% соответственно), ПТП (31.4 и 19.6% соответственно), ТП (2.0 и 2.0% соответственно) и ТД (11.7 и 11.8% соответственно) (рис.1). При стимуляции ПВЯи и СОЯк на интактной стороне ЯСТ распределение ответов по типу реакций таково: высокий уровень посттетанической депрессии ПТД – 41.1 и 63.1% соответственно, ПТП – 23.5 и 22.1% соответственно и ТД – 16.3 и 10.3% соответственно. Итак, на основании полученных данных видно, что на интактной (неповрежденной) стороне при стимуляции ПВЯи и СОЯк доминирует депрессия – 73.5 и 73.4% соответственно, а возбудительный эффект составляет 25.0 и 25.1% соответственно (рис.1). Делабиринтированная сторона представлена следующим образом: при стимуляции ПВЯк и СОЯи

также преобладает депрессия (58.7 и 66.6%), по сравнению с возбуждением (35.4 и 27.5% соответственно) (рис.1).

Анализ выраженности возбудительных и депрессивных ответов нейронов ЯСТ на основе диаграмм средней частоты представлен на рис. 2. В нейронах ЯСТ поврежденной стороны возбудительные ответы выражены слабо: 1.4 раза (11.02 : 7.78) на ВЧС ПВЯк и 2.8 раза (14.54 : 5.23) на ВЧС СОЯи (рис. 2). Доминирующие по численности нейроны ЯСТ поврежденной стороны проявляли выраженные ТД ответы: 1.4 раза (5.89 : 4.2) и 1.6 раза (14.64 : 9.16) на ВЧС ПВЯк и СОЯи соответственно. В нейронах ЯСТ интактной стороны регистрировали следующие эффекты. Выраженность ТП – 1.7 раза (8.94 : 5.25) на ВЧС ПВЯи и ПТП – 1.3 раза (21.17 : 16.29) на ВЧС СОЯк. Тормозные ответы нейронов ЯСТ интактной стороны более выражены: 1.6 раза (14.18 : 8.67) и 1.3 раза (5.66 : 4.23) на ПВЯи и СОЯк соответственно (рис. 2). В нейронах ЯСТ интактной стороны регистрировали следующие эффекты. Выраженность ТП – 1.7 раза (5.25 : 8.94) на ВЧС ПВЯи и ПТП – 1.3 раза (21.17 : 16.29) на ВЧС СОЯк. Депрессорные ответы нейронов ЯСТ интактной стороны более выражены: 1.6 раза (14.18 : 8.67) и 1.3 раза (5.66 : 4.23) на ПВЯи и СОЯк соответственно (рис. 2).

В настоящей серии экспериментов получены данные, свидетельствующие о высокой чувствительности нейронов ЯСТ к комбинированному воздействию УЛ и ВВ. В последние десятилетия в связи с увеличением нейродегенеративных заболеваний придается все большее значение вопросам нарушения взаимодействия нейромедиаторов в синхронизации работы нервных сетей. При ряде нейродегенеративных заболеваний показаны нарушения коммуникационных связей различных нейротрансмиттерных систем, в частности, между глутамат- и ГАМК-ергической системами. Полагается, что ГАМК и глицин могут играть важную и, возможно, изменяющуюся роль в развивающейся и зрелой центральной вестибулярной системе. В свою очередь, установлена решающая роль событий, опосредованных рецепторами ГАМК в нейронах вестибулярных ядер при восстановлении функции после УЛ, известных в качестве вестибулярной компенсации [31-34]. Далее, при ВВ отмечается одновременное нарушение моноаминовых, аминокислотных и других нейрорегуляторных механизмов, что, безусловно, является отражением их тесных взаимосвязей в норме [35]. Так, низкочастотное ВВ (20 Гц с амплитудой 0.4 мм) повышает уровень ГАМК и активность глутаматдекарбоксилазы в стволе мозга, мозжечке у зрелых (12-месячных) крыс. В то же время активность ГАМК аминотрансферазы остается в основном неизменной; в отмеченных структурах мозга наблюдаемые изменения наиболее отчетливы на 30-й минуте и снижаются на 7 час и 30-й день вибрации [30]. У кошек после проведенной односторонней вестибулярной неврэктомии и воздействия пассивных, или статичных, визуальных стимулов после повреждения

нейрональный ответ остался неизменным. Напротив, в группе животных, подвергшихся раннему воздействию динамических визуальных стимулов, связанных с их двигательным поведением, наблюдался ответ вестибулярных нейронов на стороне повреждения, который повышает их активированную импульсацию до 1 Гц. Это поддерживает концепцию превалирования визуальных стимулов, то есть процесса сенсорного замещения на клеточном уровне, способного определять быстрые изменения визуальной обстановки на основе зрительных сигналов (вместо отсутствующей вестибулярной информации) [42].

С целью идентификации нейромедиаторов, участвующих в процессе восстановления вестибулярного равновесия, проведены экспериментальные иммунохимические исследования [20]. Авторы на зрелых кошках показали, что унилатеральная вестибулярная нейроэктомия вызывает интенсивную реактивную клеточную пролиферацию в деафферентированных вестибулярных ядрах [38]. Большинство этих новых клеток выживают один месяц после повреждения, вновь генерированные нейроны выражают ГАМК-ергический фенотип и могут соотноситься морфологически к внутренним комиссуральным нейронам, локальным вестибулярным интернейронам, или к группе II, III, IV, представляющих вестибуло-окулярные, вестибуло-оливарные и вестибуло-спинальные нейроны, соответственно [18]. Согласно результатам данного изучения, спустя 17 дней после УЛ в сочетании с ВВ в нейронах ЯСТ как поврежденной, так и неповрежденной стороны доминировал депрессивный тип ответов. Имеются данные, что после УЛ клеточная пролиферация наблюдается в ГАМК-ергических нейронах деафферентированного вестибулярного ядра [36]. Постповреждающее восстановление нарушенной вестибулярной функции изучено на различных животных моделях, однако остается открытым вопрос – способствуют ли функционально реактивный астрогенез и ГАМК-ергический нейрогенез вестибулярной компенсации [21]. Для детерминирования функциональной роли реактивной клеточной пролиферации в процессе вестибулярной компенсации, митотическая активность делящихся новых клеток блокировалась введением в четвертый желудочек cytosine- β -D arabinofuranoside (AraC, S phase-specific antimetabolic drug). Блокада клеточного деления и их соответствие выявлялось посредством BrdU, GAD67 и GFAP иммунореактивного окрашивания. Последствия воздействия AraC на процесс поведенческого восстановления оценивались при помощи окуломоторного и постуролокомоторного тестов [16]. Высокое число вновь генерированных нейронов наблюдали в медиальном, латеральном и нижнем вестибулярных ядрах, которые в основном ассоциировались со статической и динамической постуральной функцией [41]. Функциональное восстановление этих животных зависело не только от нейрогенеза и глиогенеза, но нуждалось в других субпроцессах на различных уровнях. Описаны различные механизмы пластичности, лежащие в основе вести-

булярной компенсации: молекулярные и нейрохимические изменения на пре- и постсинаптическом уровне вестибулярных нейронов [13,27], синаптическая пластичность [17], спраутинг аксонных коллатералей [15] и астроглиальная и микроглиальная реакция [12,14].

Интересно, что пик BrdU-позитивных клеток деафферентированных вестибулярных нейронов приходится на 3-й день унилатеральной вестибулярной нейроэктомии [38], что коррелирует с пиком BDNF и NGF (Brain derive neurotrophic factor, nerve growth factor, соответственно) иммунореактивных клеток [37], предполагающую, что нейротрофины, секретируемые как нейронами, так и глиальными клетками, могут модулировать клеточную пролиферацию, выживание и дифференциацию [29]. Чтобы выяснить функциональную роль ГАМК в данной модели и детерминировать природу ингибиторного действия ГАМК в сравнении с возбуждающим действием, необходимы специфические исследования по иммунореактивности. Однако результаты морфогистохимического изучения подтверждают нейропротекторную роль ВВ в условиях УЛ.

б) Гистохимическое изучение. В настоящем исследовании раздражением СОЯ и ПВЯ гипоталамуса сделана попытка выяснить роль и механизм воздействия нейропептидов на активность Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах ЯСТ мозга крыс. Результаты свидетельствуют, что при ВЧС раздражении СОЯ и ПВЯ гипоталамуса крыс отчетливого набухания нервных клеток в ЯСТ не наблюдается, в сравнении с интактными животными. Форма их нарушена, внутрицитоплазматическая грануляция усилена (рис. 3 А, В, Е). Наблюдаемая в нейронах ЯСТ высокая фосфатазная активность свидетельствует о повышении метаболизма. Важно отметить, что во всех нейронах ядра занимают центральное положение (рис. 3 В-Е), у большинства нервных клеток ядра увеличены и резко ограничены от цитоплазмы выраженной мембраной (рис. 3 Д). В ЯСТ у большинства нейронов перестают реагировать отростки (рис. 3 А-Е), но у некоторых клеток сохраняются деформированные отростки (рис. 3 Е), которые значительно укорачиваются, в отличие от нервных клеток других областей мозга, у которых в ответ на раздражение СОЯ и ПВЯ отростки прослеживаются на далеком от тела расстоянии, причем активность КФ высокая на всем их протяжении [7].

При описанном морфофункциональном состоянии нервных клеток отмечается активность ядер глиальных клеток, которые увеличиваются в размерах (рис. 3 В-Е).

В ответ на раздражение ядер гипоталамуса нейроглия реагирует против патогистологических изменений, происходящих в нервной паренхиме, в форме реактивных пролиферативных процессов. Нейроглия может играть нейропротекторную роль и усиливать процесс восстановления клеток. В межклеточном пространстве отмечается большое количество

зернистых телец (рис. 3 Д, Е), присутствие которых свидетельствует о явлениях очистки от продуктов расщепления и выделения. При раздражении СОЯ и ПВЯ, наряду с отмеченными клеточными структурами, реагируют кровеносные сосуды микроциркуляторного русла мозга. Снаружи на стенках кровеносных сосудов видны темноокрашенные перициты (рис. 3 А, Б, Г).

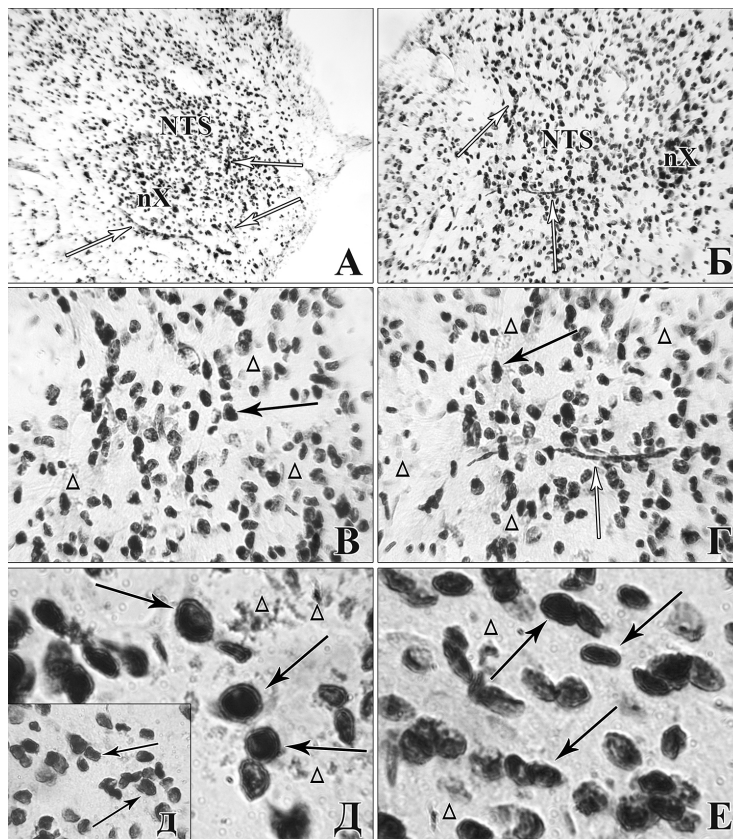


Рис. 3. Микрофотографии нейронов ядра солитарного тракта мозга при ВЧС раздражении СОЯ и ПВЯ гипоталамуса крысы. (На фоне реакции ядер нейроглии выявляются нейроны ЯСТ с набухшими гиперфосфорилированными ядрами (черные стрелки). Межклеточное пространство заполнено круглыми светлоокрашенными зернистыми тельцами (треугольники); белые стрелки указывают на кровеносные сосуды с перицитами; NTS – nucleus of the solitary tract; nX – ядро блуждающего нерва).

Увеличение : ок. 10, об. 10 (А); 16 (Б); 40 (В, Г); 100 (Д, д, Е)

Таким образом, изменения, наблюдаемые в морфологической картине ЯСТ, свидетельствуют о высокой ферментативной активности ее нейронов в ответ на ВЧС раздражение СОЯ и ПВЯ гипоталамуса, что, видимо, отражает мобилизацию защитных возможностей клетки при раз-

дражении вышеуказанных ядер гипоталамуса. При гипоталамическом раздражении у лабиринтэктомированных животных, подвергнутых вибрации, в ЯСТ характерно наличие реактивных явлений со стороны глиальных элементов, которые имеют в действительности огромное значение в обменных процессах нервной ткани [39]. Прежде всего отмечается активность ядер глиальных клеток, которые увеличиваются в размерах, форма становится изменчивой. Сателлитная нейроглиа стереотипно реагирует путем размножения для очистки этой области от продуктов расщепления, появившихся в результате поражения.

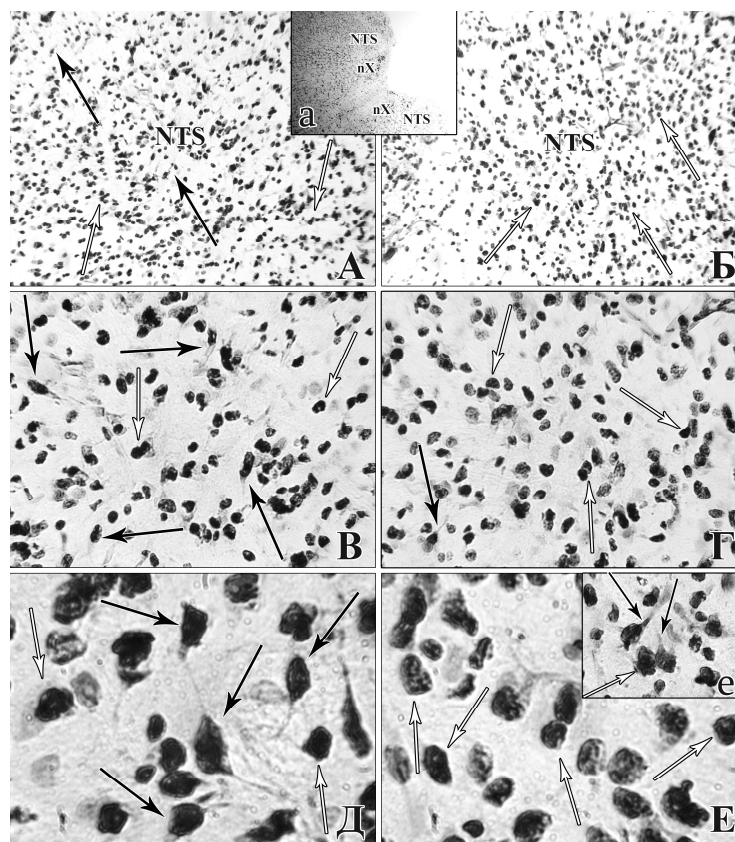


Рис. 4. Микрофотографии нейронов ядра солитарного тракта мозга лабиринтэктомированных крыс, подвергнутых вибрации, при ВЧС раздражении СОЯ и ПВЯ гипоталамуса крыс (А-В – неповрежденная и Г-Е – поврежденная стороны; белые стрелки – нейроны с набухшими гиперфосфорилированными ядрами на фоне реакции ядер нейроглии; черные стрелки – сохранившие форму и отростки нейроны с высокой ферментной активностью; выявляются капилляры с темнокрашенными перицитами; NTS – nucleus of the solitary tract; nX – ядро блуждающего нерва).

Увеличение: ок. 10, об. 2.5 (а); 16 (А, Г); 40 (Б, Д); 100 (В, Е, е)

Данные настоящего исследования выявили, что при гипоталамическом раздражении в ответ на вибрацию на лабиринтэктомированной стороне наблюдается смешанная морфологическая картина. Большинство нейронов теряют свою характерную форму и округляются. В таком состоянии клетки вздуваются, у большинства из них перестают реагировать отростки (рис. 4 Г-Е). Ядра клеток также оказываются сильно вздутыми, часто занимают почти всю цитоплазму. Морфологическая картина, присущая неспецифическим нейрональным поражениям, является ответной реакцией нейронов ЯСТ на одностороннюю лабиринтэктомию [10]. Местами среди нейронов, подвергнутых хроматолизу, наблюдаются сморщенные клетки с высокой ферментной активностью (рис. 4 Д). Следует отметить, что на лабиринтэктомированной стороне встречаются нейроны с нормальной морфологией, что является важным опознавательным фактором степени выживаемости клеток под воздействием вибрации (рис. 4 Д,Е).

На интактной стороне не наблюдается отчетливого набухания нейронов ЯСТ. Форма подавляющего большинства нейронов не нарушена, ядра занимают центральное расположение, внутрицитоплазматическая грануляция усилена, а в перикарионах большинства нервных клеток интенсивность окрашивания настолько усилена, что создает впечатление гомогенной окраски и субклеточные структуры не видны из-за темной и диффузной окраски (рис. 4 А-В). У единичных нейронов при наличии повышенной фосфатазной активности перинуклеарной зоны ядра нейронов выглядят светлыми (рис. 4 В). Местами встречаются сморщенные нейроны с нарушением контуров, без реакции отростков (рис. 4 Б, В). Характерным фактом гипоталамического раздражения является реакция отростков. У большинства нейронов интактной стороны ЯСТ отростки прослеживаются на далеком от тела расстоянии в данной плоскости сечения, причем активность КФ высокая на всем их протяжении (рис. 4 А-В). Таким образом, при гипоталамическом раздражении у лабиринтэктомированных животных, подвергнутых вибрации, в ЯСТ нейроны весьма интенсивно окрашены, что свидетельствует об их высокой ферментной активности. На интактной стороне активность кислой фосфатазы в нейронах более высокая, чем поврежденной. Уместно отметить, что наряду с указанными клеточными структурами реагируют кровеносные сосуды микроциркуляторного русла мозга, на стенках которых снаружи реагируют темноокрашенные перициты (рис. 4 Г-Е). Морфологическая картина является выражением ответной реакции на различные патологические воздействия экзо- и эндогенного происхождения, присущие неспецифическим нейрональным поражениям.

Данные предыдущих морфологических исследований ядра солитарного тракта у подвергнутых комплексному (лабиринтэктомия и вибрация) воздействию животных свидетельствуют о пролиферирующих процессах в

ЯСТ (отмечается увеличение плотности расположения клеток), о положительных изменениях в структуре нейронов данного ядра, выявлена регенерация нейронов, отмечается тенденция к восстановлению нормальной морфологической картины. Морфологическая картина напоминает картину, полученную нами у интактных крыс, за исключением того, что у лабиринтэктомированных животных под воздействием вибрации на поврежденной и интактной сторонах наблюдается снижение ферментной активности, которое является результатом расстройства обменных процессов. Наличие нейронов с нормальной морфологией свидетельствует об их резистентности. Снижение процессов фосфорилирования в нейронах является морфологическим доказательством расстройства их метаболизма, однако, анализируя изложенные данные, можно сказать, что под воздействием вибрации после лабиринтэктомии, благодаря действию компенсаторно-приспособительных механизмов, отмечается тенденция к восстановлению морфологической картины в ядре солитарного тракта [2].

В настоящей работе было обнаружено, что при гипоталамическом раздражении в нейронах ЯСТ крыс, подвергнутых комплексному влиянию лабиринтэктомии и вибрации, наблюдается повышение активности КФ (повышение метаболизма), усиление процессов фосфорилирования в клеточных структурах изучаемой области мозга, что в конечном итоге служит обеспечению оптимальных условий для процессов клеточного выживания и регенерации. Наши результаты дают основание предположить, что гормоны гипоталамуса, воздействуя на биохимические процессы мозга, являются регуляторами Ca^{2+} -зависимой КФ и усиливают ее активность в клеточных структурах центральной нервной системы, в частности в нейронах ЯСТ.

В заключение отметим, что одним из важнейших открытий последних лет стало выявление таких адаптационных свойств головного мозга, как нейрогенез и нейропластичность. Пластичность – фундаментальное свойство клетки, проявляющееся относительно устойчивыми модификациями реакций нейрона, внутриклеточными его преобразованиями, обеспечивающими изменения эффективности и направленности межнейронных связей. Выделяют несколько основных феноменов пластичности: привыкание, сенситизацию, клеточные аналоги ассоциативного обучения, явления долговременной потенциации и депрессии, пластичность пейсмейкерного механизма клетки. Благодаря нейропластичности обеспечивается компенсация и возможность восстановления утраченной функции при различных неврологических заболеваниях [1]. Если раньше при изучении процессов нейропластичности основное внимание уделялось корковым структурам, то в настоящее время считается, что процессы пластичности могут осуществляться на различных уровнях – как корковых, так и субкортикальных [26]. Анатомической основой нейропластичности является реорганизация соответствующих отделов головного мозга,

увеличение эффективности использования сохранившихся структур и более активное использование альтернативных проводящих путей [1]. Процесс компенсации обеспечивается наличием многосторонних анатомических связей между различными отделами нервной системы и пластичностью нервных центров. Утраченная функция восполняется целой функциональной системой с наличием многосторонних анатомических связей со взаимодействующими центральными и периферическими образованиями, создающими единый комплекс. Проблема восстановления связана с теорией динамической локализации функций и ее системной организацией, что позволило считать реорганизацию функций основным механизмом восстановления. Это нашло подтверждение в фактах конвергенции на одни и те же нейроны множества импульсов, несущих разномодальную информацию. В основе современных представлений о пластичности центральной нервной системы лежат: принцип полисенсорной функции нейрона (или нейронального пула) и иерархичность структур ЦНС. Важно также учитывать возможность воздействия на «патологическую» систему через активацию так называемых антисистем, что достигается либо физиологическими механизмами саногенеза, либо фармакологическими воздействиями [26].

Поступила 11.10.17

**Միայնակ խրձի կորիզի նեյրոնների ակտիվությունը
ենթատեսաթմբի կորիզների բարձրահաճախ գրգռման
ժամանակ միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայի և թրթռային
ազդեցության համակցման պայմաններում**

Ս.Հ. Սարգսյան, Մ. Հ. Դանիելյան, Վ.Ա. Չավուշյան, Ս.Մ. Մինասյան

Կատարվել է միայնակ խրձի կորիզի մեկական նեյրոնների ակտիվության հաճախականության փոփոխությունների ծրագրային վերլուծություն ենթատեսաթմբի հարփորոքային (ՀՓԿ) և վերտե սողական (ՎՏԿ) կորիզների բարձրահաճախ գրգռման ժամանակ միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայի պայմաններում՝ համակցված բազմօրյա թրթռային ազդեցությամբ: Միայնակ խրձի կորիզի անվնաս կողմի նեյրոններում ենթատեսաթմբի հարփորոքային և վերտե սողական կորիզների բարձրահաճախ գրգռման ժամանակ գերակշռում են արգելակող պատասխանները (73.50% և 73.40% համապատասխանաբար): Վնասված հատվածում ևս գերակշռում են արգելակող պատասխանները (58.70%

և 66.60% համապատասխանաբար)՝ դրդիչ ազդեցություններին զուգընթաց (35.40% և 27.50% համապատասխանաբար):

Ենթադրվում է, որ ԳԱԿԹ-էրգիական արդյունքների գերակշռումը նպաստում է միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայից հետո անդատակային փոխհատուցմանը: Ձևաբանահյուսվածաքիմիական հետազոտությունների արդյունքները հաստատում են թրթռային ազդեցության նյարդապաշտպանիչ դերը միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայի պայմաններում:

Activity of the neurons of solitary tract nucleus at stimulation of hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei in conditions of unilateral labyrinthectomy combined with vibration exposure

S.H. Sarkisyan, M.H. Danielyan, V.A. Chavushyan, S.M. Minasyan

We have performed a programmed analysis of frequency changes of single neuronal spike activity flow of the nucleus of the solitary tract (NST) in rats, evoked by high frequency stimulation (HFS) of paraventricular (PVN) and supraoptic nuclei (SON) of hypothalamus in conditions of unilateral labyrinthectomy (UL) combined with multi-day vibration exposure (VE).

In neurons of the uninjured side of the NST HFS PVN and SON dominate inhibitory responses (73.50% and 73.40%, respectively), on the affected side also predominate the inhibitory responses (58.70% and 66.60%, respectively) along with the excitatory ones (35.40% and 27.50%, respectively). It is assumed that the dominance of GABAergic effects contributes to vestibular compensation after UL. The results of the morphological and histochemical study confirm the neuroprotective role of VE in conditions of UL.

Литература

1. Дамулин И.В. Постинсультные двигательные расстройства. Consilium Medicum. 2003.
2. Даниелян М.А., Саркисян С.Г. Морфофункциональные изменения в ядре солитарного тракта крыс после лабиринтэктомии в комплексе с вибрацией. Вестник БГМУ, Уфа, 2017, 4, с.60-66.
3. Лучихин Л.А. Мат. Всероссийской научно-практической конференции. 2002, с. 17-21.
4. Меликсетян И.Б. Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология, СПб, 2007, 131, 2, с. 77- 80.
5. Мокроусова А. В. Делабиринтация белых крыс методом электрокоагуляции. Рос. Физ. жур. СССР, 1980. т. 66, 4, с. 599-602.
6. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А. Актуальные вопросы клинической отоларингологии. Мат. Международной конференции. М., 1992, с. 224-242.
7. Саркисян Дж.С., Саркисян С.Г., Меликсетян И.Б., Минасян С.М., Чавушян В.А. Морфо-физиологическое изучение проекции паравентрикулярного и супраоп-

- тического ядер гипоталамуса к верхнему вестибулярному ядру в норме и в условиях односторонней лабиринтэктомии. Асимметрия, М., 2010, т. 4, 1, с. 24-37.
8. Саркисян С.Г. Поствибрационные изменения фоновой импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта. Биол. журн. Армении, 2009, 1(61), с. 24 - 33.
 9. Саркисян С. Г., Минасян С. М., Мелкумян К.В., Айрапетян Т. А. Сравнительная характеристика импульсной активности ипси- и контралатеральных нейронов ядра солитарного тракта у делабиринтированных крыс. Мат. конф. «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга», М., 2014, с. 778-785.
 10. Саркисян С.Г., Даниелян М.А., Чавушян В.А., Минасян С.М. Эффект высокочастотной стимуляции при изучении проекций паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса к ядру солитарного тракта в норме и в условиях односторонней лабиринтэктомии. Мат. Второй Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация», М., 2016, с. 229-236.
 11. Bianchi A.L. Geterokontsentriceskaya skhodimost' retikulyarnykh neyronov s dykhatel'nyim ritmom. C. R. Soc. Biol., Paris, 1966, Vol. 160, p. 2387-2391.
 12. Campos Torres A., Vidal P.P., de Waele C. Evidence for a microglial reaction within the vestibular and cochlear nuclei following inner ear lesion in the rat. Neuroscience, 1999, Vol. 92, p. 1475-90.
 13. Darlington C.L., Smith P.F. Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances. Prog. Neurobiol., 2000, Vol. 62, p. 313-25.
 14. de Waele C., Campos Torres A., Josset P., Vidal P.P. Evidence for reactive astrocytes in rat vestibular and cochlear nuclei following unilateral inner ear lesion. Eur. J. Neurosci., 1996, Vol. 8, p. 2006-2018.
 15. Dieringer N. Vestibular compensation: neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. Prog. Neurobiol., 1995, Vol. 46, p. 97-129.
 16. Dutheil S., Brezun J. M., Leonard J. et al. Neurogenesis and astrogenesis contribution to recovery of vestibular functions in the adult cat following unilateral vestibular neurectomy: cellular and behavioral evidence. Neuroscience, 2009, Vol. 164, 4, p.1444-56.
 17. Gacek R. R., Khetarpal U., Schoonmaker J. Morphological and neurochemical correlates of vestibular compensation. Auris. Nasus. Larynx., 1998, Vol. 25, p.193-201.
 18. Holstein G.R. Inhibitory amino acid transmitters in the vestibular nuclei. In: Neurochemistry of the Vestibular System (eds. Beitz A.J., Anderson J.H.) CRC Press, Florida, 2000, p. 143-162.
 19. Jenkins H., Cohen H., Kimball K. Long-term vestibulo-ocular reflex changes in patients with vestibular adiation. Acta otolaryngologica, 2000, 120, 2, p.187-191.
 20. Lacour M., Tighilet B. Vestibular compensation in the cat: the role of histaminergic system. Acta Otolaringol. (Stockh.), 2000, Suppl. 544, p. 15 - 18.
 21. Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. Curr. Med. Res. Opin., 2006, Vol. 22, p. 1651-1659.
 22. Liu F., Uemura T. Effects of stimulation of the vestibular nuclei on posterior hypothalamic neuron activity in guinea pigs. Brain Res. Bull., 1986, Vol. 16, 5, p. 739-743.
 23. Liu F., Inokuchi A., Komiyama S. Neuronal responses to vestibular stimulation in the guinea pig hypothalamic paraventricular nucleus. Neuroscience, 1997, Vol. 81, p. 405 - 426.
 24. Mei N., Condramin M., Boyer A. The composition of the vagus nerve of the cat. Cell Tissue Res., 1980, Vol. 209, p. 423-431.
 25. Nakamura H., Moroji T., Nohara S. et al. Effects of whole-body vibration stress on substance P- and neurotensin-like immunoreactivity in the rat brain. Kosm. Biol. Aviakosm. Med., 1990, Vol. 24, p. 32.
 26. Otte A. The plasticity of the brain. Eur. J. Nucl. Med., 2001, Vol. 28, p. 263-265.

-
27. *Paterson J.M., Short D., Flatman P.W. et al.* Changes in protein expression in the rat medial vestibular nuclei during vestibular compensation. *J. Physiol.*, 2006, Vol. 575, p. 777-88.
 28. *Paxinos G. and Watson C.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, Acad. Press, New York, 5th ed., 2005.
 29. *Pencea V., Bingaman K.D., Wiegand S.J., Luskin M.B.* Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J. Neurosci.*, 2001, Vol. 21, p. 6706-17.
 30. *Safarov M. I., Kerimov S. A.* The effect of low frequency vibration on GABA metabolism in brain structures. *Fiziol. Zh.*, 1991, Mart-Apr; Vol. 37(2), p. 3-7.
 31. *Scherer S. S., Kamholz J., Jakowlew S. B.* Axons modulate the expression of transforming growth factor-beta in Schwann cells. *Glia*, 1993. Vol. 8, p. 265 - 276.
 32. *Shao M., Hirsch J.C., Peusner D.K.* Emergence of action potential generation and synaptic transmission in vestibular nucleus neurons. *J. Neurophysiol.* 2006, Vol. 96, p. 1215 - 1226.
 33. *Smith P.F., Curthoys I.S.* Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res. Rev.*, 1989, Vol. 14, p. 155-180.
 34. *Sokal D.M., Giarola A.S., Large C.H.* Effects of GABA(B), 5-HT(1A), and 5-HT(2) receptor stimulation on activation and inhibition of the rat lateral amygdala following medial geniculate nucleus stimulation in vivo. *Brain Res.*, 2005, Vol. 1031(34), p. 141-150.
 35. *Straka H., Vibert N., Vidal P.P. et al.* Intrinsic membrane properties of vertebrate vestibular neurons: function, development and plasticity. *Prog. Neurobiol.*, 2005, Vol. 76, p. 349-392.
 36. *Tighilet B., Lacour M.* Gamma amino butyric acid (GABA) immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, Vol. 13, p. 2255-67.
 37. *Tighilet B., Gustave Dit Duflo S., Gaubert C., Lacour M.* Role of the Neurotrophins in Vestibular Compensation in the cat. In Abstracts Barany Society XXIII International Congress, *J. Vestib. Res.*, 2004, Vol. 14, p. 95-294.
 38. *Tighilet B., Brezun J.M., Sylvie G.D. et al.* New neurons in the vestibular nuclei complex after unilateral vestibular neurectomy in the adult cat. *Eur. J. Neurosci.*, 2007, Vol. 25, p. 47-58.
 39. *Verkhatsky A., Toescu E. C.* Neuronal – glial networks as substrate for CNS integration. *J. Cell. Mol. Med.*, 2006, Vol. 10, 4, p. 826-836.
 40. *Watanabe S., Kunitake T., Kato K. et al.* Single-unit activity of paraventricular nucleus neurons in response to intero- and exteroceptive stressors in conscious, freely moving rats. *Brain Res.*, 2004, Vol. 995, 1, p. 97-108.
 41. *Wilson V.J., Melvill Jones G.A.* New Look at Anchoring Effects: Basic Anchoring and Its Antecedents. *Journal of Experimental Psychology: General*, 1996, Vol. 125, 4, p. 387-402.
 42. *Zennou-Azogui Y., Xerri C., Harlay F.* Visual sensory substitution in vestibular compensation: neuronal substrates in the alert cat. *Brain Res.*, 1994, Vol. 98, 3, p. 457-73.

УДК 612.82

**Соотношение возбудительных и депрессорных
синаптических процессов в нейронах черной
субстанции в ответ на стимуляцию
бледного шара у крыс**

К.В. Карапетян

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

Ключевые слова: черная субстанция, бледный шар, электрическая нейрональная активность

Стрио-паллидо-нигральная сеть в базальном ганглии (БГ) и кортико-стриатные связи были рекогносцированы лишь в конце 1960 г. В настоящее время внимание исследователей, помимо моторных функций БГ, сконцентрировано на когнитивной и мотивационной ролях в качестве синдромов потери психической автоактивации [15]. Была продемонстрирована паллидо-нигральная проекция в допаминовых (ДА) клетках компактного отдела черной субстанции (*substantia nigra pars compacta* – SNc) и подтверждено наличие стрио-нигральной проекции, главным образом, в неДА клетках ее ретикулярного отдела (SNr – *pars reticulata*) [4]. В свою очередь, наружный и внутренний сегменты *globus pallidus* (GPe – *externa* и GPi – *interna*) приматов воспринимают ДА аксонные проекции от SNc [2]. Недостаток ДА в стриатуме включает целый ряд манифестаций: корковый сенсорный недостаток, фокальный рефлекторный миоклонус, "alien limb" феномен, апраксию, ригидность и акинезию, тремор постурального действия, дистонию конечности, гиперрефлексию и постуральную нестабильность, характерные для болезни Паркинсона (БП) [4]. Нарушения в ДА-ергической системе БГ являются основой не только БП, но и болезни Гантингтона и множественного склероза [16]. Иными словами, ДА осуществляет ключевое модуляторное воздействие на нейроны GP во взаимодействии с прямым ГАМК-ергическим торможением и глутаматергическим возбуждающим воздействием стриатума и субталамических ядер, что играет большую роль в функциональной организации БГ приматов, как при нормальных, так и патологических условиях [2]. Что же касается нейронов SN, то они играют существенную роль в моторном обучении и связанным с ним поведением [7, 24]. Функциональная важность ДА нейронов в SNc выделяется своей ролью в патофизиологии БП [1, 17, 23].

Представляет интерес GPe БГ, который находится в уникальном положении по влиянию на процессы моторной информации, благодаря его широко распространенным проекциям ко всем ядрам БГ [8, 9, 18] и его роли в кодировании движений и ассоциированных с ними патологий [5], утверждая центральное место GPe в моторной функции и дисфункции. Несмотря на его критическую роль в регуляции моторной активности, организация GPe нейронов в пределах цепи БГ остается недостаточно изученной, препятствуя пониманию регуляции активности GPe в контексте поведения и болезни [5]. Полагается, что БГ контролируют последовательность поведения через «фрагментацию» (“chunking”) [21]. Иными словами, БГ соединяют в одно целое индивидуальные движения в одиночные двигательные последовательности для выполнения сложных двигательных образцов [11, 24, 25]. Как известно, GP, центрально расположенный в цепи БГ [22], воспринимает и распределяет кортико-стриатную информацию для всей сети [18], таким образом осуществляя влияние выхода ядер БГ в течение выполнения произвольных задач, относящихся к движению [13]. В заключение можно отметить, что функция и дисфункция БГ изучена интенсивно в качестве включенных в моторный контроль, но недавно знание этих функций расширено, с включением центральных ролей в когнитии и выборе действия и упрочении обучения. Более того, БГ реализуют выбор маршрута передачи информации.

Настоящее исследование направлено на изучение соотношения депрессорных и возбудительных эффектов в нейронах SNc на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) GP для последующего использования результатов на модели БП, с целью выявления изменений в указанном соотношении.

Материал и методы

Исследования проводили на 4 интактных половозрелых крысах-самцах Альбино, массой 300 ± 30 г. Эксперименты проводили в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б), согласно «Правилам ухода за лабораторными животными» (публикации NIH за № 85-23, исправленной в 1985 году). Операции проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг, в/б). Производили экстраклеточную регистрацию фоновой и вызванной спайковой активности одиночных нейронов SNc на ВЧС GP. После фиксации черепа в стереотаксическом аппарате производили кранеотомию (кости черепа удалялись от брегмы до лямбды и отсепакировалась твердая мозговая оболочка). Затем стереотаксически ориентированный раздражающий электрод, по координатам атласа [14], вживляли в ипсилатеральный GP (AP-1,8, L $\pm$ 3,2, DV+6,5 мм), а стеклянный отводящий микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, погружали в SNc (AP-5.0; L $\pm$ 2.0; DV+7.5-8.0 мм). В целом, была заре-

гистрирована активность 191 нейрона SNc на ВЧС (100 Гц в течение 1 сек) GP, которую осуществляли посредством прямоугольных толчков тока длительностью 0,05 мс и силой 0,10–0,16 и 0,16–0,18 мА соответственно.

Активность проявлялась в виде тетанической потенциации (ТП) и депрессии (ТД) с посттетанической потенциацией (ПТП) и депрессией (ПТД). Анализ ранних и поздних постстимульных проявлений одиночной спайковой активности нейронов SNc производили в режиме on-line селекции с последующим выводом «растеров» пре- и постстимульного спайкинга от множества нейронов, а также диаграмм усредненной частоты спайков. Импульсный поток после селекции подвергался программному математическому анализу (разработчик В.С. Каменецкий). Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH average), куммулятивные (cumulative average) гистограммы и гистограммы частоты (frequency average). Анализ полученных данных производили по специально разработанному алгоритму. Однородность двух независимых выборок контролировалась t-критерием Стьюдента. С целью повышения статистической достоверности перистимульных изменений межспайковых интервалов использовали также двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test), в качестве непараметрического, оценивающего однородность независимых двух выборок. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 20-секундный интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность – z-тест. Сравнение критических значений с табличными значениями нормального распределения, при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001 (для различных испытаний), показывает, что в результате ВЧС для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имеется статистически значимое изменение как минимум с уровнем значимости 0.05.

Результаты и обсуждение

Проводили сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов SNc на ВЧС GP (191 нейрон, n=4) у интактных крыс.

Посредством анализа последних на основе усредненного количества спайков (PETH), с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (frequency average), по сравнению с престимульным уровнем в норме, в указанных условиях были обнаружены следующие изменения в депрессорных тетанических реакциях. В нейронах SNc на ВЧС GP ТД в ТД ПТД и ТД ПТП определялась порядка 2.0-кратного занижения престимульной активности (рис. 1 А, группы А, Б). ТП в ПТП и ТП ПТД выявлялась в пределах 1.0- и 3.5-кратного превышения престимульной

активности (рис. 1 Б, группы А, Б). Однако, учитывая небольшое количество испытаний (9), данное заключение в отношении ТП ПТД нуждается в дальнейших повторных испытаниях.

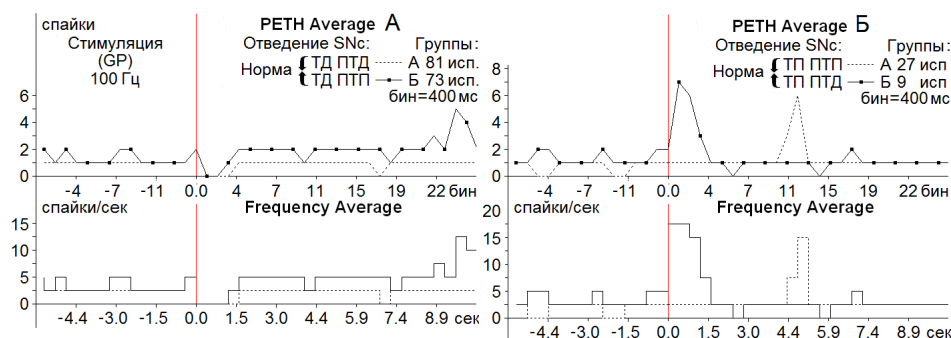


Рис. 1. А-Б — усредненные перистимульные (PETN average) и гистограммы частоты (frequency average) депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбуждительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных тетанических и посттетанических проявлений активности нейронов SNc на ВЧС GP в норме. Остальные обозначения на рисунке

При оценке относительной степени выраженности вышеотмеченных депрессорных и возбудительных эффектов, на примере диаграмм усредненной частоты спайков, выведенных на основе растров пре- и постстимульных депрессорных и депрессорно-возбудительных разнонаправленных проявлений спайковой активности нейронов в норме, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС (рис. 2), получены значения, представленные в виде дисковых диаграмм для более наглядного представления степени выраженности в частотном отображении (в %) экспериментальных данных (рис. 3).

Предварительные изучения обнаружили, что нейроны GP могут иметь особые образцы залповой активности в различные временные фазы движения или двигательной последовательности, предпочтительно перед, после или на протяжении движения [6, 20, 26], т.е. мыслятся для коллективно представленной фрагментации моторной последовательности [6]. Наконец, GP может играть роль в отмене реактивного действия или подавления запланированных действий [3, 10, 19]. В общем, несмотря на клиническую важность, имеется лишь ограниченная информация относительно его клеточного состава и организационных принципов. Это подрывает понимание GP в моторной функции и дисфункции.

В настоящих экспериментах сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов SNc на ВЧС GP на основе степени выраженности депрессорных и возбудительных постстимульных эффектов в

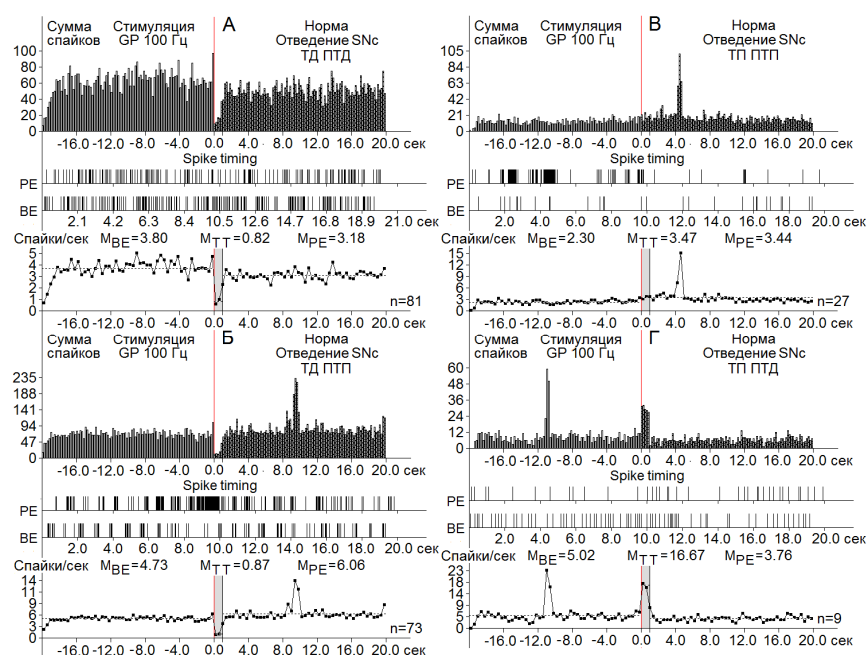


Рис. 2. А-Г – гистограммы суммы спайков пре- и постстимульных депрессорных проявлений активности ТД ПТД (А), в сочетании с возбудительными – ТД ПТП (Б), возбудительных (В) и возбудительно-депрессорных (Г) в реальном времени 20 сек до и после стимуляции нейронов SNc, вызванных на ВЧС GP в норме. Диаграммы частоты спайков, представленные в гистограммах, с усредненными значениями (М) для временных отрезков до (BE - before event), на время тетанизации (TT - time tetanization) и после стимуляции (PE - post event). Справа от диаграмм – количество испытаний (n)

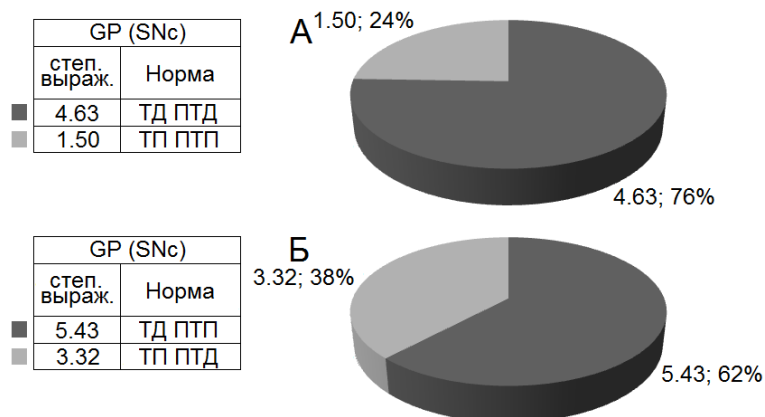


Рис. 3. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) депрессорных (ТД ПТД), депрессорно-возбудительных (ТД ПТП), возбудительных (ТП ПТП) и возбудительно-депрессорных (ТП ПТД) постстимульных эффектов в одиночных нейронах SNc при ВЧС GP в норме

одно- (ТД ПТД и ТП ПТП) (рис. 3 А) и разнонаправленных (ТД ПТП и ТП ПТД) (рис. 3 Б) последовательностях выявил значительное превалирование депрессорных эффектов над возбуждательными в обеих последовательностях, особенно выраженное в таковой однонаправленной (порядка 3.08-кратного), против 1.63-кратного – в разнонаправленной последовательности.

Иными словами, в норме отмечается выраженность депрессорных постстимульных эффектов, что и надо было ожидать, поскольку активность нейронов GP регулируется ГАМК-ергическим торможением, в том числе от собственных внутриядерных аксонных коллатералей (GP–GP), к тому же и плохо изученным. Показано, что увеличение GP–GP передачи способствует сбросу автономной активности, а отскок – барстовому разряду после ДА истощения, которое может иметь вклад в аберрантную GP нейрональную активность, наблюдаемую при БП [12].

Поступила 14.09.17

Սև նյութի նեյրոններում դրդող և արգելակող սինապսային գործընթացների հարաբերությունը՝ առնետների մոտ դժգույն գնդի խթանման պայմաններում

Ք.Վ. Կարապետյան

Կատարվել է Albino ցեղատեսակի ինտակտ 4 առնետների դժգույն գնդի (*globus pallidus* – GP) բարձր հաճախության գրգռում (ԲՀԳ): Փորձերն իրականացվել են սև նյութի մեկական նեյրոնների տեսանիկ ճնշող (ՏԴ) և հետտեսանիկ ճնշող ու դրդող (ՏԴ ՊՏԴ և ՏԴ ՊՏՊ) ռեակցիաների համեմատական վերլուծության հաճախային դրսևորումների արտահայտվածության աստիճանի հիման վրա՝ միջինացված դիագրամների օրինակով: Դժգույն գնդի ԲՀԳ ժամանակ իրականացվել են սև նյութի մեկական նեյրոններում նույն- և տարբեր ուղղվածության (ՏԴ ՊՏԴ ու ՏԴ ՊՏՊ) դրդիչ և ճնշիչ էֆեկտների արտահայտվածության աստիճանի համեմատություն: Այսպիսով, հայտնաբերվել է նույն ուղղվածության նշանակալի գերազանցում (3.08 անգամ), ի հակառակ տարբեր ուղղվածությունների (1.63 անգամ): Այլ խոսքով, նորմայում դիտվում է ճնշիչ հետստիմուլային էֆեկտների արտահայտվածություն: GP-ի նեյրոնների ակտիվությունը կարգավորվում է ԳԱԿԹ-էրգիկ արգելակմամբ, այդ թվում սեփական ներկորիզային արսոնային կողմնաձյուղերով (GP-GP), ինչն, ի դեպ, վատ է ուսումնասիրված:

The correlation of excitatory and depressor synaptic processes in substantia nigra neurons in globus pallidus stimulation in rats

K.V. Karapetyan

Experiments were done on 4 intact Albino rats. The physiological activity of single 191 neurons of the substantia nigra pars compacta (SNc) at the globus pallidus (GP) high-frequency stimulation (HFS) was studied. A comparative analysis of tetanic depression (TD) potentiation (TP) with post-tetanic depression and potentiation (PTD and PTP) reactions was carried out. The relative degree of frequencies intensity was analyzed. In norm, in single neurons of SNc there was revealed a significant prevalence of depressor effects. Especially this event was pronounced in case of unidirectional sequence - TD PTD (3.08 times), in comparison with multidirectional one – 1.63-times. In norm we revealed severity of depressor poststimulus effects, as it was expected, as the GP neurons activity is regulated by GABAergic inhibition, including their own internuclear axonal collaterals (GP-GP).

Литература

1. Benazzouz A., Mamad O., Abedi P., Bouali-Benazzouz R., Chetrit J. Involvement of dopamine loss in extrastriatal basal ganglia nuclei in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.*, 2014, 6:87.
2. Eid L., Parent M. Morphological evidence for dopamine interactions with pallidal neurons in primates. *Front Neuroanat.*, 2015, 9:111.
3. Gittis A.H., Berke J.D., Bevan M.D. et al. New roles for the external globus pallidus in basal ganglia circuits and behavior. *J. Neurosci.*, 2014, 34:15178–15183.
4. Hattori T., Fibiger H.C., McGeer P.L. Demonstration of a pallido-nigral projection innervating dopaminergic neurons. *J. Comp. Neurol.*, 1975, 162(4):487-504.
5. Hegeman D.J., Hong E.S., Hernández V.M., Chan C.S. The External Globus Pallidus: Progress and Perspectives. *Eur. J. Neurosci.*, 2016, 43(10): 1239–1265.
6. Jin X., Tecuapetla F., Costa R.M. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences. *Nat. Neurosci.*, 2014, 17:423–430.
7. Kempf F., Brücke C., Kühn A. A., Schneider G.-H., Kupsch A., Chen C. C. et al. Modulation by dopamine of human basal ganglia involvement in feedback control of movement. *Curr. Biol.*, 2007, 17, R587–R589.
8. Kita H. Globus pallidus external segment. *Prog. Brain Res.*, 2007, 160:111–133.
9. Kita H., Kita T. Number, origins, and chemical types of rat pallidostriatal projection neurons. *J. Comp. Neurol.*, 2001, 437:438–448.
10. Leventhal D.K., Stoetznner C., Abraham R., et al. Dissociable effects of dopamine on learning and performance within sensorimotor striatum. *Basal Ganglia*, 2014, 4:43–54.
11. Levesque M., Bedard M.A., Courtemanche R. et al. Raclopride-induced motor consolidation impairment in primates: role of the dopamine type-2 receptor in movement chunking into integrated sequences. *Exp. Brain Res.*, 2007, 182:499–508.
12. Miguelez C., Morin S., Martinez A. et al. Altered pallido-pallidal synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J. Physiol.*, 2012, 590:5861–5875.
13. Mink J.W., Thach W.T. Basal ganglia motor control. I. Nonexclusive relation of pallidal discharge to five movement modes. *J. Neurophysiol.*, 1991; 65:273–300.

14. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005.
15. Percheron G., Fénelon G., Leroux-Hugon V., Fève A. History of the basal ganglia system. Slow development of a major cerebral system. Rev. Neurol. (Paris), 1994, 150(8-9):543-54. [Article in French]
16. Rangel-Barajas C., Coronel I., Florán B. Dopamine Receptors and Neurodegeneration. Aging Dis., 2015, 6(5): 349–368.
17. Rommelfanger K., Wichmann T. Extrastriatal Dopaminergic Circuits of the Basal Ganglia. Frontiers in Neuroanatomy 2010, 4 (139): 1-17.
18. Sato F., Lavallee P., Levesque M., Parent A. Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. J. Comp. Neurol., 2000;417:17–31.
19. Schmidt R., Leventhal D.K., Mallet N., Chen F., Berke J.D. Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. Nat. Neurosci., 2013,16:1118–1124.
20. Shi L.H., Luo F., Woodward D.J., Chang J.Y. Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. Exp. Brain Res., 2004,157:303–314.
21. Smith K.S., Graybiel A.M. Investigating habits: strategies, technologies and models. Front. Behav. Neurosci., 2014,8:39.
22. Smith Y., Bevan M.D., Shink E., Bolam J.P. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. Neuroscience, 1998,86:353–387.
23. Smith Y., Kieval J.Z. Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. Trends Neurosci., 2000, 23(10 Suppl.), S28–S33.
24. Tremblay P.-L., Bedard M.-A., Langlois D. Movement chunking during sequence learning is a dopamine-dependant process: a study conducted in Parkinson's disease. Exp. Brain Res., 2010, 205, p.375–385.
25. Tremblay P.L., Bedard M.A., Levesque M. et al. Motor sequence learning in primate: role of the D2 receptor in movement chunking during consolidation. Behav. Brain Res., 2009,198:231–239.
26. Turner R.S., Anderson M.E. Context-dependent modulation of movement-related discharge in the primate globus pallidus. J. Neurosci., 2005, 25:2965–2976.

UDC 615.21:616.831-005.4:611.8+616-092.9

Ischemic morphological damage improvement by citicoline in rat brain

T.S. Grigoryan¹, A.V. Papyan², M.G. Balasanyan³

¹YSMU department of clinical pharmacology

²YSMU department of pathological anatomy and clinical morphology

³YSMU department of pharmacology

2 Koryun str., Yerevan, 0025, Armenia

Keywords: citicoline, neuroprotection, cerebral ischemia, MCAO

In spite of wide range of pharmacological agents investigated for protection of neuronal cells from ischemic damage, only limited structures have revealed effectiveness for stroke treatment [10, 18]. In view of this, the investigation and development of neuroprotective drugs as defensive compounds for nervous tissue remain as one of the important tasks of neurology [4].

The recent investigations have given evidence that one of the most important sources for pharmacological improvement of ischemic damage are endogenous neurochemical components of brain, including neuropeptides [7], neuroactive amino acids [12, 14], neurohormones [15], phospholipids [13, 19] etc. Citicoline, the endogeneous ether of cytidine and choline, has been among attractive investigated substances in the last few decades. It is known that citicoline is a safe drug (LD50 value for rats is 4,150 mg/kg) [9] approved for the treatment of acute stroke due to its ability to enhance neurological and functional recovery after ischemic brain damage [1- 3]. The possible mechanisms of its neuroprotective action were postulated to be: (a) repair of the neuronal membrane via increased synthesis of phosphatidylcholine; (b) repair of damaged cholinergic neurons via potentiation of acetylcholine production; and (c) reduction of free fatty acid buildup at the site of stroke-induced nerve damage [8, 16]. That is why neuroprotective effects of citicoline have remained the object of remarkable interest for scientific investigation as the exact mechanism of the mentioned activity remains still unknown [6, 11].

Thus, the aim of the presented study was investigation of citicoline ability to prevent the morphological changes typical of ischemic disturbances.

Materials and Methods

White inbred male rats, weighing 180 to 200 g, were used in the

experiments. All rats were kept under controlled environmental conditions (ambient temperature 22°C, 12/12-hour light/dark cycle, lights on at 7:00 AM). Standard laboratory chow and tap water were given ad libitum. The study was conducted according to the principles of the Guide to the Care and Use of Laboratory Animals [21].

Local ischemia was obtained by the middle cerebral artery occlusion (MCAO) by the method of Tamura et al. [20], modified by Topchian et al. [22] with use of chloral hydrate anesthesia (400 mg/kg, i/p).

Animals were divided into three groups. In the first and second experimental groups rats with MCAO received citicoline (*Somazina, Ferrer International*) immediately after occlusion in a dose of 12.5 mg/kg twice per day during 6- and 12 days, respectively. The third control group of animals received normal saline under the same conditions. Dose of citicoline was chosen based on clinical trials [5].

For histological analysis, sections of the brain tissue were taken 6 and 12 days after MCAO [17]. The preparations were stained with hematoxylin-eosin according to the standard operating protocol. After decapitation, the rat brain was extracted under cold conditions (on ice) and immediately fixed in a 10% buffered formalin neutral solution. 24 hours after fixation, a frontal dissection of the brain tissue was carried out in the projection of the pool of the middle cerebral artery. Sliced pieces were embedded to paraffin to form paraffin blocks, from which serial sections with a thickness of 4 µm were obtained.

Results and Discussion

The investigation has shown that daily intraperitoneal citicoline injection in the dose of 12,5 mg/kg causes decreasing of morphological changes after MCAO in rat brain. The study of structural changes by staining of the frontal sections of the brain made it possible to detect tissue changes in the regions of both left and right middle cerebral arteries and to characterize the comparative morphological changes of occluded (left) and not occluded (right) hemispheres, as well as the degree of its depending on the duration of the MCAO – induced ischemia.

The time intervals for the rat brain histopathological analysis were selected based on the evaluation of the affected area in the chosen model, performed by Topchian AV et al. [22] according to which the formation of ischemic focus is observed on the 6th day after MCAO. To characterize the long-term results, sections of the brain tissue were also analyzed on the 12th day after occlusion.

The morphological examination of the sections of brain tissue isolated on the 6th day after MCAO showed that in control group of animals local ischemia was accompanied by atrophic changes in the ipsilateral hemisphere Caudate-putamen complex (CPu), Globus pallidus (GP) zone of cortex (Fig. 1) with

signs of pyknosis of neurons in the same zone. In the contralateral hemisphere with a preserved structure, hyperemia of the vessels of the microcirculatory bed was observed.

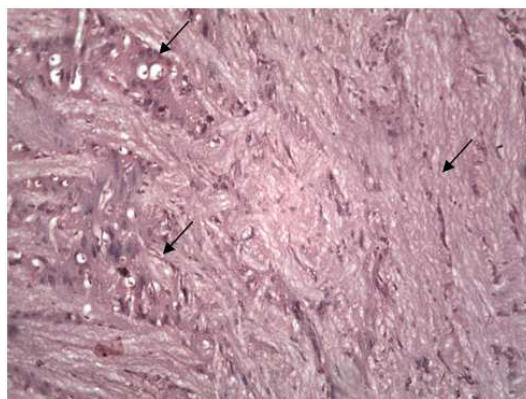


Fig. 1. Pyknosis of neurons of ipsilateral CPu and GP zone of cortex on the 6th day after MCAO (hematoxylin-eosin $\times 400$)

The study results have shown that in case of increasing the occlusion duration up to 12 days similar morphological changes were observed. In response to ischemia a necrosis of brain cortex in Par1 and Cg1 fields have been noticed. Local ischemia in the ipsilateral hemisphere of rats after 12 days MCAO was accompanied also by focus of hemorrhage with hemosiderosis in the area of frontal amygdaloidal field with the glial rough scars formation in the area of the ipsilateral CPu and GP, outer capsule. A marked venous vascular dystonia was also noted (Fig. 2). Cortical arteries were "empty", convolutive. Hyperchromatosis with focal pyknosis of neurons in the cortical fields – Par1 and Cg1 of the ipsilateral hemisphere was mentioned. The structure of right hemisphere was retained.

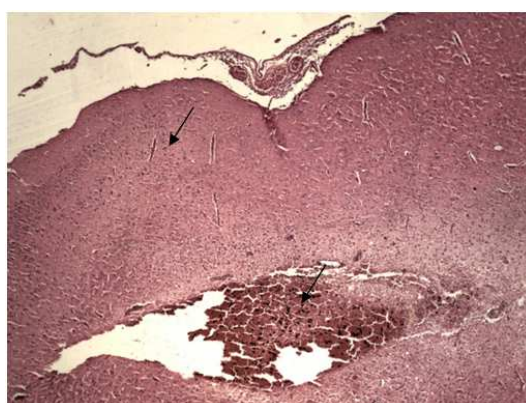


Fig 2. Venous vascular dystonia and haemorrhage, hyperchromatosis with focal pyknosis of neurons in the cortical fields – Par1 and Cg1 of the ipsilateral hemisphere on the 12th day after MCAO (hematoxylin-eosin, $\times 200$)

In comparison with the control group in the experimental group of animals receiving citicoline after 6-days of MCAO we have noticed comparable recovery of histostructure of rat brain tissue. Proliferation of glial cells in subcortical layer was observed. Though, a symmetric hyperaemia of brain capillaries, pyknosis of ipsilateral cortex were seen (Fig. 3).

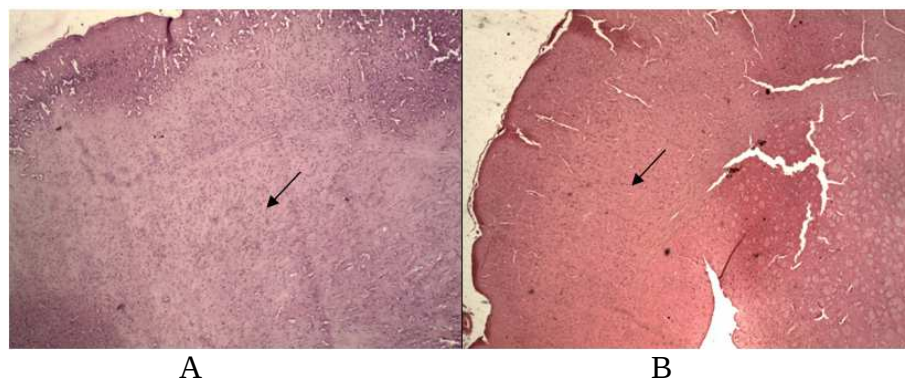


Fig. 3. Proliferation of glial cells of subcortical layer and pyknosis of ipsilateral cortical fields—Par1 and Cg1 on the 6th day after MCAO with intraperitoneal citicoline injection (hematoxylin-eosin, ×200 (A) and ×400 (B))

More significant recovery changes have been observed in the experimental group of rats after 12-days MCAO compared with 6-days ischemia. Evident gliosis in the areas of CPu, GP of ipsilateral hemisphere with proliferation of vessels without rough scarring was stated. There were not any signs of vascular disorders in the ipsilateral and contralateral areas. There was also noted a prevention of neuronal damage in the Par1 and Cg1 fields of ipsilateral hemisphere. The cortical layer was preserved. The ventricles of hemisphere were symmetric (Fig. 4).

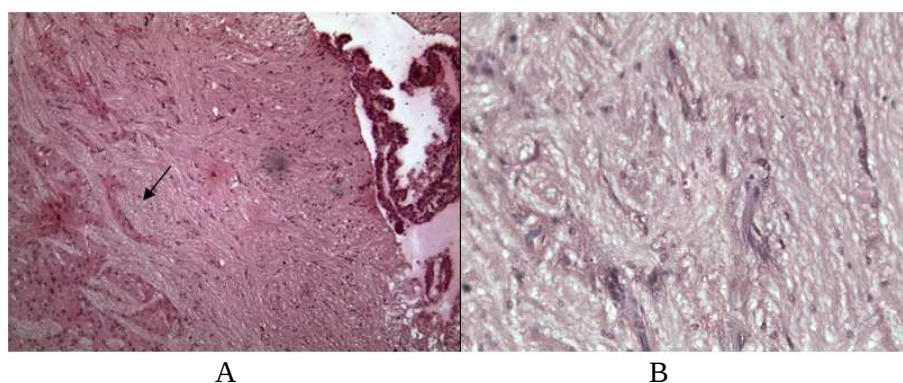


Fig. 4. Gliosis without rough scarring in the areas of CPu, GP of ipsilateral hemisphere with proliferation of vessels on the 12th day after MCAO with intraperitoneal citicoline injection (hematoxylin-eosin, ×200 (A) and ×400 (B))

Thus, the morphological investigation gives evidence that citicoline has ability to protect brain tissue from ischemic damage, as morphological changes caused by MCAO were prevented both after 6th and especially 12th days of intraperitoneal injection of the mentioned compound. The obtained results could serve as evidence-based data for the neuroprotective efficacy of citicoline.

Поступила 29.11.17

Իշեմիկ մորֆոլոգիական ախտահարումների բարելավումը առնետների մոտ ցիտիկոլինի ազդեցությամբ

Տ.Ս. Գրիգորյան, Ա.Վ. Պապյան, Մ.Գ. Բալասանյան

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ ցիտիկոլինը կանխարգելում է լոկալ իշեմիայի արդյունքում առաջացած մորֆոլոգիական փոփոխությունները, հարուցված միջին ուղեղային զարկերակի կապումով (ՄՈԻԶԿ): Ցիտիկոլինի 6 և հատկապես 12 օր տևողությամբ ներորովայնային ներարկումը ուղեկցվում է ՄՈԻԶԿ-ով հարուցված հյուսվածքաախտաբանական փոփոխությունների կանխարգելմամբ:

Այսպիսով, իրականացված հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ցիտիկոլինը պաշտպանում է ուղեղային հյուսվածքը իշեմիայից: Հետազոտության արդյունքները կարող են ծառայել որպես ցիտիկոլինի նոր նյարդապաշտպան ազդեցության արդյունավետության ապացույց:

Улучшение ишемических морфологических повреждений под влиянием цитиколина у крыс

Т.С. Григорян, А.В. Папян, М.Г. Баласанян

Полученные данные свидетельствуют о способности цитиколина устранять морфологические изменения локальной ишемии, вызванные окклюзией средней мозговой артерии у крыс (ОСМА). Внутривентрикулярная инъекция цитиколина в течение 6 и, особенно, 12 суток сопровождается предотвращением морфологических изменений, вызванных ОСМА.

Таким образом, морфологические исследования показали, что цитиколлин защищает головной мозг от ишемии. Результаты исследования могут служить доказательством новой нейропротективной эффективности цитиколина.

References

1. *Andrea M., Monica V. et al.* Neuroprotective effects of citicoline in vitro models of retinal neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014; v.15 (4):6286-629.
2. *Antoni D and Julio S.* Citicoline Preclinical and Clinical Update 2009-2010. *J. of the American Heart Association. Stroke*. 2011; 42:S36-S39.
3. *Antoni D., Jose A., Jose C. et al.* Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012; 380:349-57.
4. *Arshad M.* Review Article. Neuroprotection in Stroke: Past, Present, and Future, *ISRN Neurology*, 2014; 17 pages.
5. *Cho H.J. and Kim Y.J.* Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4.191 cases. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2009; Apr;31(3):171-6. doi:10.1358/mf.2009.31.3.1364241.
6. *Cobo E., Secades J.J., Miras F. et al.* Boosting the chances to improve stroke treatment. *Stroke*, 2010; 41(3):e143-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.567404.
7. *Coralie B., David V., Olivier W.* The Neuropeptide PACAP, a Potent Disease Modifier Candidate for Brain Stroke Treatment. 2016; vol.11, p.583-606.
8. *D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr.* Citicoline (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. *Neurol. Res.*, 1995; 17:281-284.
9. *Grau T., Romero A., Sacristan A., Ortiz J.A.* CDP-choline: acute toxicity study. *Arzneimittelforschung.*, 1983; 33:1033-1034.
10. *Green A.R.* Protecting the brain: the search for a clinically effective neuroprotective drug for stroke. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 2004; 16(1-2):91-7.
11. *Grieb P.* Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*, 2014; 28(3):185-93. doi: 10.1007/s40263-014-0144-8.
12. *Hurtado O., Moro M.A., Cárdenas A. et al.* Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiology of Disease*, 2005; 18; 336-345.
13. *Kennedy E.P., Weiss S.B.* The Function of Cytidine Coenzymes in the Biosynthesis of Phospholipides *B. J. Biol. Chem.*, 1956; 222, 193-214.
14. *Kimberly W.T., Wang Y., Pham L., Furie K.L., Gerszten R.E.* Metabolite Profiling Identifies a Branched Chain Amino Acid Signature in Acute Cardioembolic Stroke. *Stroke*, 2013; 44:1389-1395.
15. *Maria P.* Neurotransmitter and neurohormone receptors on microglia, dissertation, Charité Universitätsmedizin. Dissertation, 2014; 112 pages.
16. *Martynov M.Y., Gusev E.I.* Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *J. Exp. Pharmacol.*, 2015;1;7:17-28. doi:10.2147/JEP.S63544.
17. *Mirzoian R.S., Topchian A.V., Kanaian A.S., Balasarian M.G.* The effect of nimodipine on a local ischemic brain lesion. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*, 1998; 11, p. 46-51.
18. *Onwuekwe I.O., Ezeala-Adikaibe B.* Ischemic Stroke and Neuroprotection. *Ann. Med. Health Sci. Res.*, 2012; 2(2): 186-190.
19. *Solovieva E.Y., Farrahova K.I., Karneev A.N., Chipova D.T.* Phospholipids metabolism disorders in acute stroke. *Zh. Nevrol. Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2016; 116(1):104-12.
20. *Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M.* Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1981; vol. 1, 1, p. 53-60.
21. *The Guide to the Care and Use of Laboratory Animals*, published by the US NIH (N 85-23, revised 1985), International recommendations for biomedical research using animals, 1993.
22. *Topchian A.V., Mirzoian R.S., Balasarian M.G.* Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 1996; vol. 59, 5, p. 62-64.

Взаимосвязь функциональных расстройств надпочечников и пищеварительного тракта

Э.Е. Назаретян¹, Н.Б. Бегларян²

¹*ЕГМУ им.М.Гераци, кафедра пропедевтики внутренних болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

²*МЦ "Астхик"
0032, Ереван, ул. Д.Варужана, 28/1*

Ключевые слова: надпочечники, желудочно-кишечный тракт, симптомы, функциональные расстройства

Изучение больных с надпочечниковыми заболеваниями выявило влияние действия надпочечников на пищеварительную систему. Например, хорошо известно, что во время болезни Аддисона (хроническая надпочечниковая недостаточность) среди прочих симптомов на первый план выступают такие симптомы, как потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастральной области. С другой стороны, при болезни Иценко-Кушинга поражения пищеварительной системы проявляются появлением изжоги, болей в эпигастрии, развитием хронического гиперацидного гастрита, «стероидных» язв желудка и 12-перстной кишки, желудочно-кишечными кровотечениями[1,4,7].

Еще в 1936г. Ганс Селье, изучая стрессовую реакцию организма на внешний стрессор, выделил триаду симптомов – увеличение и повышение активности коркового слоя надпочечников, уменьшение (сморщивание) вилочковой железы (тимуса) и лимфатических желез, так называемого тимико-лимфатического аппарата, точечные кровоизлияния и кровотечения язвочки в слизистой оболочке желудка и кишечника[2]. Хорошо изучено действие синтетических глюкокортикоидов на желудочно-кишечный тракт(ЖКТ), так как глюкокортикоиды стимулируют секрецию гастрина, а гастрин непосредственно стимулирует секрецию соляной кислоты в желудке, что провоцирует образование язв желудка. В практике терапевта-гастроэнтеролога иногда встречаются больные с так называемыми симптоматическими язвами, которые обусловлены эндокринной патологией. Эти язвы характеризуются как трудно рубцующиеся, устойчивы к традиционным схемам лечения, могут быть множественными и иметь осложненное течение.

Симптоматические гастродуоденальные язвы наблюдаются при следующих эндокринных расстройствах:

- Опухоль из гастринпродуцирующих клеток (гастринома, или синдром Золлингера–Эллисона), которая наиболее часто локализуется в поджелудочной железе. Гастрин непосредственно стимулирует секрецию соляной кислоты в желудке.
- Опухоль паращитовидных желез, секретирующая паратгормон (болезнь Реклингхаузена). Это заболевание характеризуется генерализованным остеопорозом, деформациями и патологическими переломами костей, формированием камней и кальциноза в почках. Появление гастродуоденальных язв связывают со стимулирующим влиянием гиперкальциемии и паратгормона на желудочную секрецию.
- Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1, или синдром Wermer) – аутосомно-доминантное заболевание, при котором наблюдается сочетание опухолей паращитовидных желез, островков поджелудочной железы и аденомы гипофиза. Наиболее часто проявляется первичным гиперпаратиреозом (97%), реже – гиперфункцией клеток островков (в 80% случаев гипергастринемией) и гипофиза (у 54% больных гиперпролактинемией). На момент диагностики только у 1/3 больных отчетливо выявляются все три компонента МЭН-1. Образование язвенных дефектов в желудке отмечается более чем у половины больных, что объясняется гиперпаратиреозом и гипергастринемией.
- Синдром гиперкортицизма, при котором происхождение гастродуоденальных язв связывают с гиперсекрецией гастрина под действием высокого уровня кортизола:

– в рамках болезни Кушинга – при АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза или эктопированной кортикотропиноме, располагающейся в бронхах, яичках, яичниках);

– в рамках АКТГ-независимого синдрома Кушинга надпочечникового происхождения;

– при ятрогенном (лекарственном) гиперкортицизме (гастродуоденальные язвы – наиболее характерны именно для лекарственного гиперкортицизма).

При эндокринных расстройствах чаще встречаются язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК), патогенез которых связан с гиперсекрецией желудочного сока[3].

Все эти данные свидетельствуют о тесной связи эндокринной системы, в частности надпочечников, с ЖКТ. Некоторые механизмы гуморальной связи изучены, но многое остается неизученным.

Современный *homo sapiens* живет в условиях хронического стресса – затяжной рабочий день, недоедание, недосыпание, прессинг на работе и.т.д., что приводит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему в состояние хронической гиперактивации. Кажется, что человек приспосабливается жить в этих условиях, но на самом деле это далеко не так. Это надпочечники ценой гиперактивации своей функции позволяют человеку как бы приспосабливаться. Но, благодаря великому ученому Г.Селье, науке давно известно, что стресс действует на организм через нейрогуморальную связь, активизируя работу надпочечников, в частности коркового слоя. Сначала приводит корковый слой надпочечников в раннюю стадию, или реакцию тревоги, затем следует стадия резистентности, когда мобилизуются все силы надпочечников, чтобы устоять против стресса. Эта стадия у разных людей имеет разную продолжительность и зависит от наследственно-конституциональных особенностей организма, от нескольких месяцев до десятков лет, а затем все же следует стадия истощения. Вот поэтому длительность приспособления у разных людей имеет разную продолжительность, но в какое-то время каждый организм сдается [2,8-11].

У современного человека проблемы со здоровьем разного рода, в том числе болезни ЖКТ не редкость. Широко изучаются действие *Helicobacter pylori*, пищевых поведенческих факторов, упоминается стрессовый фактор, но функциональные расстройства надпочечников, как вероятный виновник возникновения болезней пищеварительной системы, остаются малоизученными.

Функциональное расстройство надпочечников представляет собой сбой в работе надпочечников, вследствие хронической перегрузки стрессом, в результате чего надпочечники перегружаются, потом истощаются и слабеют. Все это отражается на работе всего организма, поскольку надпочечники регулируют множество функций организма, в том числе и ЖКТ.

Целью данной работы является изучение симптомов желудочно-кишечного тракта во время функциональных нарушений надпочечников.

Материал и методы

В данное исследование были включены 109 больных, обратившихся в МЦ «Астхик» (Армения, Ереван) в 2012-2017 гг., у которых были некоторые схожие симптомы. У больных были исследованы уровень кортизола и ДГЭА-С (дегидроэпиандростерон-сульфат) в крови, в качестве гормонов слоев надпочечников, отвечающих на стресс – повышенный уровень АКТГ. Из них были выбраны больные, имеющие отклонения в результатах анализов и повышенные, и пониженные концентрации. Повышенные концентрации были расценены как первая и вторая стадии стрессового ответа – стадия тревоги и резистентности, а пониженные – как стадия истощения коры надпочечников. Органические патологии надпочечников были исключены – синдром Кушинга с помощью 1 мг вечерней дексаметазоновой пробы, а функциональная при-

рода гипо- и гиперДГЭА-С-емии подтвердилась в ходе динамического наблюдения, во время которого уровни гормонов нормализовались. Проба с сенакеном не проводилась, так как случаи гипокортизолемии не наблюдались. Забор крови проводился в 8:30 утра. За 2 дня до забора крови больные не занимались физической активностью, не подвергались стрессовым воздействиям, не потребляли сладкое и кофе, чтобы выявленный гиперкортизолизм не был приписан к острой стрессовой гиперкортизолемии. Изучались все симптомы, которые предъявляли больные, акцент был поставлен на желудочно-кишечные.

Результаты и обсуждение

Все участники исследования (109 человек) были разделены на 5 групп, в зависимости от вида гормональных отклонений:

Группа 1 – больные с повышенным уровнем кортизола (73)

Группа 2 – больные с повышенным уровнем кортизола и ДГЭА-С (13).

Группа 3 – больные с повышенным уровнем кортизола и пониженным ДГЭА-С (2).

Группа 4 – больные с повышенным уровнем ДГЭА-С (13).

Группа 5 – больные только с пониженным уровнем ДГЭА-С (8) (табл.1, рис.1).

Таблица 1

Группы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Всего
Виды гормонального сдвига	Кортизол↑	Кортизол ↑, ДГЭА-С ↑	Кортизол↑, ДГЭА-С ↓	ДГЭА-С ↑	ДГЭА-С ↓	
Число больных	73	13	2	13	8	109

В группе 1 были больные от 14 до 63 лет, из них в основном от 18 до 45 лет, 7 из них мужчины. В группе 2 было 2 мужчин, остальные женщины. Больным было от 15 до 35 лет. В группе 4 – 1 мужчина, остальные женщины от 16 до 30 лет. В остальных группах только женщины от 17 до 50 лет.

В группе 1 показатели кортизола составляли 537,8-1750 нмоль/л (норма 171-536 нмоль/л). У 19 больных – 537-600 нмоль/л, у 27 – 537-600 нмоль/л, у 17 – 700-800 нмоль/л, у 5 – 800-900 нмоль/л, у 4 – 900-1200 нмоль/л и у 1 – 1750 нмоль/л.

У больных группы 1 был исключен синдром Кушинга с помощью 1мг вечернего дексаметазонового теста. Вечером в 23:00 больные принимали дексаметазон 1мг per os и на следующее утро, в 8:30, проверялся

уровень кортизола, который был ниже 50 нмоль/л, что и подтверждало функциональный характер гиперкортизолемии.

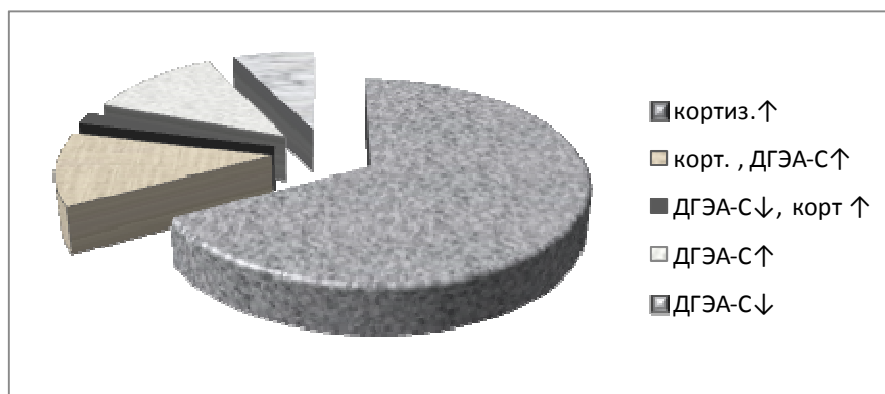


Рис.1. Распределение обследуемых больных по группам

В группе 2 уровень кортизола был 540-810 нмоль/л, а уровень ДГЭА-С у женщин – 11,8-21,6 мкмоль/л (норма 1,65-11,0), у 2 мужчин – 9,33 и 14,6 мкмоль/л (норма 1,0-4,2).

В группе 3 кортизол – 552,3 и 865,7 нмоль/л, а уровень ДГЭА-С – 1,2 и 0,5 мкмоль/л.

В группе 4 у женщин уровень ДГЭА-С составлял 11,28-15,2 (норма 1,65-11,0 мкмоль/л), а у мужчины – 7,85 (норма 1,0-4,2).

В группе 5 уровень ДГЭА-С составлял 0,482-1,55 (норма 1,65-11,0 мкмоль/л).

Таблица 2

Больные с высоким уровнем кортизола			
Симптом	число больных	общ. число больных	%
Нервн. возбудимость	62	73	84,9
Общ. слабость	51	73	69,9
Утомляемость	50	73	68,5
Сердцебиение	46	73	63,0
Головные боли	45	73	61,6
Упадок настроения	31	73	42,5
Бессонница	27	73	37,0
↑ АД	27	73	37,0
Выпад. волос	26	73	35,6
↓ АД	24	73	32,9
Головокружение	23	73	31,5
Тошнота	21	73	28,8
Вздутие живота	14	73	19,2
Запоры	13	73	17,8

Боли в эпигастр. области	8	73	11,0
Учащ. стул	5	73	6,8

В вышеуказанных группах были изучены разные симптомы, их процентное соотношение, но акцент был поставлен на изучение гастроэнтеральных симптомов. Частота встречаемости и распределение процентных соотношений симптомов в группе 1 отражены в табл. 2, рис. 2.

В группе 2, где наблюдалось повышение уровней кортизола и ДГЭА-С, процентное соотношение симптомов представлено ниже (табл. 3, рис. 3).

Таблица 3

Больные с высоким уровнем кортизола и ДГЭА-С			
Симптом	число больных	общ. число больных	%
Нервн. возбудимость	13	13	100,0
Общ. слабость	11	13	84,6
Сердцебиение	11	13	84,6
Утомляемость	10	13	76,9
Упадок настроения	10	13	76,9
Головные боли	8	13	61,5
Выпад. волос	5	13	38,5
Бессонница	3	13	23,1
↑ АД	3	13	23,1
↓ АД	3	13	23,1
Вздутие живота	3	13	23,1
Тошнота	2	13	15,4
Запоры	2	13	15,4
Головокружение	1	13	7,7
Боли в эпигастр. области	1	13	7,7
Учащ. стул	0	13	0,0

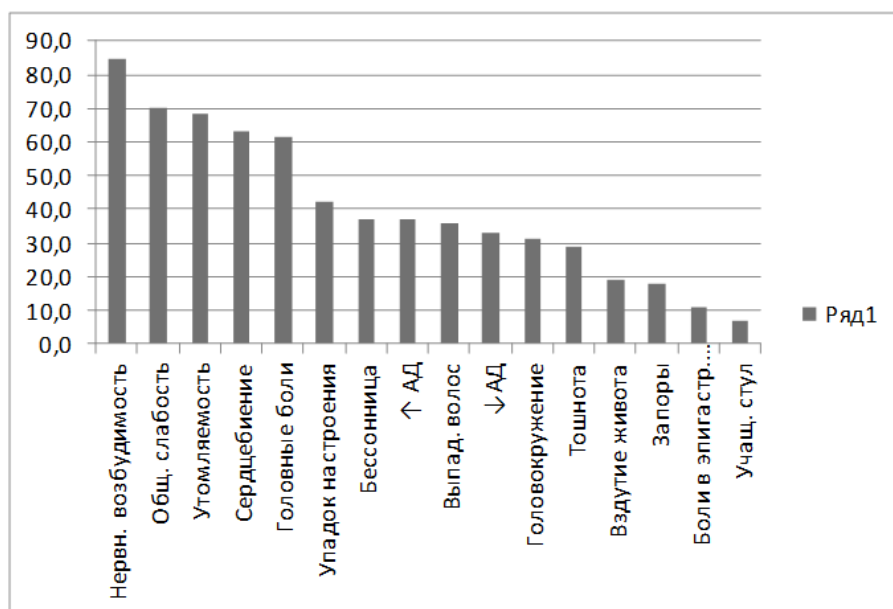


Рис.2. Процентное распределение встречаемых симптомов по порядку убывания у больных группы 1

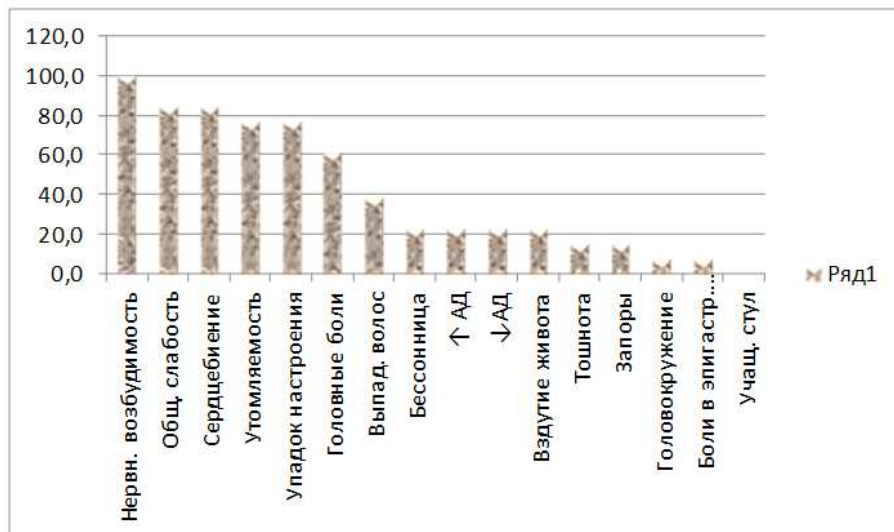


Рис. 3. Процентное распределение встречаемых симптомов по порядку убывания у больных группы 2

В группе 3, с повышенным уровнем кортизола и пониженным ДГЭА-С, было только два человека, у которых не наблюдались симптомы со стороны ЖКТ.

Частота встречаемости и распределение процентных соотношений симптомов в группе 4 отражены в табл. 4, рис. 4.

Таблица 4

Больные с высоким уровнем ДГЭА-С			
Симптом	число больных	общ. число больных	%
Общ. слабость	10	13	76,9
Нервн. возбудимость	9	13	69,2
Сердцебиение	7	13	53,8
Утомляемость	6	13	46,2
Упадок настроения	6	13	46,2
Головные боли	6	13	46,2
Выпад. волос	4	13	30,8
Бессонница	3	13	23,1
↓АД	3	13	23,1
Вздутие живота	3	13	23,1
↑ АД	2	13	15,4
Тошнота	2	13	15,4
Запоры	2	13	15,4
Головокружение	1	13	7,7
Боли в эпигастр. области	1	13	7,7
Учащ. стул	1	13	7,7

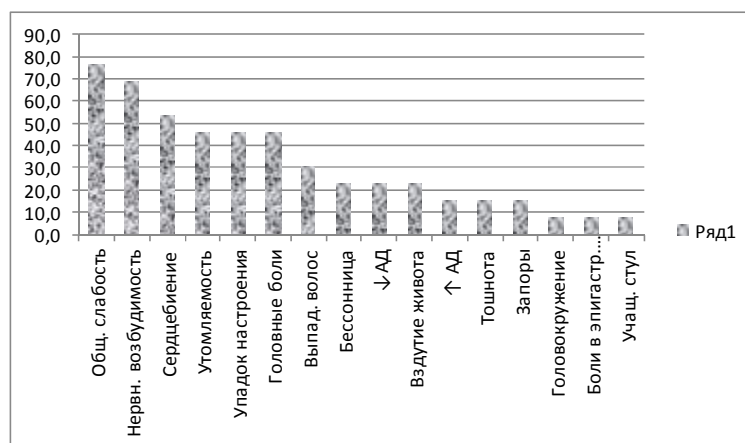


Рис. 4. Процентное распределение встречаемых симптомов по порядку убывания у больных группы 4

И наконец, данные о распределении симптомов в группе 5 с пониженными значениями ДГЭА-с, которые уже находились, скорее всего, в фазе истощения надпочечников, отражены в табл. 5, рис. 5.

Таблица 5

Больные с низким уровнем ДГЭА-С			
Симптом	число больных	общ. число больных	%
Общ. слабость	8	8	100,0
Утомляемость	7	8	87,5
Головные боли	6	8	75,0
Выпад. волос	6	8	75,0
Нервн. возбудимость	5	8	62,5
Сердцебиение	4	8	50,0
Упадок настроения	4	8	50,0
↑ АД	4	8	50,0
↓ АД	3	8	37,5
Головокружение	3	8	37,5
Бессонница	2	8	25,0
Вздутие живота	1	8	12,5
Запоры	1	8	12,5
Боли в эпигастр. области	1	8	12,5
Тошнота	0	8	0,0
Учащ. стул	0	8	0,0

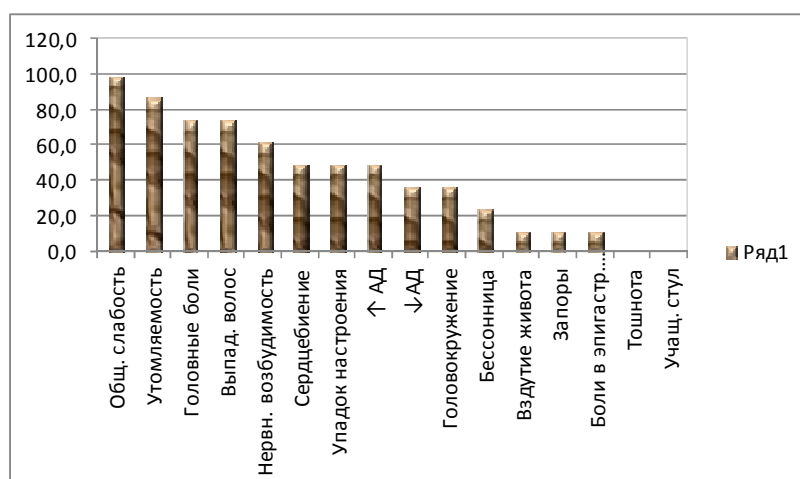


Рис. 5. Процентное распределение встречаемых симптомов по порядку убывания у больных группы 5

Изучая полученные результаты становится ясно, что функциональные расстройства надпочечников, которые сами по себе не являются болезнью, а как бы приспособительной реакцией надпочечников на длительный стресс, способны вызывать болезненные симптомы со стороны всего организма и не оставляют интактным и ЖКТ. Группы 1,3,4, с гиперкортизолемией и гиперДГЭА-С-емией функционального характера, можно отнести к группе, где надпочечники находятся в стадии тревоги или резистентности, а группу 5, с пониженным уровнем ДГЭА-С, скорее всего, – к стадии истощения, когда надпочечники больше не в силах отвечать адекватной секрецией гормона на стресс или просто на каждодневное необходимое выполнение жизненных задач. Из таблиц видно, что во всех группах преобладали такие симптомы, как общая слабость, утомляемость, нервная возбудимость, сердцебиение, головные боли, беспричинный упадок настроения, колебания давления, что с большой вероятностью указывает на тесную связь этих симптомов с функциональными расстройствами надпочечников. Но также внимание обращают на себя и гастроинтестинальные явления. Так, в первой, в самой большой группе, где, можно сказать, имела место функциональная гиперкортизолемия, встречались такие симптомы, как тошнота (29%), вздутие живота (21%), запоры (18%), боли в эпигастральной области (11%), учащенный стул (7%). Хотя остальные группы были маленькими, все вышеуказанные симптомы встречались и в этих группах, только процентное соотношение симптомов к числу пациентов было ниже.

Конечно, по результатам данной работы нельзя стопроцентно утверждать, что функциональные расстройства надпочечников обязательно приведут к развитию патологии со стороны ЖКТ, но и нельзя исключить их причинную роль в развитии патологий со стороны этой системы. Каждый раз, когда врач-терапевт или гастроэнтеролог сталкивается с язвами, гастритами, тошнотой, запорами и т.д., вместе с другими причинами, такими как *Helicobacter pylori*, стоит обратить внимание на функциональное состояние надпочечников и восстановить их, чтобы лечение болезней ЖКТ было комплексным и более эффективным.

Поступила 13.10.17

Մակերիկամների և ադեստամոքսային համակարգի ֆունկցիոնալ խանգարումների փոխադեցությունը

Է.Ե.Նազարեթյան, Ն.Բ. Բեգլարյան

Ուսումնասիրվել են ադեստամոքսային համակարգի(ԱՄՀ) կողմից դիտվող ախտանիշները մակերիկամների ֆունկցիոնալ խանգարումների ժամանակ: Հետազոտվել են ընդհանուր առմամբ 109 հի-

վանդներ, որոնք ունեցել են մակերիկամների հորմոնների ֆունկցիոնալ բնույթ կրող շեղումներ: Հիվանդները բաժանվել են 5 խմբերի՝ կախված հորմոնալ շեղումների բնույթից(1.Cortisol↑; 2.Cortisol↑, DHEA-S(դեհիդրոէպիանդրոստերոն)↑; 3. Cortisol↑, DHEA-S↓; 4. DHEA-S↑; 5. DHEA-S↓) և մանրակրկիտ կերպով ուսումնասիրվել են բոլոր գանգատները:

Իհարկե այս աշխատանքի արդյունքում ստացված տվյալների հիման վրա չի կարելի պնդել, որ մակերիկամների ֆունկցիոնալ խանգարումները անպայման բերում են ԱՍՀ կողմից պաթոլոգիայի զարգացմանը, բայց չի կարելի նաև ժխտել դրանց պատճառաբանական դերը այս համակարգի պաթոլոգիայի զարգացման մեջ: Ուստի ամեն անգամ, երբ թերապևտը կամ գաստրոէնտերոլոգը առնչվում է ԱՍՀ-ի պաթոլոգիաների հետ, արժե ուսումնասիրել նաև մակերիկամների ֆունկցիոնալ վիճակը և վերականգնել այն, որպեսզի բուժումը լինի կոմպլեքսային և առավել արդյունավետ:

Interaction between adrenal and gastrointestinal functional disturbances

E.Ye.Nazaretyan, N.B. Beglaryan

In this study, we explored the gastrointestinal system(GIS) symptoms caused by adrenal dysfunction.

109 patients selected for the study and having adrenal hormonal disorders were distributed into 5 groups, according to the type of the hormonal disorder (1.Cortisol↑; 2.Cortisol↑, DHEA-S(dehydroepiandrosterone)↑; 3. Cortisol↑, DHEA-S↓; 4. DHEA-S↑; 5. DHEA-S↓). All symptoms of the patients were analyzed in detail.

Undoubtedly, findings of this study are not sufficient for claiming that the adrenal dysfunctions bring to pathology of GIS, but its causative role in the dysfunction of GIS may not be excluded either. So in case of GIS pathology, it is recommended to physicians and gastroenterologists to examine the adrenal glands functional activity and eliminate the problems, so that to make the treatment of GIS diseases more comprehensive and effective.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. , Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний, М., 2002.
2. Ганс Селье. Стресс без дистресса, М., 1982.
3. Новожилов Н.В., Шульпекова Ю.О., Миронов С.В. и др. Длительно не рубцующаяся язва желудка при болезни Кушинга: клиническое наблюдение. Российский

журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (РЖГТК), 2011, т.21, 3, с.60-66.

4. *Старкова Н.Т.* Клиническая эндокринология. СПб., 2002.
5. *Giacomo Tirabassi, Maeco Boscaro, Giorgio Arnaldi* Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. *Endocrin.*, 2014; 46: 370-386.
6. *Giovanni Tarantino, Carmine Finelli* Pathogenesis of hepatic steatosis: The link between hypercortisolism and non-alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, October 28; 19(40): 6735-6743.
7. *Hershel Raff, Susmeeta T. Sharma, and Lynnete K. Niemen.* Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency, and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Compr. Physiol.*, 2014 April; 4 (2): 739-769.
8. *Wilson J.L.* Adrenal Fatigue. The 21st Century Stress Syndrome. USA, 2000.
9. *Tintera J.W.* The Hypoadrenocortical State and its Management. *New York State Journal of Medicine*, 1955, 55. 13: 1-13.
10. *Lam M., Lam D R.D.* Adrenal Fatigue Syndrome. Reclaim Your Energy and Vitality with Clinically Proven Natural Programs. USA, 2012.
11. *Tattersall R.B.* Hypoadrenia or "A Bit of Addison's Disease". *Medical History*, 1999, 43(4): 450-467.
12. *Ursala Turpeinen, Esa Hamalainen* Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Practice & Research, Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 27, p.795-801.

УДК 577.175.534+616.895.8

Биологические маркеры гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в роли индикаторов стресс-ответа при первом психотическом эпизоде

А.Г. Лорикян

*Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ "НМИЦПН
им. В.П.Сербского" МЗ РФ
107076, Москва, ул. Потешная, 3*

Ключевые слова: шизофрения, кортизол, дегидроэпиандростерон-сульфат, стресс-ответ

Шизофрения представляет собой тяжелое психическое заболевание, распространенность которого в мире оценивается около 1 % [8,14,33]. Несмотря на наличие многочисленных исследований, патогенез шизофрении до сих пор недостаточно известен. На сегодняшний день наиболее актуален системный подход при изучении данной проблемы, который включает важные исследования комплексного клинико-биологического характера, что позволит идентифицировать биологические маркеры для возможного их использования с целью уточнения патофизиологических основ шизофрении, а также оценки прогноза и эффективности терапии. Актуальность проведения исследования у больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ) обусловлена тем, что ППЭ является уникальной моделью для исследования нейробиологической природы заболевания, так как такие пациенты интактны в отношении терапии. В научной литературе данные об изучении гормональных показателей уровней кортизола (К) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) у больных с ППЭ немногочисленны и противоречивы [6,7,23,29,32]. Как известно, большинство исследований посвящено вопросам изучения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси при депрессии [12,16,18,19,28]. Однако следует отметить, что в последнее время активное внимание уделяется именно гормонам (нейроэндокринные биомаркеры) ГГА оси при шизофрении [4,15,31]. Они представляют собой измерения таких показателей, как кортизол, ДГЭА и его сульфатированная форма. Вместе с тем следует отметить важность изучения нами основных стресс-гормонов – кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата, которые включают в себя широкий спектр биологического действия. Как известно, одним из механизмов влияния кортизола на гиппокамп представляется активизация глутаматер-

гической системы [27]. Гиперсекреция гормона приводит к различным метаболическим нарушениям [10,25]. Исследуемый нами ДГЭА в центральной нервной системе считается нейростероидом с широким диапазоном функций [34]. Его сульфатированная форма оказывает влияние на различные нейромедиаторные системы, такие как глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, серотонин, а также активирует ионные каналы и кальциевый гомеостаз, имеющие отношение к психическим расстройствам [26]. Кроме того, ДГЭА оказывает нейропротективное и стресс-протективное действие на ЦНС, тем самым защищая от пагубного воздействия повышенной секреции кортизола [1,20]. Однако до сих пор неизвестным является физиологическая роль ДГЭА-С в иммунологической системе и молекулярный механизм его действия [11].

Таким образом, важно отметить, что в доступной литературе данные об изучении стресс-гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси у вышеуказанного контингента больных отсутствуют. В этом плане на сегодняшний день проведение исследования по данной тематике вполне актуально, так как они представляют значительный интерес в области патофизиологии шизофрении, эндокринные проблемы которой занимают одно из важных ее направлений.

Целью данного изучения явилось уточнение особенностей гормональных показателей (кортизол и ДГЭА-С) у пациентов с ППЭ в течение медикаментозной терапии с учетом половой принадлежности больного, тяжести психопатологического процесса и эффективности антипсихотической терапии.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 101 пациента. В основную группу вошли 33 пациента с ППЭ (17 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $28,6 \pm 1,5$) и длительностью заболевания в среднем 1,5 лет, в группу сравнения – 34 хронически больных (16 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 25 до 48 лет (средний возраст $35,4 \pm 6,8$ лет), со средней длительностью психического заболевания 12,5 лет. У всех больных была диагностирована параноидная шизофрения (F-20.0) в соответствии с критериями МКБ-10. В качестве контрольной группы обследовано 34 психически и соматически здоровых лиц (20 мужчин и 14 женщин), средний возраст составил $34,6 \pm 6,8$ лет. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 18 до 50 лет; отсутствие эндокринных и органических заболеваний ЦНС, тяжелых форм соматических и гинекологических заболеваний; беременности и лактации, а также наличие информированного согласия для участия в исследовании.

Основные методы исследования: клинико-психопатологический, биохимический (иммуноферментный) и статистический.

Анализ гормонального фона пациентов проводился динамически : 1 этап (фоновый) – до терапии (пациенты с ППЭ) или сразу после периода «wash out» (больные с хроническим течением), 2 этап – 3-4 неделя и 3 этап – 6-8 неделя терапии. Сравнительный анализ изучаемых параметров проводился между и внутри групп больных, учитывая половую принадлежность, выраженность психопатологической симптоматики и медикаментозный эффект.

На всех этапах работы оценивалось психическое состояние по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Уменьшение общего показателя (балл) по шкале PANSS к концу терапии более чем на 25% оценивалось как положительный результат лечения, что дало возможность включить пациентов этой группы в респондеры (R). Все остальные пациенты являлись нонреспондерами (NR). Состояние пациентов основной группы определялось наличием острой психопатологической симптоматики (сумма баллов по шкале PANSS в среднем по группе была приравнена к $88,6 \pm 10,1$ баллам). В последующем основная группа была поделена на составляющие подгруппы по критериям выраженности психопатологической симптоматики. Соответственно в 1-ю подгруппу вошли 26 человек, из них 14 мужчин (54 %) и 12 женщин (46 %) с наличием острой психопатологической симптоматики по шкале PANSS, которая составила более 80 баллов (в среднем – $93,16 \pm 7,5$ балла). Во 2-ю подгруппу с менее выраженной психопатологической симптоматикой – 68-79 баллов (в среднем – $76,5 \pm 5,07$ балла) вошли 7 пациентов из них 3 мужчин (43 %) и 4 женщины (57 %). Обе подгруппы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям.

Определение содержания гормонов – кортизола и ДГЭА-С проводилось натошак в утренние часы в сыворотке крови иммуноферментным методом на автоматическом иммуноферментном анализаторе CHEM WELL (ELISA) / CHEMWELL 2910, ELISA only производства Awareness Technology с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». Референтные значения гормонов: кортизол – 150-660 нмоль/л, ДГЭА-С у муж. – 1,0-4,2; жен. – 0,8-3,9 мгк/мл. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием компьютерной статистической программы «Statistica» версия 7.0 с вычислением средних значений (M) и ошибки средней ($\pm SE$). Для сравнения показателей применялись непараметрические методы статистической оценки: для сравнения двух зависимых переменных – критерий Вилкоксона, анализ межгрупповых различий проводился с помощью теста Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ фоновых гормональных показателей (кортизол, ДГЭА-С), проводимый между группами пациентов (ППЭ и здоровые) с учетом гендерного фактора, выявил наличие значимо повышенного показателя кортизола в группе с ППЭ у женщин (в среднем на 42,8%) и у мужчин (на 50%) в сравнении с группой контроля ($p=0,01$; $p=0,00$) (табл. 1). Следует отметить факт более высокого уровня кортизола в группе у мужчин с ППЭ по сравнению с группой, включающей женщин, однако статистической значимости в различиях не было выявлено ($p<0,35$). Показатели кортизола превышали верхние границы нормативных значений. Средние значения ДГЭА-С в группе у женщин с ППЭ немного превышали (в среднем на 23,5%) по сравнению с группой контроля при $p=0,43$. В группе мужчин показатели ДГЭА-С были выше на 29% и значимо отличались от контроля ($p=0,03$). Показатель ДГЭА-С в группе мужчин с ППЭ также был выше, чем у женщин ($p<0,35$).

Таблица 1

Средние фоновые показатели уровня исследованных гормонов, ошибка средних ($\pm SE$)

Гормональные показатели	Пациенты с ППЭ (n=33)	Контрольная группа здоровых (n=34)	Нормативные значения	p
Кортизол (ж) (n=30)	n= 16 713,1 $\pm$ 83,6	n= 14 407,8 $\pm$ 50,0	150-660 нмоль/л	$p<0,01^*$
Кортизол (м) (n=37)	n= 17 790,3 $\pm$ 75,1	n= 20 392,8 $\pm$ 41,6	150-660 нмоль/л	$p<0,00^*$
ДГЭА-С (ж) (n=30)	n= 16 3,23 $\pm$ 0,47	n= 14 2,47 $\pm$ 0,26	0,8-3,9 мгк/мл	$p<0,43$
ДГЭА-С (м) (n=37)	n= 17 4,15 $\pm$ 0,41	n= 20 2,95 $\pm$ 0,21	1,0-4,2 мгк/мл	$p<0,03^*$

* $p<0,05$ – значимость межгрупповых различий (критерий Манна-Уитни)

При сравнительном анализе значений кортизола с различной тяжестью психопатологической симптоматики у группы женщин (рис.1) выявлено, что высокие показатели отмечены у пациенток 2-й подгруппы, однако они значимо не отличались от 1-й подгруппы (843,0 $\pm$ 223,7 и 669,8 $\pm$ 86,5 нмоль/л; $p=0,54$). К тому же отмечены значимые отличия показателей кортизола 1-й подгруппы (с тяжелой психопатологической симптоматикой) в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов (669,8 $\pm$ 86,5 и 407,8 $\pm$ 50,0 нмоль/л; $p=0,02$).

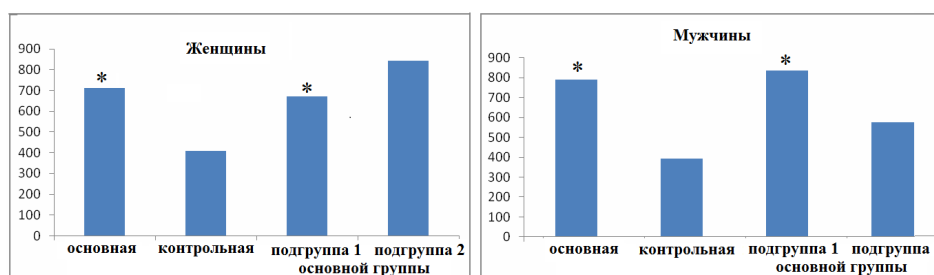


Рис. 1. Средние показатели уровня кортизола у женщин и у мужчин (нмоль/л, по оси ординат) в группах обследованных с учетом тяжести психопатологической симптоматики

* значимость различий между основной группой и 1-й подгруппой при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни) ($p < 0,05$)

У мужчин отмечен высокий показатель кортизола у пациентов с выраженной психопатологической симптоматикой (1-я подгруппа) и наличие значимых отличий при сравнении с контрольной группой ($836,6 \pm 84,6$ и $392,8 \pm 41,6$ нмоль/л; $p = 0,00$) (рис.1). Значимые различия в показателях кортизола не были выявлены во 2-й подгруппе ($p = 0,16$), однако отмечен завышенный его показатель по сравнению с контрольной группой ($574,6 \pm 101,3$ и $392,8 \pm 41,6$ нмоль/л). Значимые различия также отсутствовали среди показателей кортизола между исследуемыми подгруппами ($p = 0,13$).

При анализе средних значений уровня ДГЭА-С у женщин (рис.2) обнаружено наличие самых низких показателей у 1-й подгруппы пациентов при отсутствии значимых отличий с группой контроля ($3,14 \pm 0,50$ и $2,47 \pm 0,26$ мгк/мл; $p = 0,46$). Значения ДГЭА-С у женщин 2-й подгруппы с менее выраженной психопатологической симптоматикой были выше при сравнении с группой контроля ($3,52 \pm 1,33$ и $2,47 \pm 0,26$ мгк/мл), однако значимых отличий при сравнении с группой контроля и 1-й подгруппой не было выявлено ($p < 0,74$; $p < 0,72$ соответственно). Также важно отметить, что у женщин в исследуемых подгруппах показатели уровней ДГЭА-С находились в пределах референтных значений.

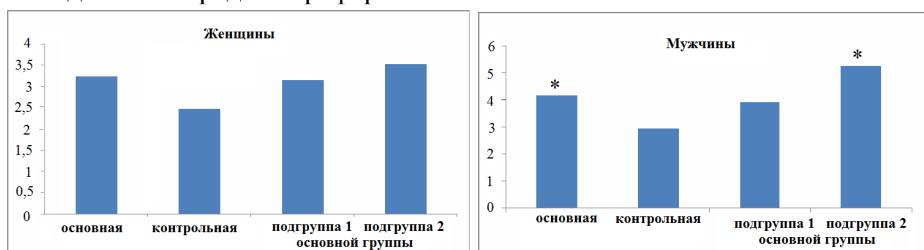


Рис. 2. Средние показатели уровня ДГЭА-С женщин и у мужчин (мгк/мл, по оси ординат) в группах обследованных с учетом тяжести психопатологической симптоматики

* значимость различий между основной группой и 2-й подгруппой при сравнении с контролем (критерий Манна-Уитни) ($p < 0,05$)

У мужчин выявлен самый высокий показатель уровня ДГЭА-С, выше нормы у пациентов 2-й подгруппы по PANSS<80, отличия которого статистически значимы в сравнении с группой контроля ($5,26 \pm 1,20$ и $2,95 \pm 0,21$ мгк/мл; $p=0,02$) (рис.2). Однако при сравнении средних значений ДГЭА-С среди исследуемых подгрупп не обнаружено статистической значимости, при $p=0,31$.

На следующем этапе исследования была произведена оценка особенностей влияния терапии оланзапина на гормональные показатели в основной группе (ППЭ) и группе сравнения с учетом гендерного фактора и оценки терапевтического эффекта (R/NR). Фоновые показатели уровней гормонов группы с ППЭ и группы сравнения с учетом гендерного фактора в сопоставлении с контролем приведены в табл. 2.

Таблица 2

Средние фоновые показатели уровня исследованных гормонов,
ошибка средней ($\pm SE$)

Исследуемые группы	Пациенты с ППЭ (n=33)		Хронически больные пациенты (n=34)	Контрольная группа здоровых (n=34)
Общегрупповой показатель	кортизол, нмоль/л	$752,9(\pm 55,6) *$	$682,3(\pm 62,7)*$	$398,9 (\pm 31,5)$
Женщины	кортизол, нмоль/л	$713,1(\pm 83,6)*$	$695,5(\pm 87,5)*$	$407,8 (\pm 50,0)$
	ДГЭА-С, мгк/мл	$3,23(\pm 0,47)$	$2,72(\pm 0,38)$	$2,47 (\pm 0,26)$
Мужчины	кортизол, нмоль/л	$790,3(\pm 75,1)*$	$666,5 (\pm 92,6)*$	$392,8(\pm 41,6)$
	ДГЭА-С, мгк/мл	$4,15 (\pm 0,41)*$	$3,61(\pm 0,57)$	$2,95 (\pm 0,21)$

* $p<0,05$ – значимость различий межгрупповых фоновых показателей у пациентов по сравнению с контрольной группой здоровых (критерий Манна-Уитни)

Фоновые показатели уровней кортизола и ДГЭА-С у группы мужчин и кортизола у женщин в группе с ППЭ были значимо выше по сравнению с контролем. В группе сравнения отмечено значимое повышение только показателей кортизола как у мужчин, так и у женщин, по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что уровни кортизола у обеих групп вне зависимости от гендерного фактора были выше нормативных показателей.

Данные исследования динамики уровня кортизола у пациентов обеих групп в процессе терапии оланзапином в зависимости от оценки терапевтического эффекта (R/NR) приведены на рис. 3. Средние уровни кортизола (рис.3) у пациентов с ППЭ R превышали референтные значения на исследуемых этапах (фон – $732,8 \pm 64,0$ нмоль/л; 2 этап – $735,6 \pm 61,9$ нмоль/л; 3 этап – $680,4 \pm 62,7$ нмоль/л). В середине исследования средние уровни кортизола фактически оставались неизменными, однако отмечалось их снижение в конце терапии. Показатели кортизола у группы с ППЭ NR превышали нормативные значения на первом этапе терапии ($806,5 \pm 115,8$ нмоль/л), однако на последующих этапах исследования значения отмечались в пределах референтных норм (2 этап – $622,6 \pm 63,7$ нмоль/л; 3 этап – $660,7 \pm 67,2$ нмоль/л). Рассматривая группу хронически больных, можно отметить следующее – у R уровни кортизола превышали нормативные показатели только в начале терапии ($695,7 \pm 122,1$ нмоль/л). В течение исследования значения находились в пределах нормы (2 этап – $635,1 \pm 82,1$ нмоль/л; 3 этап – $588,9 \pm 71,0$ нмоль/л) и отмечалось их снижение. У группы NR показатели гормона превышали референтные нормы в начале и на 2 этапе терапии ($674,7 \pm 72,0$ и $718,6 \pm 50,4$ нмоль/л соответственно). В конце терапии значения находились в пределах нормы ($653,3 \pm 36,5$ нмоль/л). Было отмечено повышение уровня кортизола в середине этапа исследования и его снижение в конце терапии.

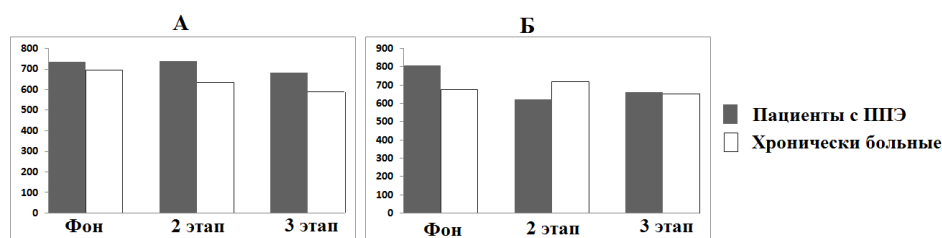


Рис. 3. Динамика средних общегрупповых показателей кортизола (нмоль/л) в зависимости от эффективности терапии у пациентов с ППЭ и хронически больных без учета гендерного фактора (А – респондеры, Б – нонреспондеры)

Основные результаты исследования уровней гормонов у больных с учетом гендерного фактора и оценки терапевтического эффекта (R/NR) приведены в табл. 3 и 4. Из табл. 3 видно, что у R и NR группы с ППЭ отмечается сходная динамика уровней кортизола – повышение показателей на 2 этапе и снижение к концу терапии. У R основной группы динамика уровней ДГЭА-С была сопоставима с динамикой уровней кортизола.

Таблица 3

Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у женщин в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах с учетом оценки терапевтического эффекта (R/NR)

Гормональные показатели	Основная группа (ППЭ)			Группа сравнения		
	фон	3-4 неделя	6-8 неделя	фон	3-4 неделя	6-8 неделя
R	n= 14			n=8		
Кортизол	753,9±90,2	781,8±85,1	752,1±90,5	611,6±144,2	568,2±99,3	558,8±100,8
ДГЭА-С	3,32±0,54	3,42±0,44	3,21±0,40	2,68±0,59	2,60±0,55	2,60±0,55
NR	n=2			n=10		
Кортизол	427,5±75,5	491,0±22,0	523,0±54,0	762,7±109,3	699,3±58,6	664,5±54,2
ДГЭА-С	2,6±0,50	2,5±1,50	3,00±1,00	2,74±0,53	3,26±0,57	3,27±0,56

У NR превышение уровней ДГЭА-С отмечено только к концу терапии на фоне снижения уровней кортизола. У женщин в группе сравнения, как и в основной группе, динамика уровней кортизола не зависела от эффекта терапии. Вместе с тем, выявлялись межгрупповые (по сравнению с основной группой) различия: и у R, и у NR происходило снижение показателей гормона от этапа к этапу, превышение нормативных показателей наблюдалось только у NR на всех этапах исследования. У женщин R группы сравнения динамика уровней ДГЭА-С соотносилась с динамикой уровней кортизола только между фоном и 2 этапом (снижение значений), тогда как у NR она была противоположной – на фоне снижения уровней кортизола отмечалось повышение.

Таблица 4

Динамика средних показателей кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у мужчин в процессе терапии оланзапином в исследуемых группах с учетом оценки терапевтического эффекта (R/NR)

Гормональные показатели	Основная группа (ППЭ)			Группа сравнения		
	фон	3-4 неделя	6-8 неделя	фон	3-4 неделя	6-8 неделя
R	n=10			n=4		
Кортизол	703,2±92,2	671,1±89,9	580,2±75,2	864,0±229,9	768,7±138,3	649,0±78,6
ДГЭА-С	4,01±0,46	3,98±0,53	3,94±0,48	5,12±1,10	5,00±1,07	4,82±1,05
NR	n= 7			n= 12		
Кортизол	914,8±139,4	660,3±76,7*	700,1±80,2	545,2±98,4	736,2±82,6	643,1±51,1
ДГЭА-С	4,36±0,78	5,31±1,03	5,36±1,12	3,10±0,62	3,29±0,56	3,32±0,56

* значимость различий в группе с ППЭ на 2 этапе по сравнению с фоновым показателем (критерий Вилкоксона) (p<0,05)

У группы мужчин (табл. 4) динамика показателей кортизола у R с ППЭ отличалась от таковой у женщин – снижение в течение терапии. У NR мужчин с ППЭ динамика уровней кортизола также была иной: на 2 этапе терапии уровень кортизола значимо снижался по сравнению с фоном ($p < 0,03$) в пределах нормы, а на 3 этапе – отмечалось его повышение. У мужчин NR с ППЭ отмечается самый высокий фоновый уровень кортизола в отличие от женщин. Обнаруженная значимая положительная корреляционная связь между уровнями кортизола на 2 и 3 этапах терапии ($r = 0,78$ при $p < 0,036$) у пациентов-нореспондеров может свидетельствовать о том, что снижение уровней гормона на 2 этапе приводит к его повышению по окончании терапии, что в свою очередь косвенным образом подтверждает неустойчивость состояния ГГА оси у больных с ППЭ при отсутствии положительной терапевтической динамики. Интерес представляет динамика уровней ДГЭА-С у NR: при снижении уровней кортизола отмечается повышение ДГЭА-С, причем на 2 и 3 этапах оба показателя превышают нормативные. Найденная значимая отрицательно корреляционная связь показателей кортизола и ДГЭА-С до назначения лечения ($r = -0,75$; $p < 0,05$) может свидетельствовать о том, что у больных NR отмечается патологическое функционирование ГГА оси, что в свою очередь может служить гормональным биомаркером отсутствия положительной терапевтической динамики. В группе сравнения у мужчин R, как и у женщин, происходило снижение уровней кортизола и ДГЭА-С в течение терапии, но, в отличие от пациенток, уровни гормонов превышали нормативные пределы (исключение составил нормативный показатель уровня кортизола на 6-8 неделе терапии). Динамика уровней кортизола у мужчин NR этой группы носила волнообразный характер – повышение (выше нормативных значений) в середине исследования и снижение к окончанию терапии. Уровень ДГЭА-С незначительно повышался к концу терапии, но показатели находились в референтном диапазоне.

Основная система, активность которой ярко выражена при стрессе, является гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГГА). В современных исследованиях продемонстрировано наличие дисрегуляции ГГА оси при шизофрении [5,9], ее гиперактивность у группы с первым психотическим эпизодом [21,30]. По данным ряда авторов, у пациентов с шизофренией выявляется повышенный уровень кортизола по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов [2,3,13,17,22], что демонстрирует вовлеченность ГГА оси в патофизиологические процессы при шизофрении. Соответственно стресс-ответ у пациентов с шизофренией выражен и проявляется в повышенных показателях основных стресс-гормонов ГГА оси – кортизола и ДГЭА-С, которые могут быть идентифицированы как биологические маркеры, индикаторы стресса. Обобщенные результаты нашего исследования о наличии значимо повышенного фонового показателя кортизола у пациентов вне зависимости от пола с ППЭ по сравнению с

контрольной группой здоровых и уровня ДГЭА-С у мужчин в целом согласуются с результатами ряда исследований, отмеченных ранее. По всей вероятности, повышение уровней кортизола связано с обострением психопатологической симптоматики, что не противоречит стресс-теории шизофрении. Наличие достоверно повышенного показателя ДГЭА-С только у мужчин с ППЭ связано, с одной стороны, с влиянием гендерного фактора на функционирование ГГА оси, что также соотносится с данными научной литературы [23,32]. Также повышение уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин может свидетельствовать об их более «адаптивной» реакции на стресс. Выявленное значимое повышение показателей кортизола вне зависимости от гендерного фактора с тяжелой психопатологической симптоматикой в сравнении с группой контроля, возможно, связано со стресс-ответом. Подтверждение активности ГГА оси у 55 пациентов с ППЭ и ее связь с тяжестью различных типов симптомов по шкале PANSS было продемонстрировано Belvederi Murri M. et al. [4] при исследовании кортизола при пробуждении и его суточного уровня в слюне. Однако следует отметить наличие в нашем исследовании значимого повышенного показателя ДГЭА-С у пациентов мужского пола с легкой выраженностью психопатологической симптоматики, что нуждается в дальнейшем изучении и объяснении.

При рассмотрении группы пациентов, страдающих шизофренией, до начала проведения терапии нами были отмечены следующие особенности: значимое превышение уровня кортизола у женщин и мужчин, что может свидетельствовать о гиперактивности ГГА оси при хронической шизофрении, что не противоречит большинству литературных данных, в отличие от ДГЭА-С, показатели которого не превышали референтных значений. Так, в работе Peng R., Li Y. [24] при исследовании 162 пациентов с хронической шизофренией и 138 контролей с учетом тяжести симптоматики по PANSS были рассчитаны уровни кортизола и ДГЭА-С в сыворотке и их соотношение до и после лечения антипсихотиками. Было выявлено повышенное содержание уровней кортизола и ДГЭА-С в сыворотке, а также соотношение К/ДГЭА-С по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Среди пациентов уровни кортизола и ДГЭА-С в сыворотке были значительно ниже после лечения, чем ранее ($p < 0,01$), хотя соотношение уровней К/ДГЭА-С оставалось одинаковым. Также было установлено, что уровни сывороточного кортизола, ДГЭА-С и их соотношение положительно коррелировали с отрицательными показателями симптомов по PANSS. Таким образом, авторы пришли к заключению, что рассмотрение патофизиологии шизофрении может включать в себя анализ уровней кортизола и ДГЭА-С, и они могут служить биомаркерами для диагностики шизофрении и мониторинга эффективности лечения.

Обобщая полученные результаты, важно отметить сходство пациентов с ППЭ и хронически больных: у мужчин и у женщин R, положительно

ответивших на терапию, динамическая кривая уровней ДГЭА-С и кортизола была схожа, что в свою очередь может свидетельствовать о более стабильном (гармоничном) состоянии ГГА оси. У группы без терапевтического эффекта (NR) отмечается хаотичная динамика исследуемых гормонов, что позволяет сделать предположение о наличии патологической дисрегуляции ГГА оси. Наличие самого высокого фонового уровня кортизола и ДГЭА-С у мужчин NR при первом психотическом эпизоде в отличие от женщин может свидетельствовать о гендерной уязвимости ГГА оси, а также о неустойчивости состояния стрессовой системы при отсутствии положительной терапевтической динамики – наличие волнообразного характера – значимое снижение в середине исследования и повышение к окончанию терапии показателей кортизола. Однако ответной реакцией другого гомона – ДГЭА-С на данные изменения послужило повышение средних значений от этапа к этапу, что нуждается в дальнейших исследованиях и трактовке.

Таким образом, показана важная роль стероидных гормонов в патофизиологии шизофрении. На основании результатов исследования можно сделать заключение о наличии активности ГГА оси как при первом психотическом эпизоде, так и при хронической шизофрении. Соответственно использование показателей уровней кортизола и ДГЭА-С в роли биологических маркеров – индикаторов стресса – вполне актуально для начальной диагностики, а также в выявлении предикции при антипсихотическом лечении.

Поступила 18.10.17

Հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամ առանցքի կենսաբանական մարկերները առաջին պսիխոտիկ էպիզոդի սրբես-պատասխանի ինդիկատորների դերում

Ա.Գ.Լորիկյան

Ներկայացված են շիզոֆրենիայով 67 հիվանդների (շիզոֆրենիայի առաջին պսիխոտիկ էպիզոդ և քրոնիկ ընթացք) կորտիզոլի և դե-հիդրոէպիանդրոստերոն սուլֆատի մակարդակները՝ համեմատած հոգեպես առողջ անձանց հետ: Հետազոտությունները իրականացվել են՝ հաշվի առնելով սեռային պատկանելիությունը, հոգեախտաբանական վիճակի բարդությունը և հակապսիխոտիկ թերապիայի արդյունավետությունը: Տվյալ հետազոտության նպատակն է հանդիսացել կատարել հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամ առանցքի հորմոնային դիսբալանսի առանձնահատկությունների համալիր ուսումնասիրություն շիզոֆրենիայով հիվանդների մոտ՝ հաշվի առնելով հիվան-

դության տևականությունը, գենդերային և ֆարմակոգեն գործոնները՝ օգտագործելով հոգեկան վիճակի և հակապսիխոտիկ թերապիայի արդյունավետության գնահատման սանդղակը (PANSS): Հետազոտության արդիականությունը կապված է կենսաբանական մարկերների որոնման հետ՝ նպատակ ունենալով պարզաբանել շիզոֆրենիայի ախտաֆիզիոլոգիական հիմունքները, ինչպես նաև կանխատեսման և թերապիայի արդյունավետության գնահատումը:

Biological markers of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the role of indicators of stress-response in the first psychotic episode

A.G. Lorikyan

The article presents data on the study of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels in 67 patients with schizophrenia (the first psychotic episode and the chronic course of schizophrenia) in comparison with mentally healthy persons. The study was conducted taking into account the gender, the severity of the psychopathological process and the effectiveness of antipsychotic therapy. The purpose of this study was a comprehensive study of the features of hormonal imbalance in the HPA axis in patients with schizophrenia, considering the duration of the disease, gender and pharmacogenous factors, using the scale for evaluating the mental state and the effectiveness of antipsychotic therapy (PANSS). The relevance of the study is related to the search for biomarkers in order to clarify the pathophysiological basis of schizophrenia, as well as evaluating the prognosis and effectiveness of therapy.

Литература

1. Гончаров Н.П., Кация Г.В., Нижник А.Н. Дегидроэпиандростерон и функции мозга. Вестник Российской АМН, 2005, 8, с.37- 43.
2. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г. Состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у больных с первым психотическим эпизодом в процессе антипсихотической терапии оланзапином. Фарматека, 2015, 7, с.51-55.
3. Горобец Л.Н., Лорикян А.Г., Кутузова Н.М. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом. Социальная и клиническая психиатрия, 2014,24(2), с. 5–10.
4. Belvederi Murri M., Pariante C.M., Dazzan P. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. Psychoneuroendocrinology, 2012, May;37(5), p.629-644.
5. Bradley A.J., Dinan T.G. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: Implications for mortality. J. Psychopharmacol., 2010,24, p.91–118.
6. Brophy M.H., Rush A.J., Crowley G. Cortisol, estradiol, and androgens in acutely ill paranoid schizophrenics. Biol. Psychiatry., 1983, 18, p.583-590.

7. *Baptista T., De Mendoza S., Beaulieu S. et al.* The metabolic syndrome during atypical antipsychotic drug treatment: mechanisms and management. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2004, Fall; 2 (4), p.290-307.
8. *Chan M.K., Krebs M.O., Cox D. et al.* Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset. *Transl. Psychiatry.*, 2015, Jul 14;5,e.601.
9. *Chaumette B., Kebir O., Mam Lam Fook C. et al.* Stress and psychotic transition: A literature review. *Encephale.*, 2016, Aug;42(4), p. 367-373.
10. *Di Dalmazi G., Vicennati V., Rinaldi E. et al.* Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012, Apr;166(4), p. 669-677.
11. *Dillon J.S.* Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, 2005, Jun;4(3), p. 377-385.
12. *Ferguson E.H., Di Florio A., Pearson B. et al.* HPA axis reactivity to pharmacologic and psychological stressors in euthymic women with histories of postpartum versus major depression. *Arch. Womens Ment. Health.*, 2017, Jun;20(3), p.411-420.
13. *Girshkin L., Matheson S.L., Shepherd A.M., Green M.J.* Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, Nov; 49, p.187–206.
14. *Halldorsdottir T., Binder E.B.* Gene × Environment interactions: From molecular mechanisms to behavior. *Annu. Rev. Psychol.*, 2017, 68, p.215–241.
15. *Havelka D., Prikrylova-Kucerova H., Prikryl R., Ceskova E.* Cognitive impairment and cortisol levels in first-episode schizophrenia patients. *Stress*, 2016, Jul;19(4), p.383-389.
16. *Höhne N., Poidinger M., Merz F. et al.* Increased HPA axis response to psychosocial stress in remitted depression: the influence of coping style. *Biol Psychol.*, 2014, Dec;103, p. 267-275.
17. *Hori H., Teraishi T., Sasayama D. et al.* Elevated cortisol level and cortisol/DHEAS ratio in schizophrenia as revealed by low-dose dexamethasone suppression test. *Open Neuropsychopharmacol. J.*, 2012, 5, p.18–24.
18. *Jiang X., Zhong W., An H. et al.* Attenuated DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in individuals with depressive disorders. *J Affect Disord.*, 2017, Jun;215,p.118-124.
19. *Kessing L.V., Willer I.S., Knorr U.* Volume of the adrenal and pituitary glands in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, Jan;36(1), p.19-27.
20. *Kolov S.A.* Levels of plasma serum dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol in combat veterans. *European Psychiatry*, 2010, Vol. 25, Suppl. 1., p.960.
21. *Mondelli V., Dazzan P., Hepgul N. et al.* Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr. Res.*, 2010, Feb; 116 (2-3), p. 234-242.
22. *Murri M.B., Pariante C.M., Dazzan P. et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37, p.629–644.
23. *Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L. et al.* Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, Sep; 59 (3), p. 551-555.
24. *Peng R., Li Y.* Association among serum cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate levels and psychiatric symptoms in men with chronic schizophrenia. *Compr. Psychiatry*, 2017, Jul;76,p.113-118.
25. *Peeters, B.W., Tonnaer J.A., Groen M.B. et al.* Glucocorticoid receptor antagonists: new tools to investigate disorders characterized by cortisol hypersecretion. *Stress*, 2004, Dec;7(4), p. 233-241.
26. *Perez-Neri I., Montes S., Ojeda-Lopez V. et al.* Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action

- and relevance to psychiatric disorders .Prog. Neuropsychopharmacol. Biol.Psychiatry, 2008, 32, 5, p. 1118-1130.
27. Reul J.M., Rothuizen J., de Kloet E.R. Age-related changes in the dog hypothalamic–pituitary–adrenocortical system: neuroendocrine activity and corticosteroid receptors. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 1991, 40, p. 63–69.
 28. Rhebergen D., Korten N.C., Penninx B.W. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in older persons with and without a depressive disorder. Psychoneuroendocrinology, 2015, Jan; 51, p. 341-350.
 29. Ryan M.C., Collins P., Thakore J.H. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. Am. J. Psychiatry, 2003, Feb; 160 (2), p. 284-289.
 30. Ryan M.C., Flanagan S., Kinsella U. et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. Life Sci., 2004, Mar 5; 74 (16), p. 1999-2008.
 31. Şimşek Ş., Gençoğlu S., Yüksel T., Aktaş H. Cortisol and ACTH levels in drug-naïve adolescents with first-episode early onset schizophrenia. Asia Pac. Psychiatry, 2017, Mar; 9(1).
 32. Strous R. D., Maayan R., Lapidus R. et al. Increased circulatory dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate in first-episode schizophrenia: relationship to gender, aggression and symptomatology. Schizophr. Res., 2004, Dec 1, 71 (2-3), p. 427-434.
 33. Tandon R., Keshavan M. S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr. Res., 2008, 102 (1-3), p. 1-18.
 34. Traish A.M. Kang H.P., Saad F., Guay A.T. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or an active hormone in human physiology. J. Sex Med., 2011, Nov; 8(11), p. 2960-2982.

ՀՏԴ 616.92/.93+616.34

Կոլիտի և հեմոկոլիտի համախտանիշով ընթացող սուր աղիքային միքստ վարակների պատճառագիտական կառուցվածքը և կլինիկալաբորատոր բնութագիրը

**Ա.Ա.Մխոյան, Լ.Ա. Հարությունյան, Ա.Հ. Հովհաննիսյան,
Ն.Մ.Գյուլազյան, Ա.Վ. Ասոյան**

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն
«Նորք» ԻԿՀ*

0014, Արմենակյան փ., 153

Բանալի բառեր. սուր աղիքային վարակներ (ՍԱՎ), միքստ վարակ, կոլիտ, հեմոկոլիտ, շիզելա, կամպիլոբակտեր

Ամբողջ աշխարհում տարեկան գրանցվում է ՍԱՎ-ի ավելի քան երկու միլիարդ դեպք [5, 9], որը կազմում է բնակչության հիվանդացության 3, 6%-ը [7]: Տարեկան ՍԱՎ-ի 1,5մլն. մահվան դեպքերի կեսից ավելին (58%) բաժին է ընկնում զարգացող երկրներին, որտեղ բակտերիալ և պարազիտար ծագման ՍԱՎ-ը առավել տարածում ունեն, քան վիրուսայինները [9]: ԱՀԿ-ի 2015թ.-ի տվյալներով՝ ցածր եկամուտ ունեցող երկրներում մահվան բոլոր պատճառների մեջ ՍԱՎ-ը զբաղեցրել են երկրորդ տեղը, պայմանավորելով 57,2 մահվան դեպք 100 հազ. բնակչի հաշվով [10]:

Միքստ ինֆեկցիաները միշտ գրավել են գիտնականների ուշադրությունը: Դեռևս 1950-60-ական թվականներին Գ.Պ.Ռուդնևը նշել է, որ ինֆեկցիոն պրոցեսը երբեք պետք չի դիտել որպես մոնովարակ, քանի որ այն զարգանում է մարդու օրգանիզմում խիստ բազմազան ներկայացված նորմալ միկրոֆլորայի հետ համատեղ: Ըստ հեղինակի՝ նաև շատ կարևոր է հիվանդների մոտ միքստ ինֆեկցիաների հայտնաբերումը և հիմնավորված բուժումը: Միքստ ինֆեկցիաները կարող են ներկայացված լինել տարբեր համադրություններով՝ բակտերիա-բակտերիա, բակտերիա-վիրուս, վիրուս-վիրուս, հելմինթներ-պաթոգեն պարզագույններ և այլն [4]:

Կ.Շրիվաստավայի և համահեղինակների կողմից կատարված աշխատանքում հետազոտված տարածքում ուսումնասիրվել է հիմնական բակտերիալ, վիրուսային և պարազիտար հարուցիչների դերը մանկական տարիքի լուծերի պատճառագիտության մեջ, դեպքերի մեկ երրորդում հայտնաբերվել են երկու կամ ավելի ախտածիններ: Ըստ

հեղինակների հիպոթեզի՝ ինֆեկցիոն գործոնները կարող են լրացնել միմյանց պաթոգենետիկ օղակները, բերելով հիվանդության ծանր ձևերի զարգացման: Երեխաների սուր լուծի հնարավոր բազմահարուցիչային պատճառի ենթադրությունը և ճիշտ ախտորոշումը կօգնի ադեկվատ դեղորայքային բուժման ընտրությանը [7]:

Չինաստանում կատարված մինչև 5 տարեկան երեխաների լուծի պատճառագիտության հետազոտության ընթացքում հաստատվել է, որ մեկից ավելի ախտածիններ հայտնաբերվել են ինչպես հիվանդների մոտ (40%), այնպես էլ՝ ստուգիչ խմբում (15%): Լոգիստիկ ռեգրեսիայով չի հաստատվել կոռելյացիոն կապ միքստ ինֆեկցիայի և կլինիկական ախտանիշների ծանրության միջև (ջերմաստիճանի բարձրացման, փսխումների և հիվանդության տևողության) [6]:

Մեկ ուրիշ գիտական աշխատությունում նույնպես հաստատված է, որ մեծահասակ ՍԱՎ-ի հիվանդների կղանքում մի քանի հարուցիչների Օ-հակաձնի և տոքսինների մարկերների միաժամանակյա առկայությունը բերում է ազդեցության բազմապատկման և ավելի արտահայտված կլինիկական դրսևորումների (ավելի երկարատև և հաճախակի լուծի, արտահայտված տենդի, ցավային համախտանիշի, կղանքում ախտաբանական խառնուրդների հայտնաբերման, բարձր լեյկոցիտար ինտոքսիկացիայի ինդեքսի)՝ համեմատած ՍԱՎ-ի այն հիվանդների հետ, որոնց մոտ հայտնաբերվել են մեկ հարուցչի մարկերներ [2]:

Խնդիր են հանդիսանում ինվազիվ դիարեաները, որոնց հիմնական հարուցիչներն են շիգելաները, կամպիլոբակտերները, EIEC և EHEC, ամեոբան, իերսինիաները, կլոստրիդիաները, ստաֆիլակոկը, պրոտեան և սալմոնելաները, որոնք կարող են ընթանալ նաև հեմոկոլիտի համախտանիշով, և նրանց տարբերակիչ ախտորոշումը առավել կարևոր է, քանի որ, կախված հարուցչի տեսակից՝ փոխվում են բուժման մոտեցումները: Շիգելոզի և իերսինիոզի ժամանակ հակաբակտերիալ բուժումը բերում է հիվանդության տևողության կրճատման և լավացման, մինչդեռ սալմոնելոզի գաստրոինտեստինալ ձևի ժամանակ այն չունի որևէ զգալի ազդեցություն ներքջային տեղակայված հարուցչի վրա և կարող է բերել ընթացքի ձգձգման, իսկ EHEC դեպքում՝ ընդհուպ մինչև բարդությունների առաջացման (հեմոլիտիկ-ուրեմիկ համախտանիշ և այլն) [3]: Լինելով բորբոքային պրոցեսի դրսևորում՝ լոկալիզացված առավելապես հաստ աղիքի շրջանում, հեմոկոլիտի համախտանիշով կարող են ընթանալ ՍԱՎ-ը (շիգելոզ, կամպիլոբակտերիոզ, էշերիխիոզ, սալմոնելոզ և այլն), աղիների քրոնիկ բորբոքային հիվանդությունները (Կրոնի հիվանդություն, խոցային կոլիտ և այլն), վիրաբուժական հիվանդությունները (ինվազիոնացիա և

այլն), որոշ դեղորայքների օգտագործման հետևանքով առաջացած վիճակներ (հակաբիոտիկ-ասոցացված դիարեաներ), այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է տարբերակիչ ախտորոշումն անցկացնել ավելի մեծ թվով հիվանդությունների միջև [1]:

Հետազոտման նպատակն է եղել ուսումնասիրել գերազանցապես կոլիտիկ և հեմոկոլիտիկ համախտանիշով ընթացող ՍԱՎ-ով հիվանդների շրջանում միքստ վարակների չափաբաժինը և պատճառագիտական կառուցվածքը, համեմատել էթիոլոգիական գործոնի հայտնաբերելիությունը դասական և ժամանակակից հետազոտման մեթոդներով, ինչպես նաև նկարագրել համակցված վարակների կլինիկալաբորատոր ընթացքը:

Նյութն ու մեթոդները

Հետազոտության նյութ են հանդիսացել «Նորք» ԻԿՀ հոսպիտալացված, կոլիտիկ/հեմոկոլիտիկ տարբերակով ընթացող ՍԱՎ-ով թվով 236 մեծահասակ հիվանդներ: Բոլոր հիվանդներին կատարվել է կղանքի կրկնակի բակտերիաբանական հետազոտություն դասական մեթոդներով՝ ախտածին և պայմանական ախտածին մանրէների հայտնաբերման նպատակով, կղանքի ընդհանուր հետազոտություն՝ հելմինթների ձվիկների և պարզագույնների որոշմամբ, ինչպես նաև արյան և մեզի ընդհանուր հետազոտություններ:

Կամպիլոբակտերների, EHEC 0157:H7 հայտնաբերման համար կիրառվել են CERTEST BIOTEC-ի մեկ փուլային իմունաբրոմատոգրաֆիկ թեստերը, որոնք նախատեսված են կղանքի նմուշներում համապատասխան հարուցիչների որակական որոշման համար:

Կլոստրիդիաների հետազոտման համար օգտագործվել է CERTEST *Clostridium difficile* GDH+Toxin A+B մեկ փուլային իմունաբրոմատոգրաֆիկ կոմբո-քարտ թեստը, որով միաժամանակ որոշվում է որակական *Clostridium difficile*-ի գլյուտամատոլեիդրոգենազան (GDH), Toxin A և B-ի առկայությունը կղանքի նմուշում:

Էշերիխիաների հայտնաբերման նպատակով կատարվել է կղանքի հետազոտություն պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդով՝ «AmpliSens® Էշերիխիոզներ-FL» հավաքածուի միջոցով, որը նախատեսված է դիարեազեն *E.coli* (EPEC, ETEC, EIEC, EHEC, EAEC) ԴՆԹ-ի ամպլիֆիկացիայի և դիֆերենցիացիայի համար:

Կատարվել է ստացված համաճարակաբանական, կլինիկական և լաբորատոր տվյալների վերլուծություն:

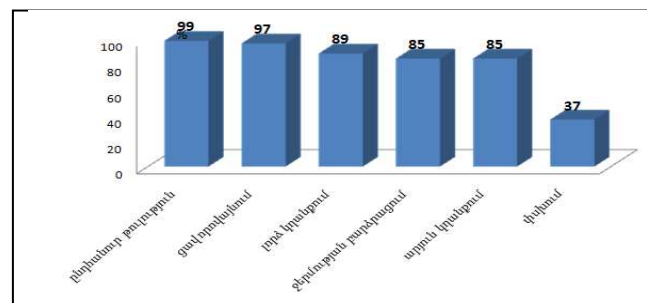
Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտված 236 ՍԱՎ-ով հիվանդների խմբում դասական ախտորոշիչ մեթոդներով միայն 3,4%-ի մոտ է հայտնաբերվել միքստ վարակ: Ներդնելով ժամանակակից ախտորոշիչ մեթոդներ՝ ևս 46 հիվանդի կղանքից անջատվեց երկու և ավելի հարուցիչներ, այսպիսով միքստ ՍԱՎ ախտորոշվեց 22,8% դեպքերում:

Հաստատված միքստ վարակով հիվանդների խմբում ($n=54$) միջին տարիքը կազմել է $31 \pm 16,1$, որոնց կեսից ավելին (57,4%)՝ իգական սեռի: Հիվանդացությունը ավելի բարձր է եղել աշնան և ձմռան ամիսներին (74,1%): Հիվանդների մեծ մասը (64,8%) եղել են երևանաբնակ: Ընդունվածների կեսից ավելին (55,6%) նշել են հիվանդության կապը ընդունած սննդամթերքի հետ, իսկ 6%-ը՝ շփումը նմանատիպ կլինիկայով անձանց հետ: Հիվանդների 74,1 %-ը դիմել է հիվանդության առաջին երեք օրերին, հոսպիտալացման տևողությունը կազմել է 3-4 մ/օր: Հետազոտվածների 25,9%-ը ունեցել են ուղեկցող հիվանդություններ (խալիպ, շաքարային դիաբետ, պրոստատիտ և այլն):

Չնայած այն փաստին, որ մինչ հոսպիտալացումը 14 հիվանդ (25,9%) ստացել էին հակաբակտերիալ բուժում, նրանց մոտ ևս կղանքից անջատվել են 2-3 հարուցիչներ:

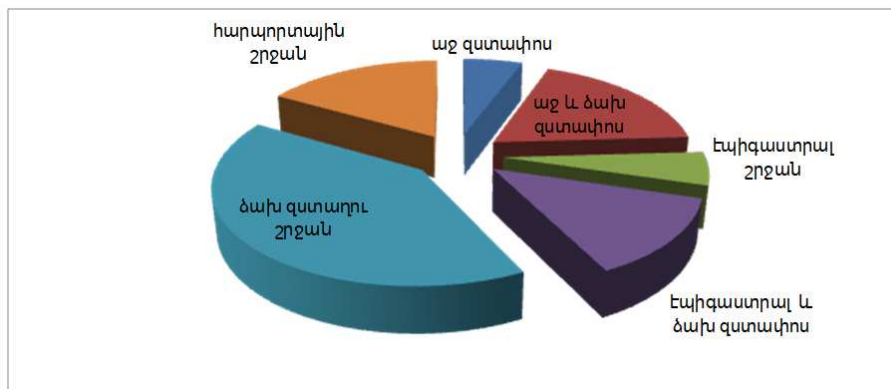
Ընդունման պահին հիվանդների 85,0% ունեցել է ջերմության բարձրացում, որոնցից 72,2%-ը՝ ֆեբրիլ, 12,9%-ը՝ սուբֆեբրիլ: Գրեթե բոլորը գանգատվել են ընդհանուր թուլությունից, լուծից և որովայնի շրջանում բնորոշ ցավերից (նկ.1): Հիվանդների 11,1%-ը նկարագրել են տենեզմներ և կեղծ կանչեր, նույնքանի մոտ էլ դիտվել է օրական մինչև 5 անգամ լուծ: Դիարեայի հաճախականությունը 5-10 անգամ գրանցվել է 48,3% դեպքում և 10 անգամից ավելի՝ 40,6%: Գանգատներում լորձի առկայություն կղանքում նշել են հիվանդների 89,0%-ը, որոնցից գրեթե բոլորի մոտ (85,0%) եղել են նաև արյան հետքեր: Հիվանդների 37,0%-ը նաև գանգատվել է փսխումից, որոնցից 7,4%-ի մոտ՝ 10 անգամից ավելի:



Նկ.1. ՍԱՎ-ով հիվանդների գանգատներն ընդունման պահին

Օբյեկտիվ գննմամբ 75,9% հիվանդների մաշկը եղել է գունատ, տուրգորն՝ անփոփոխ:

Չոր և փառակալված լեզու դիտվել է հիվանդների 75,9%-ի մոտ: Ինտոքսիկացիոն համախտանիշին բնորոշ հաճախասրտություն գրանցվել է հիվանդների 70,4%-ի մոտ, միջինը՝ $88 \pm 12,6$ գ/ր: Որովայնի շոշափումը բոլոր հիվանդների մոտ եղել է ցավոտ, որոնցից ցավ ձախ զստափոսում նշել են հիվանդների 40,7%-ը (նկ. 2): Լյարդի և փայծաղի մեծացում հիվանդների մոտ չի նկատվել: Հոսպիտալացման պահին հիվանդները ջերմել են $1,6 \pm 1,3$ օր, տենդի արտահայտվածությունը կազմել է $37,8^\circ\text{C} \pm 0,98^\circ\text{C}$: Ֆեբրիլ տենդ գրանցվել է հիվանդների 42,6%-ի մոտ, սուբֆեբրիլ՝ 25,9%-ի մոտ, առավելագույն ջերմաստիճանը կազմել է $39,8^\circ\text{C}$ (դիտվել է 1 հիվանդի մոտ):



Նկ. 2. Միքստ ՍԱՎ-ով հիվանդների մոտ որովայնի ցավերի տեղակայումը

Կղանքը՝ օբյեկտիվ գննման տվյալներով, հիվանդների գերակշռող մեծամասնության մոտ եղել է ջրիկ, լորձի առկայություն դիտվել է 96,3% դեպքերում: Նշվածներից բոլորի մոտ դիտվել է նաև արյան առկայություն, բացառությամբ երկու հիվանդի: Լուծի միջին տևողությունը կազմել է $6 \pm 4,8$ օր, ընդ որում մեկ շաբաթից ավելի՝ 48,1%-ի մոտ: Հեմոկոլիտը մինչև 5 օր տևողությամբ գրանցվել է 63,0% դեպքերում:

Ելնելով գանգատներից և օբյեկտիվ գննման տվյալներից՝ ընդունման պահին բոլոր հիվանդների վիճակը գնահատվել է միջին ծանրության, բացի մեկ հիվանդից՝ ծանր:

Արյան ընդհանուր հետազոտության տվյալները տրված են աղյուսակում: Հեմոգլոբինի քանակի բարձրացում դիտվել է 38,8% հիվանդի մոտ, նվազում՝ 12,9% դեպքում: Լեյկոցիտոզ դիտվել է հիվանդների 24,1%-ի մոտ, իսկ ԷՆԱ-ի զգալի բարձրացում (միջինը

$28 \pm 10,5$ մ/ժ)՝ $8,1\%$ -ի մոտ (Աղյուսակ): Մնացած տվյալները եղել են տարիքային նորմայի սահմաններում:

Այսպիսով, չնայած հիվանդների մեծ մասը կղանքի հետ կորցրել է արյուն, էրիթրոցիտների, թրոմբոցիտների քանակի զգալի շեղումներ չեն գրանցվել, ինչն էլ կարող է վկայել սուր կոմպենսացված պրոցեսի մասին:

Աղյուսակ

Կուլիտի և հեմոկուլիտի համախտանիշով ընթացող միքստ ՍԱՎ-ով հիվանդների արյան ընդհանուր քննության արդյունքները

Ցուցանիշներ	Միջին	Ստ. շեղում	Մինիմում	Մաքսիմում
HB	137,3	14,07	107	166
RBC	4,58	0,52	3,13	5,65
HCT	40,9	3,32	28,09	52,3
WBC	8,51	4,68	3,48	17,27
LYM	2,63	1,72	0,58	2,79
MON	0,73	0,23	0,35	3,17
NEU	5,96	3,90	0,90	9,61
PLT	238,7	61,03	144,0	427,0
ESR	18,96	11,04	5,00	45

Հաշվի առնելով հնարավոր բարդությունների առաջացումը՝ արյան բիոքիմիական հետազոտությամբ որոշվել է նաև կրեատինինի մակարդակը և բարձրացում նկատվել է $75,9\%$ հիվանդների մոտ, միջինը՝ $90,2 \pm 11,2$ մկմոլ/լ:

Մեզի ընդհանուր հետազոտությամբ $33,3\%$ դեպքում դիտվել է սպիտակուցի առկայություն, միջինը՝ $0,077 \pm 0,034\%$: Գրեթե բոլոր հիվանդների մոտ մեզի նստվածքում հայտնաբերվել են լեյկոցիտներ, միջինը $19,3 \pm 1,28$:

Կղանքի ընդհանուր հետազոտությամբ էրիթրոցիտներ հայտնաբերվել են $64,8\%$ -ի մոտ, ընդ որում $29,6\%$ -ի մոտ՝ մեծ քանակով (10-ից ավելի), իսկ $35,2\%$ -ի՝ մինչև 10 տեսադաշտում, սակայն տեսանելի արյան առկայություն դիտվել է $38,9\%$ դեպքերում: Լեյկոցիտների քանակը տեսադաշտում միջինում կազմել է $11,09 \pm 5,57$, լորձ միջին քանակությամբ գրանցվել է $48,1\%$, մեծ քանակ՝ $22,2\%$ -ի, մնացածի մոտ՝ քիչ քանակությամբ: Պարզագույններ և հելմինթների ձվիկներ չեն հայտնաբերվել:

Կղանքի մանրէաբանական և յուրահատուկ հետազոտություն-

ներով հայտնաբերվել են պաթոգեն և պայմանական պաթոգեն հետևյալ հարուցիչները տարբեր համադրություններով՝ *Shigella*, *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *St. aureus*, *Proteus vulgaris*, *Clostridium difficile*, *EIEC*, *EHEC* և *Yersinia Enterocolitica/Pseudotuberculosis*, որոնցից գերակշռող համակցությունները եղել են շիգելայի հետ (72,2%):

Շիգելա-կամպիլոբակտերային համադրությունը կազմել է 42,6%, նաև երրորդ հարուցչի առկայությամբ (2-ը *EIEC* հետ համակցված, մեկական՝ *Salmonella*, *St.aureus*, *Cl. difficile*-ի հետ)՝ 9,3% դեպքում: Կամպիլոբակտերիոզային և շիգելոզային այլ միքստ վարակների թիվը գրեթե հավասար է եղել՝ 12 և 11-ական հիվանդ համապատասխանաբար՝ տարբեր համակցումներով: Կամպիլոբակտերային այլ միքստ վարակները կազմել են 22,2%, որոնց կեսը համակցված են եղել *EHEC*-ի և *EIEC*-ի հետ, 7,4% *Salmonella*-ի և մեկական *St.aureus*-ի և *Cl. difficile*-ի հետ: Շիգելոզային այլ միքստ վարակների մեջ (20,4%) գերակշռել է *St.aureus*-ի հետ համակցումը՝ 9,3%, էշերիխիաների (*EIEC*, *EHEC*) հետ՝ 7,4% և երկու հիվանդ՝ *Proteus vulgaris*-ի հետ:

Բոլոր հիվանդները դուրս են գրվել լավացումով՝ բացառությամբ 3 հիվանդի, որոնց մոտ համապատասխան բուժման ֆոնի վրա դրական դինամիկայի բացակայության կապակցությամբ կատարվել է կոլոնոսկոպիա և ախտորոշվել են աղիների քրոնիկ բորբոքային հիվանդություններ:

Այսպիսով կոլիտի համախտանիշով մեծահասակ սուր աղիքային վարակով բոլոր հիվանդների մեջ միքստ ինֆեկցիա արձանագրվել է մեկ քառորդի մոտ, ընդ որում, ներդնելով ժամանակակից ախտորոշիչ մեթոդները՝ հայտնաբերման հաճախականությունը աճել է մոտ 4 անգամ: Նույնիսկ հակաբակտերիալ բուժում ստացած հիվանդների մոտ հայտնաբերվել են երկու և ավել հարուցիչներ: Հայտնաբերված հարուցիչների համադրություններում գերակշռել է շիգելան՝ կեսից ավելի դեպքերում կամպիլոբակտերների հետ համակցված: Ընդհանուր խմբում կլինիկական ընթացքը համապատասխանել է դասական կոլիտիկ համախտանիշի պատկերին: Աղեկվատ բուժման պայմաններում հիվանդության ընթացքի ձգձգման ժամանակ, նույնիսկ միքստ վարակի առկայության դեպքում, խորհուրդ է տրվում լրացուցիչ հետազոտություն՝ աղիների քրոնիկ բորբոքային հիվանդությունները հերքելու նպատակով:

Поступила 19.09.17

Этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика острых кишечных микст-инфекций, протекающих с синдромом колита и гемоколита

**А.А. Мхоян, Л.А. Арутюнян, А.У. Оганесян,
Н.М. Гюлазян, А.В. Асоян**

Изучены этиологическая структура и доля микст-инфекций среди больных с острыми кишечными инфекциями, протекающими преимущественно с колитическим и гемоколитическим синдромом, проведено сравнение между рутинными и современными методами исследования по выявляемости этиологического фактора, а также описано клинико-лабораторное течение сочетанных инфекций. Из всех взрослых больных с острыми кишечными инфекциями с синдромом колита у 1/4 зарегистрирована микст-инфекция, при этом с внедрением современных методов исследования частота выявления выросла приблизительно в 4 раза.

В совокупности выявленных возбудителей преобладала шигелла, более чем в половине случаев в сочетании с кампилобактером.

Etiological structure and clinical-laboratory characteristics of acute mixed intestinal infections accompanied by colitis and hemorrhagic colitis syndrome

**A.A. Mkhoyan, L.A. Harutyunyan, A.H. Hovhannisyan,
N.M. Gyulazyan, A.V. Asoyan**

The purpose of this study was to investigate the etiological structure, clinical-laboratory characteristics and the proportion of the acute mixed intestinal infections among patients with acute diarrhea, ongoing with colitis and hemorrhagic colitis syndrome. One fourth of the patients with colitis and hemorrhagic colitis syndrome were diagnosed as acute mixed intestinal infections, and by using modern diagnostic methods the detection of the etiological factor 4 times increased. The combinations with shigellosis prevailed over others and half of them were mixed with *Campilobacter spp.*

Գրականություն

1. Гюлазян Н.М. Дифференциальная диагностика гемоколитов. Учебно-методическое пособие. Ереван, ЕГМУ, 2015.
2. Гюлазян Н.М. Клинико-патогенетическое значение бактериальных токсинов в развитии особенностей течения острых кишечных инфекций, Дис....докт. мед. наук, М., 2009.

3. *Крамарев С.А.* Лечение острых кишечных инфекций у детей. Здоровье ребенка, 3(46), 2013 .
4. *Маркевич А. П.,* Паразитология. Теоретические и прикладные проблемы. Академия наук Украинской ССР, Институт гидробиологии. Киев, 1985.
5. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016; 388: 1545–1602.
6. *Li L.L., Liu N., Humphries E.M. et al.* Aetiology of diarrhoeal disease and evaluation of viral-bacterial coinfection in children under 5 years old in China: a matched case-control study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2016; 22: 381.e 9–16.
7. *Shrivastava A.K., Kumar S., Mohakud N.K. et al.* Multiple etiologies of infectious diarrhea and concurrent infections in a pediatric outpatient-based screening study in Odisha, India. *Gut Pathogens*, 2017; 9: 16.
8. WGO Global guidelines. Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global perspective. 2012; 24
9. WHO-HEALTH IN 2015: FROM MDGs TO SDGs, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
10. WHO Media Centre, Fact sheet, updated January 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>

УДК 616.334-007.271-053.1-07

Эндоскопическая диагностика патологических состояний, связанных с расстройством функций сфинктеров верхних отделов ЖКТ у детей

**Н.А. Ванян, В.С. Багдасарян, К.П.Погосян,
М.И. Геворгян**

*ЕГМУ им. М.Гераци
Медицинский центр “Мурацан”, отделение диагностики*

Ключевые слова: кардия, пилорус, врожденные патологии ЖКТ, сфинктерные механизмы

Причинами нарушений деятельности клапанного аппарата могут быть как органические, так и функциональные, а проявления бывают или в виде эвакуаторных нарушений, или в виде рефлюкса. Рефлюксные состояния крайне вариабельны и могут быть сравнены с айсбергом, надводную часть которого составляет основная масса больных с типичными симптомами, которые легко диагностируются и лечатся. Подводная часть – это больные с менее типичными симптомами, более трудными для диагностики и лечения, требующие специальных методов [5]. Особенность работы различных отделов пищеварительного тракта обеспечивается деятельностью сфинктерных аппаратов, расположенных на границе органов. Под термином *сфинктерные механизмы* пищеварительного тракта следует понимать анатомо-физиологические образования, расположенные на границе смежных отделов пищеварительного тракта. Биологическая необходимость сфинктеров-клапанов обусловлена важностью сохранения постоянства внутренней среды смежных отделов пищеварительного тракта. Правильная деятельность органов возможна только при поддержании автономности каждого из этих отделов. Основными проявлениями клапанных нарушений, особенно у грудных детей, являются отрыжка, срыгивание и рвота. Внутрижелудочное давление у детей с врожденным пилоростенозом достигает очень высоких значений [6].

Кровотечение из пищевода у детей чаще всего может возникнуть при расширении вен, эрозивном эзофагите и спонтанном разрыве слизистой пищевода и желудка (синдром Меллори-Вейса). Кровотечения у детей возникают намного реже, чем у взрослых, но при появлении врачи могут приходить в замешательство [4,9,10].

Сфинктерная патология при заболеваниях органов пищеварительного тракта у детей встречается более чем в 90% случаев [7]. Успех тактики лечения во многом зависит от инструментально-диагностических возможностей лечебного учреждения. Чаще всего поражаются пилорический и кардиальный клапаны. Нарушение функции клапанного аппарата может иметь в своей основе врожденные причины и довольно часто встречается в детской практике. Удельный вес врожденных патологий клапанных структур у детей достигает 20-25% случаев [4,5].

Целью нашей работы является выявление патологических состояний у детей раннего возраста, связанных с расстройством функциональной деятельности кардиального и пилорического клапанов методом эндоскопии.

Материал и методы

За последние годы в нашей клинике наблюдались 70 детей с рвотно-геморрагическим синдромом, из них 15 были в возрасте до 1 месяца. Новорожденным была произведена гастроскопия в связи со сложностью диагностики, для выявления источника кровотечения и определения дальнейшей тактики лечения. Гастроскопия проводилась аппаратом Olympus EVIS EXSERA GIF H-180 HDTV-NBI.

У 5 больных выявились повреждения слизистой пищевода и желудка. В 3 случаях – с повреждением глубоких слоев. В анамнезе этих больных отмечалась многократная рвота. У двоих был диагностирован пилоростеноз (по поводу которого они были прооперированы) У остальных рвотногеморрагический синдром наблюдался на фоне геморрагического гастрита и эрозивно-язвенных патологий.

Первое наблюдение

Больной Олег К., 30 дней. Ребенок от молодых, соматически здоровых родителей, первой беременности и родов. Течение беременности гладкое, роды в срок, спонтанные влагалищные. Крик сразу при рождении. Вес при рождении 3 100 г, рост 50 см. Приложен к груди в первые часы, вакцинирован на 2-й день жизни, выписан на 3-й день.

Вскармливался грудным молоком 4 дня, после чего из-за гипогалактии у матери докармливался молочной адаптированной смесью. В анамнезе постоянные отрыжки, со 2-го дня чередующиеся рвотой. В последних 2 эпизодах неукротимой – фонтанной рвоты мать заметила примесь крови. Вес при поступлении в стационар 2 900г. Параклинические исследования выявили отсутствие в гемограмме существенных отклонений.

Эндоскопически выявлено: рефлюкс эзофагит дистальной области пищевода, а также повреждение в виде надрыва размерами 0,3 см. Слизистая отечная, имеются участки со следами капиллярной кровоте-

чивости. Во время осмотра активного кровотечения нет. Слизистая желудка с гиперемией в области тела. Перистальтика активная. Пилорус стенозирован, с выраженными складками и пролабированием складок в просвет желудка. В полости незначительное количество остатков молочной смеси и пенистой слизи. Через точечный канал прослеживался дуодено-гастральный рефлюкс желчи.

Заключение: пилоростеноз, рефлюкс-геморрагический эзофагит.

Второе наблюдение

Больной Арам К., 30 дней. Ребенок от второй беременности, вторых родов. Семейный анамнез отягощен по атопическому дерматиту (у матери). Течение беременности, родов гладкое. Вес при рождении 3 000 г, рост 48 см. Своевременно вакцинирован, выписан на 5-й день жизни. Находился на естественном вскармливании 15 дней, после чего из-за гипогалактии матери перевели на искусственную молочную смесь. Особенно после введения молочной смеси у ребенка участились отрыжки, которые чередовались фонтанной рвотой. Перед поступлением в стационар произошла обильная, спонтанная рвота. В рвотных массах сгустки крови.

Эндоскопически выявлено: выраженный рефлюкс эзофагит, гиперемия и отек слизистой кардии, а также множественные ангиоэктазии и кровоизлияния. На слизистой желудка, в прекардиальной области, на задней стенке выявилось повреждение слизистой размерами 0,3 см со свежим сгустком крови на дне. Далее – слизистая желудка с очаговой гиперемией. Пилорус сомкнут, имеет точечный тип. Выявить просвет пилорического канала не представлялось возможным по причине стеноза и не способности мышцы функционировать.

Заключение: пилоростеноз с пищеводно-желудочным разрывно-геморрагическим синдромом.

У 3 новорожденных эндоскопически выявились разрывы слизистой желудка с повреждением его глубоких слоев, в связи с чем они были оперированы. В анамнезе этих новорожденных отмечалась многократная рвота. У них была не совместимость с жизнью на 1-2-й день после операции из-за тяжести общего состояния, обусловленного глубокой недоношенностью, наличием сопутствующих заболеваний (пневмония), пренатальной патологии и операционной травмы.

Вышеизложенное и представленные наблюдения наводят на мысль о том, что у новорожденных на фоне нарушения клапанного аппарата может развиваться синдром Меллори-Вейса, а в некоторых случаях причиной разрыва слизистой может стать врожденный дефект мышечной ткани желудка. Некоторые авторы отмечают, что у взрослых синдром Меллори-Вейса является причиной кровотечения в 15% случаев, в детской практике этот синдром встречается реже 5% [1, 4].

В нашей клинике также выявлено 2 случая с проявлениями синдрома Меллори - Вейса у детей трех и пяти лет.

В первом случае кровотечение началось после падения и удара в область эпигастрия.

Во втором случае:

Больной Айк П., 5 лет, находился на диспансерном наблюдении по поводу бронхальной астмы у пульмонолога. Анамнестически, на фоне хронической гастроэзофагеальной болезни (мать отмечала в течение года у ребенка частые отрыжки и за грудиною боль), появлялись приступы спастического кашля. У ребенка отмечался спастический кашель, чаще в ночное время. Один из эпизодов кашля проявился рвотой с примесью крови.

Эндоскопически выявлено: слизистая пищевода гиперемирована, особенно дистальная часть. Область кардии отечная, гиперемирована с ангиоэктазиями и капиллярным кровотечением. На поверхности прекардиальной области пищевода жема и на слизистой прекардиальной области желудка, в проекции задней стенки, имеются повреждения слизистой в виде продольных трещин размерами 4-5 мм. На окружающей слизистой – капиллярная кровоточивость. Выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс. На поверхности трещины и на окружающей слизистой капиллярная кровоточивость.

Заключение: рефлюкс-геморрагический эзофагит (пищеводно-желудочный, разрывно-геморрагический синдром).

Результаты и обсуждение

Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) развиваются вследствие прямого действия кислого желудочного содержимого или эзофагобронхиального, эзофагокардиального рефлюксов. При затекании рефлюксата в гортань может возникать спастический кашель. Легочные проявления могут быть в виде симптомов бронхальной астмы. Эти проявления можно объяснить двумя механизмами: первый механизм микроаспирации кислого желудочного содержимого в дыхательные пути, второй – рефлекторный, вследствие стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода. В результате формируется замкнутый круг за счет прямого действия (ночная аспирация) и инициация эзофагобронхиального рефлюкса ГЭРБ индуцирует развитие бронхоспазма. Препараты, применяемые при астме, в свою очередь могут способствовать развитию ГЭРБ [7].

При кровотечениях во всех случаях лечебная тактика определяется интенсивностью кровотечения и всегда начинается с консервативной гемостатической терапии, подразумевающей восполнение кровопотери, а также введение гемостатических препаратов.

Кардиальный клапан находится на границе пищевода и желудка. Деятельность клапана направлена на предотвращение заброса агрессив-

ного кислого содержимого желудка в дистальную часть пищевода. Основная конструктивная особенность клапана связана с впадением пищевода в желудок не сверху вниз, а справа налево, в результате чего образуется так называемый угол Гиса между желудком и пищеводом [2]. Другой особенностью является наличие под кардиальным клапаном газового пузыря желудка.

Таким образом, при повышении внутрижелудочного давления происходит сброс его путем отрыжки. Повреждение кардиального клапана при патологии органов пищеварения имеет место практически у каждого третьего ребенка [4,5]. Гастроэзофагеальный рефлюкс – обычное физиологическое явление у детей первых трех месяцев жизни и часто сопровождается привычным срыгиванием или рвотой. В основе рефлюкса у новорожденных лежат такие причины, как недоразвитие дистального отдела пищевода, незначительный объем желудка, его шарообразная форма, замедление опорожнения. В основном физиологический рефлюкс проходит спонтанно, когда эффективный антирефлюксный барьер постепенно устанавливается с введением твердой пищи. В 4-месячном возрасте ежедневно срыгивают 2/3 детей, а к 7 месяцам менее 15% . Частые и продолжительные гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР) могут приводить к ГЭРБ, которая в редких случаях может проявиться осложнением в виде кровотечения [8,11].

Пилорический клапан, или клапан привратника, при патологии верхнего отдела пищеварительного тракта повреждается наиболее часто. Конструктивной особенностью этого клапана является вертикальное расположение его просвета высоко над антральным отделом желудка. Таким образом, эвакуация содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку осуществляется в восходящем направлении и только благодаря желудочной перистальтике [1,3].

Представляет интерес механизм развития синдрома Меллори-Вейса. Обычно при рвоте пища выбрасывается через расслабленную кардию. Однако при неукротимой рвоте нарушается координация движений брюшного пресса, диафрагмы и кардии, и содержание желудка с большой силой устремляется к кардиоэзофагеальной области при закрытой кардии. Резкое повышение внутрижелудочного давления и растяжение слизистой в этом месте становятся причиной ее разрыва. Дифференцируют синдром Меллори-Вейса от кровотечения из варикозно расширенных вен, язв и эрозий пищевода. Следует отметить, что прогноз при синдроме Меллори-Вейса у детей благоприятный. Если большие сосуды не повреждены, кровотечение постепенно останавливается само по себе. После остановки кровотечения и стабилизации состояния пациента необходимо лечение основного заболевания, приведшего к данному синдрому.

Поступила 08.12.17

Էնդոսկոպիկ ախտորոշումը՝ աղեստամոքսային համակարգի վերին հատվածի փականային մեխանիզմների խանգարման ժամանակ երեխաների մոտ

Ն.Ա. Վանյան, Վ.Ս. Բաղդասարյան, Կ.Պ. Պողոսյան,
Մ.Ի. Գևորգյան

Հոդվածում արծարծվում են երեխաների մոտ աղեստամոքսային համակարգի վերին հատվածի փականների ֆունկցիայի խանգարման հետևանքով առաջացած բարդությունները: Դրանք են՝ կարդիալ և պիլորիկ փականները: Նշվում է էնդոսկոպիայի կարևորությունը ախտորոշման գործում: Նկարագրված են սեփական դիտարկումները:

The endoscopic diagnosis of disorders of valve mechanisms in pyloroduodenal pathology in infants

N.A. Vanyan, V.S. Baghdasaryan, K.P. Poghosyan, M.I. Gevorgyan

The complications of upper gastrointestinal zone valve's dysfunction and the importance of endoscopy for diagnosis of the mentioned conditions are described in the article. Own observations are also presented in the article.

Литература

1. Анищук А.А. Эндоскопия – взгляд изнутри. Пособие для практикующих врачей. М., 2008.
2. Бертольд Блок, Гвидо Шахшаль, Гартмут Шмидт Гастроскопия. Дюссельдорф, 2007.
3. Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра, М., 2004.
4. Запруднова А.М. и проф. Волкова А.И. Справочник по детской гастроэнтерологии. М., 1995.
5. Запруднова А.Н. Нарушения сфинктеров верхних отделов пищеварительной системы у детей с гастродуоденитом. Вопросы охраны материнства и детства. М., 1987, 5. с.17-20.
6. Степанов Э.А. Красовская Т.В., Кучеров Ю.И. и др. Лечение гастроэзофагеального рефлюкса у новорожденных. Детская хирургия, М., 1998. 1, с.4-7.
7. Хавкина А.И. Щербакова П.Л. Практическое руководство по детским болезням. Гастроэнтерология детского возраста, М., 2010, т. II, с.85.
8. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г. и др. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. Учебное пособие, изд. 2, М., 2008.
9. Satish Keshav The Gastrointestinal System at Glance. 2005.
10. Stendal Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing. Oxford, 1997.
11. Vandenplus Y., Belli D.C., Benatar A. et al. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1999, Vol.28, 5, p.518- 528.

Հ Տ Դ 613.66

Զանգեզուրի պղնձամոլիբդենային կոմբինատի բանվորների փաստացի սննդում միկրոսնդանյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները

Մ.Ա.Սկրտչյան, Վ. Յու Կոզան, Մ.Ս. Բարխուդարյան,
Ռ.Դ.Հովհաննեսյան, Գ.Պ.Մուրադյան, Ա.Գ.Մարգարյան,
Գ.Թ.Սարգսյան, Ա.Գ.Գևորգյան

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

Բանալի բառեր. փաստացի սնունդ, վիտամիններ, հանքային տարրեր,
ֆիզիոլոգիական պահանջ, բավարար ապահովված-
ություն, դեֆիցիտ

Մարդկային օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական պահանջը վիտամին-
ների և հանքային տարրերի նկատմամբ ձևավորվել է նրա էվոլյուցիոն
զարգացման ողջ ընթացքում, որի ժամանակ մարդու նյութափոխանա-
կությունը հարմարվել է կենսաբանական ակտիվ նյութերի այն քա-
նակությանը, ինչը նա ստացել է մեծածավալ բնական սննդի միջոցով՝
ծածկելով օրգանիզմի օրական 4000-6000 կկալ էներգաձախսը: Սա-
կայն գիտատեխնիկական զարգացման արդի պայմաններում ժամա-
նակակից մարդու էներգաձախսը շուրջ 2,5 անգամ կրճատվել է, ինչը
բերել է սննդի քանակի՝ որպես էներգիայի աղբյուրի, սահմանափակ-
ման: Քանի որ սնունդը միայն էներգիա չէ, պակասեցնելով սննդի
սպառման ընդհանուր քանակությունը, օրգանիզմում անխուսափելիո-
րեն զարգանում է վիտամինների և կարևորագույն հանքային նյութերի
դեֆիցիտ [17]:

Սննդի միջոցով միկրոսնդանյութերի՝ վիտամինների և հանքա-
յին նյութերի անբավարար քանակության ընդունումը մարդու առող-
ջությանը էական վնաս է հասցնում: Իջեցնում է մտավոր և ֆիզիկական
աշխատունակությունը, նվազեցնում է զանազան հիվանդությունների
նկատմամբ դիմադրողականությունը, ուժեղացնում է էկոլոգիական
անբարենպաստ պայմանների, արտադրական վտանգավոր գործոն-
ների, նյարդահուզական և սթրեսային բացասական ազդեցությունը

օրգանիզմի վրա և, վերջապես, բարձրացնում է մասնագիտական տրավմատիզմը, արագացնում օրգանիզմի «մաշվելն» ու ծերանալը՝ կրճատելով մարդկանց աշխատունակ ակտիվ կյանքի տևողությունը [4,5,14-16]: Օրգանիզմի անբավարար ապահովվածությունը միկրոնուտրիենտներով, ինչը բնորոշ է պայմանական առողջ մարդկանց մեծ մասին, շեղում է նաև մի շարք, առավելապես՝ վտանգավոր հիվանդությունների (սրտանոթային, ուռուցքային և այլն) սովորական ընթացքը և խանգարում նրանց բարեհաջող բուժմանը [18,20-22]: Այստեղից հետևում է՝ մարդու վրա շրջակա, այդ թվում նաև արտադրական անբարենպաստ միջավայրի վտանգավոր ազդեցությունը մեղմացնելու, ցանկացած հիվանդությունը կանխարգելելու կամ բուժելու պարագայում, առաջին հերթին հարկավոր է ուսումնասիրել և բացահայտել միկրոնուտրիենտներով օրգանիզմի ապահովվածության մակարդակը, այնուհետև համապատասխան պատրաստուկներով կամ առավել ֆիզիոլոգիական և բնական միջոցներով՝ այնպիսի սննդամթերքներով, որոնք ի բնե հարուստ կամ լրացուցիչ հարստացված են կյանքի համար անփոխարինելի այդ միկրոսննդանյութերով, կոռելյացիայի ենթարկել հայտնաբերված միկրոսննդանյութերի դեֆիցիտը [17]: Սա է վիտամինների կամ հանքային նյութերի միջոցով հիվանդությունների կանխարգելման և բուժման միակ արդյունավետ ճանապարհը, որովհետև միկրոսննդանյութերը դեղորայք չեն, դրանք սննդանյութեր են, որոնք օրգանիզմ են մտնում սննդի միջոցով և կախված տարիքից, սեռից, ֆիզիոլոգիական վիճակից և աշխատանքի բնույթից, մարդուն օրական անհրաժեշտ է թեև չնչին, բայց կոնկրետ տվյալ անհատին անհրաժեշտ որոշակի քանակությամբ:

Նյութը և մեթոդները

Մեր կողմից նախկինում ներկայացվել է Զանգեզուրի պղնձամոլիբդենային կոմբինատի բանվորների փաստացի սննդում հիմնական սննդանյութերի և էներգիայի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները: Սույն հոդվածով կամփոփվեն նրանց սննդում միկրոսննդանյութերի՝ վիտամինների և հանքային նյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները: Հետազոտության մեջ ներգրավվել է նույն ընտրանքը՝ 22 կանանց (ֆիզիկական ակտիվության գործակիցը – ՖԱԳ-ը 1.6-1.9) և 25 տղամարդկանց ՖԱԳ-ը՝ 2.2 սեպտեմբեր ամսվա առաջին շաբաթվա շուրջօրյա սննդային օրա-

* Ընդունված է տպագրության «Հայաստանի բժշկագիտություն» հանդեսի 2017թ համարներից մեկում:

բաժինները՝ ներառյալ նաև ձմռան վերջի ու աշնան սկզբի ամիսներին կոմբինատի ճաշարանի կողմից բանվորներին անվճար տրամադրած մեկական շաբաթվա բուժկանխարգելիչ սննդաբաժինները (ԲԳՍ):

Հարցումա-անկետային եղանակով ուսումնասիրվել և սննդամթերքների քիմիական կազմը, աղյուսակներով հաշվվել են սննդային օրաբաժիններում հիգիենիկ նորմերով ռեգլամենտավորված B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP, ֆոլաթթու, C, A, E, վիտամինների և մարդու օրգանիզմում մինչ օրս քսանից ավել հայտնի անփոխարինելի հանքային նյութերից կարևոր նշանակություն ունեցող Ca-ի, P-ի, Mg-ի և Fe-ի քանակություններն ու նրանց փոխհարաբերությունը [9-11]: Միկրոսննդանյութերի միջին պարունակությունից զատ, բացահայտվել և քննարկվել են նաև միջին քանակությունների տակ թաքնված հետազոտվածների անհատական վերլուծությունից ստացված տվյալները: Սննդային օրաբաժիններում ուսումնասիրված միկրոսննդանյութերի պարունակության հիգիենիկ գնահատականը տրվել է ՌՖ ԲԳՍ Սննդի ինստիտուտի և Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության կողմից հանձնարարված նորմերի հետ համադրելու միջոցով [10]:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Կոմբինատի հետազոտված աշխատողների փաստացի սննդում շաբաթվա կտրվածքով միկրոսննդանյութերի՝ վիտամինների և հանքային նյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները ցույց տվեցին (աղ.1), որ հետազոտված բոլոր վիտամինների քանակությունները տղամարդկանց և կանանց սննդային օրաբաժիններում, բացառությամբ C-ի և E-ի, եղել են անբավարար: Ինչպես երևում է թիվ 1 աղյուսակից, տղամարդկանց 44.0%-87.0%-ի սննդաբաժինները պարունակել են B խմբի վիտամինների (B₁, B₂, PP, B₆, B₁₂, ֆոլաթին) հիգիենիկ պահանջները բավարարող քանակներ, իսկ 13%-56% անբավարար պարունակությամբ սննդաբաժիններում նշված վիտամինների դեֆիցիտի խորությունը կազմել է 7.0% – 33.0%: Վիտամին A-ի անհրաժեշտ քանակ են պարունակել տղամարդկանց սննդային օրաբաժինների 65.2%-ը և β-կարոտինի՝ ընդամենը 26,1%-ը, իսկ այդ վիտամինով և իր նախավիտամինով չապահովված սննդաբաժիններում դրանց դեֆիցիտի խորությունը համապատասխանաբար կազմել է 42.4% և 60,0%:

Համանման օրինաչափություն է նկատվել նաև կանանց սննդի վիտամինային ապահովվածության ուսումնասիրության արդյունքում: Նրանց 45.4-72.7%-ի սննդում B խմբի վիտամինների հիգիենիկ նորմերը պահպանվել են, սակայն կանանց համար առանձնապես վտան-

գավոր հետևանքներով հղի է հատկապես արյունաստեղծման պրոցեսին անմիջականորեն կամ միջնորդավորված ձևով մասնակցություն ունեցող B₁, B₂, B₆, B₁₂, և B₉ (ֆոլացին) վիտամինների սննդային օրաբաժիններում օրական 15.4-48.5% անբավարար պարունակությունը: Վիտամին A-ի անհրաժեշտ քանակ են պարունակել կանանց սննդային օրաբաժինների 72.7%-ը և β-կարոտինի 45,5%-ը, իսկ վիտամին A-ով և նրա նախավիտամին β-կարոտինով անբավարար ապահովված սննդաբաժիններում դրանց դեֆիցիտի խորությունը համապատասխանաբար կազմել է 64,6% և 55,0%:

Աղյուսակ 1

Հետազոտվածների շուրջօրյա սննդային օրաբաժինների վիտամինային միջին պարունակությունը և բավարար ապահովվածության անհատական վերլուծության արդյունքները

Վիտամիններ	B ₁	B ₂	PP	B ₆	B ₁₂	Ֆոլացին	C	A	β-կարոտին	E
	մգ				մկգ		մգ			
Տ Ղ Ա Մ Ա Դ Դ Ի Կ										
Օրվա պահանջը	1.9	2.2	26.0	2.0	3.0	200.0	80.0	0.33	4.0	10.0
Միջին պարունակությունը, մգ	2.0	2.4	28.3	4.3	7.8	265.0	200.0	0.31	1.55	25.0
Վիտամիններով ապահովված սննդային օրաբաժինների քանակը										
%-ներով	60.0	44.0	76.0	100.0	52.2	87.0	0.0	65.2	26.1	100.0
Անբավարար պարունակությամբ սննդաբաժիններում վիտամինների դեֆիցիտի խորությունը										
%-ներով	12.6	22.7	13.8	0.0	33.3	7.0	0.0	42.4	60.0	0.0
Կ Ա Ն Ա Յ Ք										
Օրվա պահանջը	1.30	1.5	17.0	1.80	3.0	200.0	80.0	0.33	4.0	8.0
Միջին պարունակությունը, մգ	1.53	1.77	17.3	1.93	2.77	195.0	192.0	0.32	3.52	17.9
Վիտամիններով ապահովված սննդային օրաբաժինների քանակը										
%-ներով	72.7	63.6	59.1	72.7	63.6	45.4	100.0	72.7	45.5	100.0
Անբավարար պարունակությամբ սննդաբաժիններում վիտամինների դեֆիցիտի խորությունը										
%-ներով	15.4	20.0	14.7	30.0	48.5	16.0	0.0	64.6	55.0	0.0

Այսպիսով, հանրապետության մասշտաբով բարձր վարձատրվող Քաջարանի պղնձամոլիբդենային կոմբինատի բանվորների 13,0-73,9%-ի և բանվորուհիների 27,3-54,5%-ի շուրջօրյա փաստացի սննդային օրաբաժիններում հայտնաբերվել է պոլիվիտամինային տարբեր խորության անբավարար պարունակություն, ինչը տղամարդկանց սննդում կազմել է 7,0-60,0%, իսկ կանանց սննդում՝ 14,7-64,6%: Ուսումնասիրված կոնտինգենտի սննդի քիմիական կազմի ուսումնասիրության վիտամինների քանակական պարունակության ստացված արդյունքները, այն էլ բանջարեղենով, մրգերով և գյուղատնտեսական այլ մթերքներով առատ աշնանային այդ ամսին, անհավանական է թվում: Բանն այն է, որ ազգաբնակչությունը, ինչու ոչ, նաև բժշկական աշխատողների զգալի մասը, վիտամինների հիմնական աղբյուր են համարում բանջարեղենն ու մրգերը և համոզված են, որ մարդկանց սննդում վերջիններիս տեսակարար կշիռը բարձրացնելով՝ կապահովեն նաև օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական պահանջը վիտամինների նկատմամբ: Դա մասամբ է իրավացի: Թեև բանջարեղենի և մրգերի դերը մարդկանց առողջության ձևավորման և պահպանման համար անհնար է գերազնահատել, սակայն պետք է հատուկ ընդգծել, որ նրանք սննդային հուսալի աղբյուր են համարվում սոսկ երկու վիտամինների՝ վիտամին C-ի, B9-ի (ֆոլացինի), ինչպես վիտամին A-ի նախավիտամինի՝ β-կարոտինի համար, այն էլ այն դեպքում, եթե օգտագործվի բազմազան բանջարեղենի և մրգերի հավաքածուի անհրաժեշտ քանակ [8,17]: Իսկապես, թիվ 1 աղյուսակում բերված տվյալներից նույնպես երևում է, որ աշնանային այդ առատ եղանակին, β-կարոտինով ապահովված սննդային օրաբաժինների քանակը ակնհայտորեն ցածր էր ուսումնասիրված մյուս բոլոր վիտամիններով բավարար քանակություն պարունակած սննդաբաժիններից, ինչպես տղամարդկանց, այնպես էլ կանանց սննդում և համապատասխանորեն կազմել էր ընդամենը 26,1% և 45,5%, իսկ դեֆիցիտի խորությունը՝ 60,0% և 55,0%:

Սննդի անօրգանական բաղադրակազմ հանդիսացող հանքային տարրերը նույնպես անփոխարինելի սննդանյութեր են, մասնակցում են կենսաբանական և կենսաքիմիական բազմապիսի պրոցեսներին՝ ջրային փոխանակությանը, թթվա-հիմնային հավասարակշռության պահպանմանը, արյունաստեղծմանը, հյուսվածքային շնչառությանը, աճին, բազմացմանը և այլն: Օրգանիզմում նրանցից յուրաքանչյուրն ունի իր ներհատուկ ֆունկցիան [7,8]: Որպես էսենցիալ սննդանյութեր նրանք օրգանիզմ են մտնում սննդի միջոցով, հետևաբար՝ նշված գործառույթներն իրականացնելու համար, մարդկանց շուրջօրյա սնունդը պետք է պարունակի օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական պահանջները բավարարող քանակությամբ հանքային նյութեր:

Աղյուսակ 2

Ուսումնասիրված բանվորների և բանվորուհիների սննդային օրաբաժինների հանքային տարրերի միջին պարունակությունը և բավարար ապահովվածների անհատական վերլուծության արդյունքները (%)

Ցուցանիշներ Հանքային տարրեր	Հիգիենիկ նորմերը / միջին պարունակությունը (մգ) *		Բավարար ապահովված սննդաբաժինների քանակը (%)		Անբավարար պարունակությամբ օրաբաժիններում դեֆիցիտի խորությունը			
					Բացարձակ թվերով (մգ)		Տոկոսներով	
	Տղամարդ	Կին	Տղամարդ	Կին	Տղամարդ	Կին	Տղամարդ	Կին
Ca	800/1150	800/980	72.0	81.8	85.0	155.0	10.6	19.3
P	1200/1970	1200/1650	100.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mg	400/780	400/630	92.0	86.4	55.0	62.0	13.7	15.5
Fe	10 / 32.4	18 / 27.6	100.0	77.3	0.0	1.8	0.0	10.0

* Համարիչում ներկայացված են հիգիենիկ նորմերը, հայտարարում՝ օրաբաժինների պարունակության միջին քանակները:

Կոմբինատի բանվորների և բանվորուհիների սննդում հանքային նյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները ցույց տվեցին (աղ. 2), որ հետազոտված բանվորների և բանվորուհիների սննդային օրաբաժինների բացարձակ մեծամասնությունը պարունակել են օրգանիզմի համար անհրաժեշտ քանակությամբ հանքային տարրեր: Բոլոր տղամարդիկ սննդի միջոցով ստացել են ֆոսֆորի և երկաթի բավարար քանակություն, իսկ կալցիումը և մագնեզիումը անբավարար են եղել համապատասխանաբար նրանց 28.0% և 8.0%-ի սննդում, որոնց դեֆիցիտի խորությունը կազմել է 10.6%-13.7%: Կանանց բոլորի սնունդը պարունակել է ֆոսֆորի բավարար քանակ, իսկ կալցիումն անբավարար է եղել նրանց 18,2%-ի, մագնեզիումը՝ 13,6%-ի, երկաթը՝ 22,7%-ի սննդում: Դեֆիցիտի խորությունը համապատասխանաբար կազմել է 19,3%, 15.5 % և 10.0%: Ավելորդ չէ նշել, որ հետազոտվածների մեծ մասը սննդի միջոցով ստացել է հիգիենիկ նորմերին գերազանցող քանակով հանքային տարրեր, ինչն օրգանիզմում նրանց մասնակցությամբ ընթացող բնականոն պրոցեսներին չի կարող խանգարել և առողջության համար որևէ վտանգ չի ներկայացնում:

[7,8,12]: Դրա հետ միասին հարկ է նաև ընդգծել, որ կանանց շրջանում միայն ֆոսֆորի քանակն է եղել բավարար մակարդակի վրա: Հատկապես վտանգավոր է վերարտադրության տարիքի կանանց 18-23%-ի սննդում հայտնաբերված կալցիումի 19% և երկաթի 10% դեֆիցիտի առկայությունը: Սովորաբար կալցիումի և երկաթի սննդային հարուստ աղբյուր են հանդիսանում հացամթերքն ու ձավարեղենը, որոնք հարուստ են նաև օրգանիզմի կողմից հանքային տարրերի յուրացումն արգելակող ֆիտինային թթվով [4]: Սակայն կալցիումի յուրացման տեսակետից սննդային լավագույն աղբյուր համարվող կաթն ու կաթնամթերքները և երկաթի համար՝ միսը, ենթամթերքները, ձուկը, որոնք պարունակում են հեշտ յուրացվող հեմինային երկաթ [5,17], ուսումնասիրված սննդաբաժիններում բավարար ծավալով ընդգրկված չեն եղել:

Ամփոփելով Ջանգեզուրի պղնձամոլիբդենային կոմբինատի բանվորների փաստացի սննդում միկրոսննդանյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները նշենք, որ տղամարդկանց և կանանց մեծամասնության շուրջօրյա սննդաբաժինները պարունակել են B խմբի վիտամինների (B₁, B₂, PP, B₁₂, և B₉) և որոշ հանքային նյութերի հիգիենիկ պահանջները բավարարող քանակներ: Սակայն կանանց 21,3-56,5%-ի սննդային օրաբաժիններում արյունաստեղծման պրոցեսին անմիջականորեն կամ միջնորդավորված ձևով մասնակցություն ունեցող B₁, B₂, B₆, B₁₂, և B₉ (ֆոլացին) վիտամինների օրական 15,4-48,5% անբավարար պարունակությունը նրանց առողջության համար վտանգավոր հետևանքներ կունենա: Մանավանդ, որ նրանց 22,6%-ի շուրջօրյա սննդաբաժիններում արձանագրվել է նաև Fe-ի օրական 10% դեֆիցիտ:

Այսպիսով, տարվա ամենաբարենպաստ, միրգ-բանջարեղենով և կարևոր պարենային այլ մթերքներով հարուստ աշնանային եղանակին, հանրապետության մասշտաբով բարձր վարձատրվող Քաջարանի պղնձամոլիբդենային կոմբինատի բանվորների 2600-3600 կկալ էներգետիկ արժեքով շուրջօրյա սննդային օրաբաժինները միկրոնուտրիենտների պարունակության առումով եղել են ոչ ռացիոնալ: Հարուստ միկրոսննդանյութերով բնական պարենամթերքների քանակների ավելացման միջոցով սննդային օրաբաժինները անհնար է հասցնել մարդկանց ֆիզիոլոգիական պահանջները բավարարելու մակարդակին, քանզի այդ պարագայում կբարձրանա սննդաբաժինների էներգետիկ արժեքը, որը կտանի մարմնի զանգվածի ավելացման, շաքարախտի, սրտանոթային և այլ հիվանդությունների առաջացման:

Արդի դարաշրջանում մարդկանց սնունդը միկրոսննդանյութերի անհրաժեշտ քանակությամբ հարստացնելու համար աշխարհի բազմաթիվ երկրներում տասնամյակներով կուտակված փորձը պարզել է,

որ այսօր այն կարելի է իրագործել միայն լայն սպառման սննդամթերքները հարստացնելով անրաժեշտ միկրոսննդանյութերով: Նախկինում մեր կողմից կատարված աշխատանքները [1-3], ինչպես նաև սույն ուսումնասիրությունը, ցույց են տվել, որ 2000-3000 կկալ էներգետիկ արժեքով սննդային օրաբաժիններում հնարավոր չէ բնական մթերքներով ապահովել միկրոսննդանյութերի օրգանիզմին անհրաժեշտ քանակություն:

Поступила 06.07.17

**Результаты изучения содержания микронутриентов
в фактическом питании рабочих Зангезурского
медно-молибденового комбината**

**М.А. Мкртчян, В.Ю. Коган, М.С.Бархударян, Р.Д. Оганесян,
Г.П. Мурадян, А.Г.Маргарян, Г.Т.Саргсян, А.Г.Геворгян**

Изучение суточных рационов фактического питания рабочих Каджаранского медно-молибденового комбината(по Республиканским меркам высокооплачиваемых и находящихся в экономически удовлетворительном состоянии) показало, что в питании 13-56% из них выявлен различной глубины дефицит витаминов В1, В2, РР, В12 и В9, что в питании мужчин составляло 7-60%, а в питании женщин – 14.7-64,6%.

С гигиенической точки зрения количество минеральных веществ в питании мужчин было удовлетворительно, а в питании 18-23% женщин имелся дефицит кальция на 19% и железа на 10%. Фактически суточные рационы питания рабочих с энергетической ценностью 2600-3600 ккал были не рациональны относительно содержания микронутриентов. С помощью только увеличения потребления натуральных продуктов-витаминоносителей рационы питания невозможно довести до уровня, удовлетворяющего физиологические потребности организма. При этом повышается энергетическая ценность рационов, что ведет к увеличению массы тела, ожирению, сахарному диабету и к другим заболеваниям. Сегодня эту задачу можно решить только обогащением микронутриентами продуктов питания широкого потребления.

**Outcomes of the research on micronutrients in workers' everyday
meal in Zangezur Copper Molybdenum Combine**

**M.A. Mkrtchyan, V.Y. Kogan, M.S. Barkhudaryan, R.D. Hovhannesyan,
G.P. Muradyan, A.G.Margaryan, G.T. Sargsyan, A.G.Gevorgyan**

The research of daily meal of Zangezur Copper Molybdenum Combine workers (who are considered as workers with high salary and economic security

according to the republic standards) has revealed that the meal of 13-56% of the workers lacks vitamins B₁, B₂, PP, B₁₂, B₉ that varies and makes 7-60% in men's nutrition and 14,7-64,6% in women's nutrition.

Hygienically the quantity of nutrients in men's meal was satisfactory, while 18-23% of women's meal had 19% of calcium and 10% of iron deficiency. In fact, the workers' daily meal with energetic value of 2600-3600 kcal was not efficient in the sense of micronutrients compound. Daily meal cannot be enriched to the level necessary for human physiological needs only by quantitative increase of products rich in vitamins. It brings to energetic value increase and results in body weight growth, obesity, diabetes and other ailments. Nowadays this problem can be solved only by enrichment of widely used food products with micronutrients.

Գրականություն

1. Մկրտչյան Մ.Ա., Կոզան Վ. Յու., Հովհաննեսյան Ռ.Դ. և ուրիշներ Բնակչության մասնագիտական տարբեր խմբերի կանանց փաստացի սննդում միկրոնուտրիենտների պարունակության ուսումնասիրությունը և հիգիենիկ գնահատականը: Հաղորդում I: Սննդային օրաբաժինների վիտամինային ապահովվածությունը: Հայաստանի բժշկագիտություն, 2015, LV, 1, էջ 85-94:
2. Մկրտչյան Մ.Ա., Կոզան Վ. Յու., Հովհաննեսյան Ռ.Դ. և ուրիշներ Բնակչության մասնագիտական տարբեր խմբերի կանանց փաստացի սննդում միկրոնուտրիենտների պարունակության ուսումնասիրությունը և հիգիենիկ գնահատականը: Հաղորդում II: Սննդային օրաբաժինների ապահովվածությունը հանքային տարրերով: Նույն տեղում, 2015, LV, 2, էջ 112-124:
3. Մկրտչյան Մ.Ա., Կոզան Վ. Յու., Բարխուդարյան Մ.Ս. և ուրիշներ Քաջարան քաղաքում ապրող աշխատունակ կանանց փաստացի սննդում մակրո և միկրո սննդանյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները և դրանց հիգիենիկ գնահատականը: Նույն տեղում, 2016, LVI, 3, էջ 114-121:
4. Витамины (под ред. М.И.Смирнова), М., 1974.
5. Витамины в питании и профилактике витаминной недостаточности (под ред. В.В.Ефремова), М., 1969.
6. Елисеева Ю.Ю. (ред.) Полный справочник диетолога. М., 2007.
7. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы и обогащенные пищевые продукты: роль и обеспечение организма витаминами и минеральными веществами. Микроэлементы в медицине, 2009, 10 (3-4), с.7-22.
8. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов Ф.Б. Питание человека (Основы нутрициологии). М., 2002.
9. Нестеренко М.Ф., Скурихин И.М. Химический состав пищевых продуктов. М., 1979.
10. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. Вопросы питания, 1992, 2, с.6-15.
11. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 1, М., 1987.
12. Спейсер Г. Верхние безопасные уровни потребления микронутриентов; узкие пределы безопасности. Вопросы питания, 2002, 1, с.28-34.
13. Спиричев В.Б., Блажеевич Н.В., Коденцова И.М. и др. Обеспеченность витаминами взрослого населения РФ и её изменение в период 1983-1993 гг. Сообщение II. Витамины группы В. Вопросы питания, 1995, 6, с.3-8.

14. *Спиричев В.Б.* Сколько витаминов человеку надо. М., 2000.
15. *Спиричев В.Б.* Медико-биологические аспекты обогащения пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Федеральные и региональные аспекты политики здорового питания. Новосибирск, 2002, с.45-66.
16. *Спиричев В.Б.* Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М., 2004.
17. *Спиричев В.Б.* Теоретические и практические аспекты современной витаминологии. Вопросы питания, 2005, 5, с. 32-48.
18. *Спиричев В.Б.* Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 2. Дефицит витаминов – фактор, осложняющий заболевания и снижающий эффективность лечебно-профилактических мероприятий. Вопросы питания, 1, 2011, т. 80, с. 4-13.
19. *Хайров Х.С.* Распространенность железодефицитной анемии у молодых женщин детородного возраста республики Таджикистан. Вопросы питания, 1998, 3, с.22-25.
20. *Bastic R.M.* Diet and nutrition in the etiology and primary prevention of colon cancer. In: Preventive Nutrition. /eds. A. Bendich, R.J.Deckelbaum/, Totowa; N.Y.: Human Press, 1997, p. 57-96.
21. *Beresford Sh.A.A., Boushey C.J.* Homocysteine folic acid and cardiovascular disease risk. In: Preventive Nutrition. /eds. A.Bendich, R.J.Deckelbaum/, Totowa ; N.Y.: Human Press, 1997, p. 193-224.
22. *Buring J.E., Gaziano J.M.* Antioxidant vitamins and cardiovascular diseases. In: Preventive Nutrition. /eds. A.Bendich, R.J.Deckelbaum / Totowa; N.Y.: Human Press, 1997, p. 171-180.

УДК 613.5

Изучение данных социологического опроса населения по оценке озеленения города Еревана

К.К.Варданян, С.Г.Мкртчян, В.А.Аветисян

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

Ключевые слова: озеленение города, зеленые насаждения, оздоровление окружающей среды, урбанизация, рекреационные зоны

В современных условиях постоянно возрастающей урбанизации проблема оздоровления городской среды остается весьма актуальной. Результаты исследований свидетельствуют об исключительном значении озеленения в оздоровлении окружающей среды и его положительном влиянии на здоровье человека [1]. Трудно переоценить роль зеленых насаждений в такой искусственной экосистеме, какой является город. Зеленые насаждения являются важным фактором улучшения санитарно-гигиенических условий жизни городского населения и вместе с тем средством украшения города, создания максимально комфортных условий для жизни населения.

Озеленение – элемент комплексного благоустройства и ландшафтной организации территории, которое обеспечивает формирование городской среды с активным использованием растительных компонентов. Система озеленения и ее отдельные элементы при рациональной организации оказывают существенное влияние на важнейшие показатели качества окружающей среды [2, 17]. Природный ландшафт – естественный или искусственный – активно способствует восстановлению сил, возобновлению подвижного равновесия между организмом и окружающей средой, нарушаемого вследствие болезни, утомления, недостаточного пребывания на воздухе. Общение с природой приводит к снятию нервного напряжения, успокоению, что особенно ярко проявляется среди жителей больших городов [8, 11, 15, 16].

Американскими исследователями доказано, что физический и визуальный контакт с озелененными зонами является живым ключом к здоровью. Элементы озеленения обязательно должны быть внедрены в относительно плотную городскую застройку, включая общественные здания и

открытые территории, поскольку городской дизайн достаточно сильно влияет на здоровье и благополучие населения [13,14].

Не только физический, но и визуальный контакт с природой оказывает положительное влияние на физическое и психическое здоровье человека. Визуальная среда человека, простое созерцание природы в окно, может предоставить широкие возможности для восстановления от стресса [9, 10]. Исследование влияния озеленения, проведенное среди пожилых женщин в США, также доказало улучшение у них когнитивных функций [12]. Степень озеленения окружающей среды играет важную роль в снижении уровня напряжения от воздействия неблагоприятных факторов на психику детей, проживающих в сельской местности. У детей, проживающих в более озелененной местности, был ниже уровень напряжения и выше самооценка [18].

Важно отметить, что вопросы озеленения для города Еревана приобретают особое значение, учитывая особенности природно-климатических условий, а также высокоурбанизированный характер территории. По официальным данным, для г. Еревана площадь озеленения на одного человека должна составлять 28,8 м². Исследования свидетельствуют, что в 1950-е годы этот показатель составлял 9 м², а в 1980-е годы был увеличен до 12 м². Однако массовые вырубки, имевшие место в начале 1990-х годов, а также последующее широкомасштабное строительство, характеризующееся выраженными негативными тенденциями, привели к снижению данного показателя до 4,5 м², что более чем в 6 раз меньше нормы [4-6].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что сложившаяся ситуация с озеленением в г. Ереване может расцениваться в качестве экологической катастрофы и для ее улучшения необходимо принятие безотлагательных мер по благоустройству городской среды [3, 7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение отношения населения к проблемам озеленения города Еревана.

Материал и методы

Оценка проблем озеленения г. Еревана проведена на основе данных анкетного опроса, проведенного в апреле-мае 2017 года. Выборка случайная, включала 433 респондента. Каждому участнику была разъяснена цель исследования и принцип добровольного участия в нем. Для проведения исследования была использована специально разработанная нами анкета, состоящая из двух частей и 24 вопросов. Первая часть включала данные об участниках, сведения о возрасте и образовании. Вторая часть состояла из вопросов, касающихся мнения респондентов об оздоравливающей роли озеленения, а также состояния озеленения городских рекреационных озелененных пространств.

Результаты и обсуждение

В опросе приняли участие 433 человека, а именно: 338 женщин (78,1%) и 95 мужчин (21,9%).

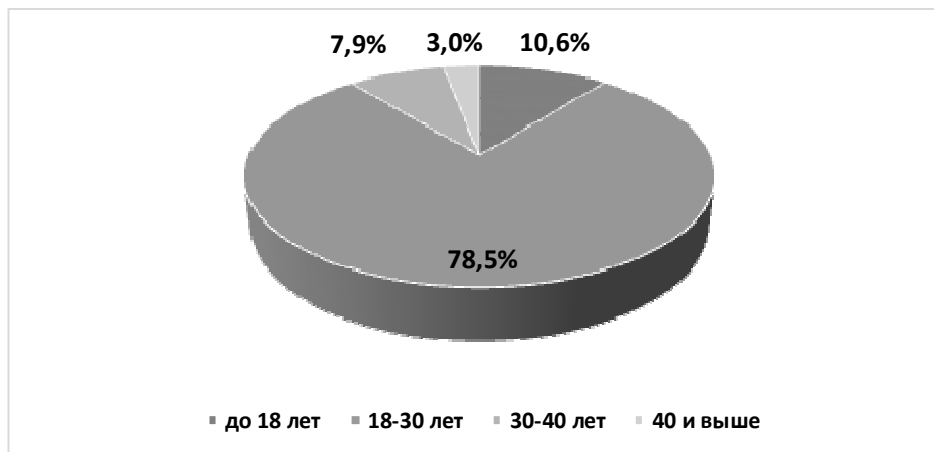


Рис. 1. Анализ данных о возрастной структуре респондентов

Как видно из представленных данных (рис. 1), подавляющее большинство респондентов было в возрастной группе от 18-30 лет. По уровню образования – более чем в половине случаев (55,9%) у опрошенных было высшее образование (рис. 2).

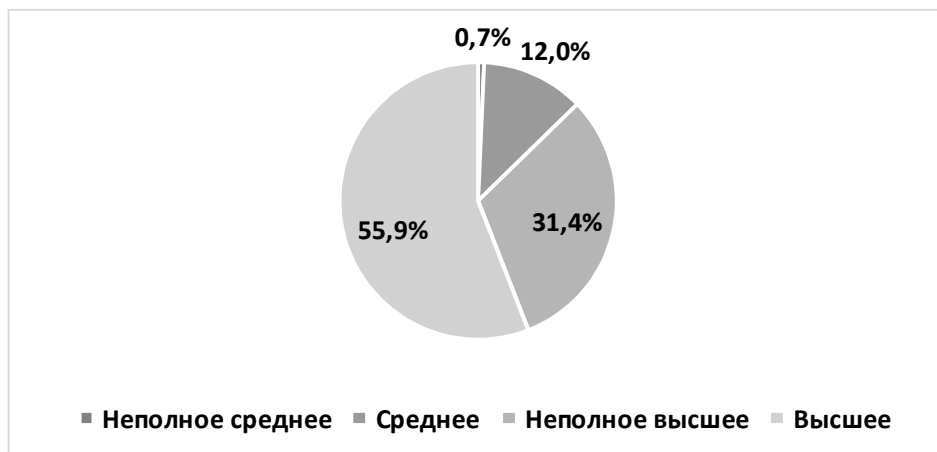


Рис. 2. Анализ данных об уровне образования среди опрошенных

Из приведенных данных видно (рис. 3), что мнения опрошенных относительно частоты посещения городских парков распределились следующим образом: по 23,6% опрошенных посещают городские парки раз в

месяц и раз в неделю. Ежедневно проводят отдых в парках города 22,7% респондентов, а 2-3 раза в месяц – 27,0%. Всего лишь 3,0% опрошенных озелененными пространствами города не пользуются. Это обстоятельство указывает на то, что интенсивность использования городских парков достаточно низкая.

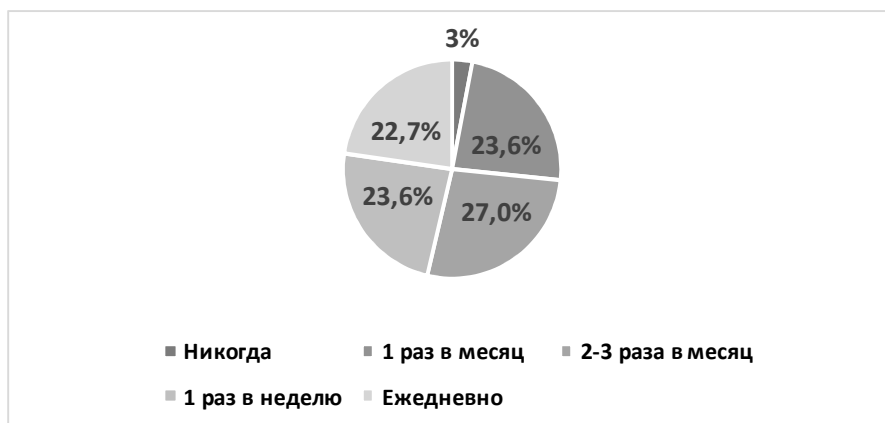


Рис. 3. Анализ данных о частоте посещения городских парков

Исследованием выявлено (рис. 4), что наиболее предпочтительным были парки: «Парк им. Туманяна», далее в порядке убывания «Английский», «Влюбленных», «Цицернакаберд», «Ботанический», «Клинической больницы Гераци».

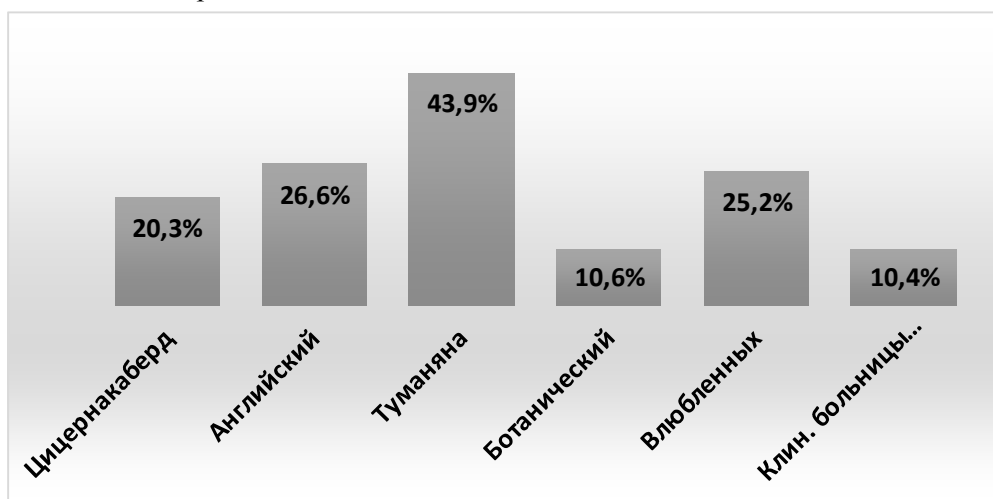


Рис. 4. Анализ данных о предпочитаемых горожанами парках и садах

Достаточно интересно, что сад больничного комплекса «Гераци» не является зоной общего пользования, поскольку зеленые насаждения на

территориях больниц относятся к ограниченной категории, однако, по-видимому, ввиду его реорганизации в последние годы, ухоженности, а также малочисленности зон рекреации, жители Еревана предпочитают отдыхать именно в нем.

Полученные результаты свидетельствуют, что до ближайшего парка подавляющее большинство опрошенных (71,4%) добираются пешком, а остальные (28,6%) вынуждены пользоваться транспортом.

В целом, большинство опрошенных указывают, что, пребывая в озелененной зоне, чувствуют свежесть и чистоту воздуха – 52,2%; относительную прохладу при жаркой и знойной погоде – 31,6%; при сильном ветре относительную его умеренность – 42,0%; защищенность от солнечного удара и ослепляющего света – 25,4%; тишину и спокойствие – 45,0%.

Полученные результаты свидетельствуют, что пребывание в садово-парковой зоне города положительно сказывается на общем самочувствии 86,4% опрошенных, не влияет на самочувствие – 12,2%, затруднились ответить – 1,4%; положительно влияет на психоэмоциональное состояние – 85,2% респондентов, не влияет – 12,0%, а затруднились ответить – 2,8%.

Благотворное влияние от пребывания в озелененной зоне у подавляющего большинства опрошенных проявляется в виде: эстетического удовольствия – 16,9%; зарядов положительных эмоций – 49,0%; повышения настроения – 33,3%; облегчения преодоления стрессовой ситуации – 32,6%; душевного удовлетворения – 31,9%; улучшения общего самочувствия – 36,5%; чувства покоя – 56,6%.

Результаты опроса показали, что пребывание в садово-парковой зоне города положительно сказывается на общем самочувствии 87,7% респондентов, отрицательно – 0,2%, никак не сказывается – 8,3%, а 3,8% затруднились ответить.

При анализе данных анкетного опроса относительно аллергических реакций среди опрошенных, после пребывания в садово-парковой зоне, аллергические реакции обостряются у 13,6% респондентов, состояние улучшается у 5,7%, а подобной связи не заметили 80,7% опрошенных. Последнее обстоятельство позволяет предположить, что видовой состав насаждений достаточно гипоаллергенен.

На вопрос, считаете ли Вы актуальной проблему озеленения для г. Еревана, 94,9% опрошенных ответили положительно, всего лишь 2,0% посчитали ее неактуальной, а 3,1% затруднились ответить.

Как видно из представленных данных (рис. 5), анализ распределения мнений опрошенных относительно должного внимания со стороны городских служб к проблеме озеленения города показал: 60,7% считают, что должное внимание отсутствует, 16,4% посчитали его достаточным, а 22,9% затруднились ответить.

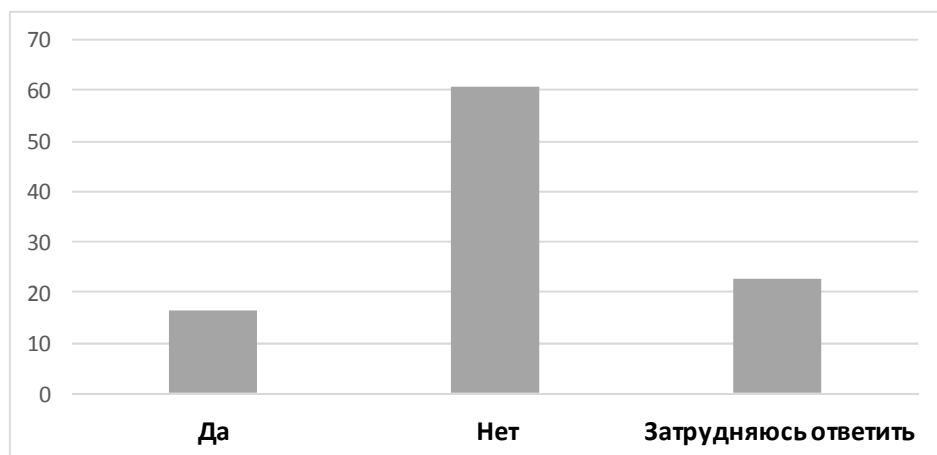


Рис. 5. Анализ данных респондентов относительно должного внимания городских служб к проблеме озеленения

Результаты исследования свидетельствуют, что из общего числа опрошенных 79,4% респондентов отметили, что в городе недостаточно садов и парков, 20,6% не разделяли их мнения. По мнению 31,9% опрошенных, зеленые зоны неухоженные, а 41,1% считают, что в них отсутствуют условия для полноценного отдыха. С ними не согласны соответственно 28,4% и 23,3% опрошенных.

96,8% опрошенных придерживались мнения о необходимости увеличения числа садов и парков в городе, с подобным утверждением не согласились 1,6%, а затруднились ответить 1,4% респондентов.

Выводы

1. Проблема озеленения для г. Еревана респондентами оценена как крайне важная и актуальная.
2. Озеленение оказывает положительное влияние на здоровье и психоэмоциональную сферу жителей Еревана.
3. Со стороны городских служб не уделяется должного внимания качеству озеленения садов и парков города, как основного места отдыха горожан.
4. Вышеперечисленное свидетельствует о необходимости проведения научных исследований состояния озеленения г. Еревана, ввиду его серьезной санитарно- и психогигиенической значимости для здоровья населения.

Поступила 12.12.17

Երևանի կանաչապատման գնահատականի վերաբերյալ բնակչության սոցիոլոգիական հարցման տվյալների հետազոտում

Ք.Կ. Վարդանյան, Ս.Հ. Մկրտչյան, Վ.Ա. Ավետիսյան

Շրջակա միջավայրի առողջացումը ժամանակակից առողջապահության լուրջ խնդիրներից է: Քաղաքային միջավայրի բարեկարգման և առողջացման արդյունավետ միջոցներից է հանդիսանում կանաչապատումը՝ ինչպես արդյունքների և իրականացման ժամկետների, այնպես էլ արժեքի տեսակետից:

Միաժամանակ՝ անցկացված սոցիոլոգիական հետազոտմանը, որն անցկացվել է 2017 թ.-ի ապրիլ-մայիս ամիսներին, մասնակցել է 433 քաղաքացի: Հարցումն իրականացվել է մեր կողմից մշակված հատուկ հարցաշարով: Հետազոտման արդյունքում եզրակացվել է, որ բնակիչների կողմից քաղաքի կանաչապատման խնդիրները դիտարկվում են որպես խիստ արդիական, ինչը պայմանավորված է վերջինի արտահայտված դրական ազդեցությամբ բնակիչների առողջության և հոգեհուզական վիճակի վրա:

Study of the population sociological survey results on Yerevan greenery evaluation

K.K.Vardanyan, S.H.Mkrtchyan, V.A.Avetisyan

Environmental healing is one of the most serious problems of the contemporary public health. Phytodesign is one of the effective means for improving and healing the municipal environment in the aspect of its results and realization terms, as well as its price.

433 people participated in this survey which was carried out in May 2017. The survey was conducted according to a special questionnaire developed by us. The results of the study have revealed that the problem of Yerevan greenery is extremely topical, due to its pronounced positive influence on human health and psycho-emotional status.

Литература

1. Վարդանյան Ք.Կ. Բնակելի վայրերի նախագծման, կառուցապատման և կանաչապատման հիգիենիկ սկզբունքները: Ուսումնամեթոդական ձեռնարկ: Երևան, 2017:

2. *Авдеева Е.В.* Формирование структуры насаждений лиственницы сибирской в условиях городской среды. Хвойные бореальной зоны. Красноярск, 2003, 1, <http://forest-culture.narod.ru/HBZ/2003.html> 27/07/2011.
3. *Азарян К.Г., Петросян М.Т.* О применении бактериального меланина в сельском хозяйстве и дендрологии. Мат. международной конференции «Проблемы современной дендрологии», посвященной 100-летию со дня рождения члена-корреспондента АН СССР П.И. Лапина (30 июня-2 июля, Москва), М., 2009.
4. *Арутюнян Л.В.* Осенняя окраска листьев зеленых насаждений Еревана. Изв. АН Армянской ССР, Ереван, 1965, т. XVIII, 6, с.63-68.
5. *Агаджанян Г. В.* Влияние древесных растений на некоторые факторы экологической среды г. Еревана: Дис. ...канд. биол. наук. Ереван, 1983.
6. *Варданян Ж.А., Григорян А.А.* Актуальные проблемы озеленения г. Еревана. Материалы международной конференции «Проблемы современной дендрологии», посвященной 100-летию со дня рождения члена-корреспондента АН СССР П.И. Лапина (30 июня – 2 июля, Москва). М., 2009.
7. *Даниелян К.С.* Ереван на пути к “зоне экологического бедствия”. Ереван, 2008.
8. *Хохлов Л.К., Шипов А.А., Горохов В.И.* Психическое здоровье населения и современные экологические, социокультурные влияния. Ярославский педагогический вестник. 1997. 4. www.yspu.yar.ru 25/08/2009.
9. *Chun-Yen Chang, Ping-Kun Chen, William E. Hammitt, Liza Machnik* Psychophysiological Responses and Restorative Values of Wilderness Environments. USDA Forest Service Proceedings RMPS, 2007, p. 479 – 484. <http://www.fs.fed.us/> 24/04/2010.
10. *Grindle B., Grindal G.P.* Biophilia: Dose Visual Contact with Nature Impact on Health and Well-Being? International Journal of Environmental Research and Public Health, 2009, 6, p. 2332-2343.
11. *Groenewegen P.P., Berg van den A.E., Vries de S., Verheij R.A.* Vitamin G. Effects of green space on health, well-being, and social safety. BMC Public Health, 2006, Vol. 6, 149, <http://www.narcis.nl/publication/RecordID> 19/12/2011.
12. *Infantino M.* Gardening: a strategy for health promotion in older women. JNY State Nurses Assoc., 2005, 35 (2), p. 10-17.
13. *Jackson E.L.* The relationship of urban design to human health and condition. Landscape and Urban Planning, 2003, 64, p. 191-200.
14. *Maller C., Townsend M, Pryor A., Brown P., Lawrence St. L.* Healthy nature healthy people: “contact with nature” as an upstream health promotion intervention for populations. Health Promotion International, 2006, Vol. 21, 1, p. 45-54.
15. *Smith Jerry* Healths and Nature: The Influence of Nature on Design of the Environment of Care. 2007, 20 p. <http://www.healthdesign.org/advocacy/> 29/04/2010.
16. *Van den Berg A.E., Maas J., Verheij R.A., Groenewegen P.P.* Green space a buffer between stressful life events health. Social Science & Medicine, 2010, Vol.70, 8, p.1203-1210.
17. *Vardanyan K.K., Hayrapetyan A.K.* Evaluation of the Results of Yerevan State Medical University (YSMU) Hospitals’ Landscaping Reorganization According to Climate and Acoustic Level. Global Journal of Botanical Science E-ISSN; 2311-585X/14 USA, December 2014, Vol. 2, 2, p. 60-64. DOI:<http://dx.doi.org/10.12974/2311-258x.2014.02.02.3>.
18. *Wells N.M., Evans G.W.* Nearby Nature. Environment and Behavior, 2003, Vol. 35, 3, p. 311- 330.

Մաշկավեներաբանական ծառայության զարգացման փուլերը Հայաստանում (1921-2017թթ.)

Կ.Ռ. Բաբայան, Մ.Ռ. Սահակյան, Հ.Ա. Հովհաննիսյան,
Ս.Ա. Մկրտչյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
մաշկաբանության և սեռավարակաբանության ամբիոն
Մաշկաբանության և սեռավարակաբանության
բժշկագիտական կենտրոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Երևանի քաղաքային ամբուլատորիայում առաջին անգամ բացվել է մաշկավեներաբանական կաբինետ 1921թ., որը ղեկավարեց Գ.Դ. Տեր-Գրիգորյանը: Վեց ամիս անց այդպիսի կաբինետներ բացվեցին նաև Լենինականում, Կիրովականում, իսկ Երևանում 1922թ. ծավալվեց մաշկավեներական հիվանդանոց 40 մահճակալով: Նույն թվականին Պետական համալսարանում բացվեց բժշկական ֆակուլտետ, իր բազմազան ամբիոններով: 1925թ. մաշկավեներական հիվանդանոցին զուգահեռ սկսեց գործել քաղաքային մաշկավեներական դիսպանսերը, որն ընդգրկում էր չորս կաբինետ՝ մաշկային, սիֆիլիսի և երկու գոնորեային՝ տղամարդկանց և կանանց համար: 1926թ. մաշկավեներական հիվանդանոցը դարձավ կլինիկական, որի հիման վրա սկսեց գործել մաշկավեներական հիվանդությունների ամբիոնը, որտեղ առաջին դասախոսությունները ուսանողներին կարդաց նոր նշանակված ամբիոնի վարիչ Գ.Դ. Տեր-Գրիգորյանը:

1929թ.-ից ամբիոնի վարիչ ընտրվեց պրոֆեսոր Ն.Գ. Օսիպյանցը, ով հետագայում, 1930թ., ղեկավարեց նոր ձևավորված Հայկական գիտահետազոտական մաշկավեներական ինստիտուտը, որի աշխատակիցներից էին Ե. Միրաքյանը, Մ. Հարությունյանը, Մ. Կաֆիևանը, Ա. Ալանակյանը և այլք: Ինստիտուտում առաջնահերթ գործընթացը գիտահետազոտական գործունեությունն էր, սակայն մեծ ուշադրություն էր տրվում բուժական հարցերին, կադրերի պատրաստմանը, ինչպես նաև հանրապետության ազգաբնակչության շրջանում մաշկային և վեներական հիվանդությունների արձանագրմանը և դրանց համաճարակաբանական առանձնահատկությունների գնահատմանը: Այդ նպատակով ինստիտուտում ներդրվեց հանրապետությունում մաշկավեներական հիվանդությունների տարածվածության ուսումնասիր-

ման ծրագիր, կազմակերպվեցին այցելություններ Հայաստանի շրջաններ [6]: Միաժամանակ սկսվեց պրոֆեսիոնալ հիվանդությունների ուսումնասիրման աշխատանք որոշ արտադրամասերում՝ մետաքսի կոմբինատ, թուրունի, կաշվի, կարբիդի գործարաններ, Լենինականի տեքստիլ գործարան, Ալավերդու պղնձե կոմբինատ և այլն: Հետագոտությունների արդյունքները ամփոփվում և զեկուցվում էին նորաստեղծ մաշկավեներաբանների գիտաթշկական ընկերության (ՀՄՎԸ) նիստերի ժամանակ:

ՀՄՎԸ առաջին նախագահ 1930թ. աշնանը ընտրվել է պրոֆ. Ն.Գ. Օսիպյանցը, գիտ. քարտուղար նշանակվել է Ա.Ա. Ալանսկյանը:

Ինստիտուտի ստեղծման և զարգացման ժամանակահատվածը՝ 1930-ական թվականների սկզբին հարուստ էր նորամուծություններով: Այսպես, 1934թ. պրոֆ. Վ. Ֆանարջյանի աջակցությամբ ինստիտուտում բացվեց ռենտգեն կաբինետ՝ անհրաժեշտ օդակ էկզեմայով և նեյրոդեմիտով տառապող հիվանդների ճառագայթային բուժումը կատարելու, ինչպես նաև տրիխոմիկոզներով հիվանդների ռենտգեն էպիլյացիայի համար: Բացվեցին մանրէաբանական և շճաբանական լաբորատորիաներ, որոնք կարևոր դեր ունեցան ազգաբնակչության պրոֆիլակտիկ զննումների ժամանակ:

1934թ. արտագնա համաճարակաբանական հետազոտումների ընթացքում կատարվել էր ավելի քան 12 հազար մարդկանց զննում: Մարտունու և Նոր Բայազետի շրջաններում հայտնաբերվեցին 130 սիֆիլիսով և մոտ 200 գլխի մազաձածկույթի սնկախտերով հիվանդներ: 1935-36թթ. Ազիզբեկովի շրջանում հայտնաբերվեցին 125 սիֆիլիսով, 5 բորով և 145 սնկախտով հիվանդներ, իսկ Սևանի ավազանի գյուղերում 14150 հետազոտվածների շրջանում հայտնաբերվել է 68 սիֆիլիս, 22 գոնորեա, 2 փափուկ շանկր, 8 բոր և 814 սնկախտով հիվանդ, բացի այդ բազմաթիվ քրոնիկ մաշկախտերով տառապող հիվանդներ:

Շամշադինի և Ապարանի շրջանում 1937-38թթ. հայտնաբերվեց 27 բորով հիվանդ, 97 վեներական հիվանդություններով և 17 սնկախտերով անձիք: Այսպիսով 1927-ից մինչև 1938թ. ընկած ժամանակահատվածում, ամեն տարի անընդմեջ, մաշկավեներաբանները կատարում էին անձնուրաց դժվարին աշխատանք ոչ միայն հիվանդների հայտնաբերման առումով, այլև իրագործում էին նրանց բուժումը և հետագա դիսպանսեր հսկողությունը:

Ցավոք, 1938թ. մաշկավեներական ինստիտուտը լուծարվեց, իսկ գիտահետազոտական աշխատանքների բեռը ստանձնեց բժշկական ինստիտուտի մաշկավեներաբանության ամբիոնը, որի ղեկավար նշանակվեց պրոֆեսոր Դ.Ս. Խուդատովը 1940 թվականին:

Հայրենական պատերազմի ընթացքում մաշկավեներաբանների մեծ մասը մոբիլիզացվեց: Մակայն ամբիոնը շարունակում էր իր աշխատանքը ամբիոնի վարիչ պրոֆեսոր Դ.Ս. Խուդատովի, դոցենտ Գ.Դ. Տեր-Գրիգորյանի, ասիստենտներ Մ.Բ. Հարությունյանի, Ն.Պ. Յուզբաշյանի կազմով: Այդ ժամանակահատվածում Երևանում գործող մաշկավեներական հիվանդանոցը ընդլայնվեց՝ մահճակալների թիվը հասավ 100-ի: Ընդլայնվեցին նաև Լենինականի, Կիրովականի դիսպանսերները, բացվեցին նոր մաշկավեներական կաբինետներ Ալավերդիում, Կապանում, Հոկտեմբերյանում, Էջմիածնում, Հրազդանում: Այդ տարիներին Հանրապետությունում աշխատում էր ընդամենը 36 մաշկավեներաբան: Պատերազմից հետո մաշկավեներական ծառայությունը զգալի ընդլայնվեց, համարյա բոլոր շրջանների պոլիկլինիկաներում բացվեցին կաբինետներ, քանի որ այդ տարիներին արձանագրվում էր վեներական հիվանդությունների և սնկախտերի նշանակալի աճ: Այդ իսկ պատճառով որոշ քաղաքներում և շրջկենտրոններում բացվեցին վեներական և սնկային ժամանակավոր ստացիոնարներ՝ Զանգիբասարում հիվանդանոց 75 մահճակալով տրիխոմիկոզով հիվանդների համար, մեկուսարան բոլով հիվանդների համար, Ախտայում (Հրազդան)՝ մաշկավեներական բուժկետ և այլն: Բնականաբար մեծացավ մաշկավեներաբանների թիվը՝ 1950թ.-ին 63, 1960թ.-ին 76 բժիշկ: Այդ իսկ ժամանակ աշխատանքի հիգիենայի և պրոֆեսիոնալ հիվանդությունների գիտահետազոտական ինստիտուտում բացվեց պրոֆեսիոնալ մաշկախտերի բաժին (վարիչ՝ Մ.Ա. Հայրապետյան): Բժշկական ինստիտուտի ամբիոնի վարիչի պաշտոնը ղեկավարելու համար 1965թ. Սոցիից հրավիրվեց պրոֆ. Գ.Կ. Անդրիասյանը, ում գործունեության արդյունքում նկատվեց աշխուժություն ոչ միայն ամբիոնի աշխատանքների, այլև Հայաստանի մաշկավեներաբանների գիտաբժշկական ընկերության բնագավառում: Ամբիոնի դասախոսներ Է.Ե. Դանիելյանը, Մ.Ե. Միրաքյանը պաշտպանեցին թեկնածուական թեզեր, բազմաթիվ պրակտիկ բժիշկներ ընդգրկվեցին գիտական և կազմակերպչական գործունեության մեջ:

1967թ. Երևանում անցկացվեց մաշկավեներաբանների հանրապետական համաժողով: Մասնակցեցին մոտ 100 բժիշկ, այդ թվում 20 մասնագետ Ռուսաստանից, Անդրկովկասից, Միջին Ասիայից: Կարդացվեց 57 զեկույց: Կազմակերպվեց նաև մաշկաբանների 50 տարվա գործունեությանը նվիրված ցուցահանդես և 1969թ.-ին տպագրվեց գիտագործնական հոդվածների ժողովածու [3]:

Վաթսունականների վերջից հանրապետությունում սկսվեց մաշկավեներական ծառայության գործունեության մի նոր փուլ: Աջափնյակում բացվեց նորաստեղծ հանրապետական մաշկավեներական

դիսպանսերը, նախատեսված 140 մահճակալի համար (գլխավոր բժիշկ Մ.Տ. Ղազարյան) և քիչ հետո՝ Հարավ-արևմտյան թաղամասում՝ քաղաքային մաշկավեներական դիսպանսերը, նախատեսված 120 մահճակալի համար (գլխավոր բժիշկ Ս.Ս. Բաբայան):

Ամբիոնի վարիչի պարտականությունները ստանձնեց դոց. Է.Ե. Դանիելյանը, որը միաժամանակ ընտրվեց նաև մաշկավեներաբանների գիտաբժշկական ընկերության նախագահ [5]:

70-ականների սկիզբը բնութագրվեց հանրապետությունում վարակիչ մաշկային և վեներական հիվանդությունների աննախադեպ աճով: Այդպիսի անբարենպաստ համաճարակաբանական իրավիճակը թելադրում էր ախտորոշման և բուժման նոր մեթոդների մշակում, հիվանդների և նրանց սեռական ու կենցաղային գույքընկերների վարման մոտեցումների վերանայում: Ստեղծվեց փակ տիպի ստացիոնար ռիսկի խմբի անձանց համար, բուժման հարկադրական մեթոդների կիրառմամբ, իսկ հիվանդների հայտնաբերման նպատակով ներգրավվեցին Ներքին գործերի բաժինների անձնակազմը:

Այդ ժամանակահատվածում մաշկավեներաբանական բուժ. Հիմնարկների ղեկավարներ նշանակվեցին Ս.Հ. Զուլումյանը (Հանրապետական մաշկավեներական դիսպանսեր) և Ա.Գ. Կիրակոսյանը (Երևանի քաղաքային մաշկավեներական դիսպանսեր): Ներդրվեցին սիֆիլիսի, գոնորեայի, տրիխոմոնիազի ախտորոշման բոլոր ժամանակակից հետազոտական փորձերը, մանրէաբանական հետազոտությունների պարտադիր կատարումը, փսորիազի և քրոնիկ մաշկախտերի նորագույն ֆիզիոթերապևտիկ մեթոդներ (ՊՈԻՎԱ-թերապիա, պլազմաֆերեզ, լազերաբուժություն), ինչպես նաև բացվեց մաշկախտերի ախտահյուսվածաբանական լաբորատորիա [2]: Բժիշկների ակտիվ մասնակցությունը մաշկավեներական հաստատությունների և ամբիոնի կլինիկական և գիտական գործընթացին նշանավորվեց բազմաթիվ գիտագործնական հրատարակություններով խորհրդային և միջազգային ամսագրերում, պաշտպանվեցին մի շարք թեկնածուական թեզեր՝ Ա.Ս. Ասմարյանը, Մ.Ս. Մոկրաուսովը, Կ.Ռ. Բաբայանը, Ա.Է. Դանիելյանը, Ս.Ս. Ստեփանյանը, Խ.Մ. Խաչիկյանը, Ա.Վ. Բարսեղյանը, իսկ դոցենտներ Է.Ե. Դանիելյանը և Մ.Ե. Միրաքյանը պաշտպանելով դոկտորական թեզեր, ստացան պրոֆեսորի կոչում:

Սեռավարակներով, մասնավորապես սիֆիլիսով հիվանդների քանակի աճը բերեց նրան, որ մաշկավեներական հաստատությունների գործունեության հիմնական ուղղվածությունը երկար տարիների ընթացքում դարձավ վեներական հիվանդությունների դեմ պայքարը: Այդ ժամանակահատվածում, սկսած 1974թ.-ից, Երևանում ստեղծվեցին 4 միկրոդիսպանսերներ, ընդգրկելով Երևանի շրջանների մաշկա-

վեներաբաններին՝ վեներական հիվանդությունների դեմ պայքարի գործընթացը համակարգելու նպատակով: Մի քանի տարիների ընթացքում նպատակաուղղված աշխատանքի արդյունքում հաջողվեց հասնել սիֆիլիսով, գոնորեայով և այլ սեռավարակների, ինչպես նաև վարակիչ մաշկախտերով հիվանդացության նշանակալի նվազմանը: Ուստի համաճարակաբանական աշխատանքների հետագա համակարգման կարիք չլինելու պատճառով 1985թ. միկրոդիսպանսերները լուծարվեցին:

Տոտալիտարիզմի ծանր հետևանքները, երկրաշարժը, Ղարաբաղյան պատերազմը, ինչպես նաև հաջորդող տնտեսական շրջափակումը և ճգնաժամը որոշակի փոփոխություններ մտցրեցին բժշկական և գիտական հանրության գործունեության մեջ: Լուծարվեց փակ տիպի ստացիոնարը, փոխվեցին սեռավարակների բուժման և վարման որոշակի մոտեցումներ, վերանայվեց մասնագիտական ծառայություններ մատուցելու ռազմավարությունը: Հանրապետության մաշկավեներաբանները իրենց լուծման ներդրեցին երկրաշարժից տուժած շրջանների ազգաբնակչությանը մասնագիտական օգնություն ցուցաբերելու հարցում:

Ղարաբաղում իրականացվող բժշկական միջոցառումների գործընթացում մաշկավեներաբանները նույնպես ունեցան իրենց ուրույն դերը՝ կազմակերպվում էին ոչ միայն կոնսիլիումներ և այցելություններ տարածաշրջան, այլև անհրաժեշտության դեպքում՝ հիվանդների տեղափոխում և բուժում Երևանի մաշկավեներաբանական բուժհաստատություններում:

1991թ. փորձառու Ս.Հ. Զուլումյանին փոխարինեց Ա.Վ. Բարսեղյանը, ով աշխատելով շատ կարճ ժամանակ, չկարողացավ պատշաճ կերպով համալրել մաշկավեներաբանական հանրությանը: 1993թ. ՀՀ Առողջապահության նախարարության օպտիմիզացիայի ծրագրի շրջանակներում Երևանի քաղաքային և հանրապետական մաշկավեներական դիսպանսերների միացման հետևանքով ձևավորվեց Մաշկաբանության և սեռավարակաբանության բժշկագիտական կենտրոնը, որի տնօրեն նշանակվեց դոցենտ Կ.Ռ. Բաբայանը:

20-րդ դարի վերջին տասնամյակը համընկավ ողջ աշխարհում, ինչպես նաև Հայաստանում, սիֆիլիսով հիվանդացության հերթական աճի և ՄԻԱՎ-վարակի տարածման հետ, ինչի հետևանքով կլինիկական և գիտական աշխատանքները մեծամասամբ տարվեցին սեռավարակների դեմ պայքարի շրջանակներում: Ներդրվեցին նոր կազմակերպչական միջոցառումներ, ուղղված այդ վարակների նվազեցմանը: Հասարակական կազմակերպությունների աջակցությամբ իրագործվեցին կանխարգելիչ միջոցառումներէ մշակվեցին մարդասիրա-

կան, սանիտարալուսավորչական ծրագրեր ազգաբնակչության համար [1]: Հրատարակվեցին տասնյակ հազարավոր բուկլետներ, գիտահանրամատչելի գրականության նմուշներ: Կազմակերպվեցին բազմաթիվ գիտաժողովներ և սեմինարներ, ինչպես Հայաստանում, այնպես էլ արտասահմանում բժիշկների ուսուցման և կատարելագործման նպատակով: Բոլոր բժշկական հիմնարկներին Առողջապահության նախարարության կողմից տրվեցին մի շարք հրամաններ սեռավարակներով հիվանդների ակտիվ հայտնաբերման և կանխարգելման վերաբերյալ: Այդ ժամանակահատվածը մաշկավեներաբանների բուռն գործունեության շրջան էր, ովքեր ամեն կերպ փորձում էին ներդնել սեռավարակների կանխարգելման սկզբունքները կլինիկական գործընթացի մեջ, բարձրացնել հարակից մասնագետների հետաքրքրությունը մաշկային և վեներական հիվանդությունների համաճարակաբանական առանձնահատկությունների հանդեպ: 1993թ. ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Ս.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտի բազայի վրա բացվեց մաշկավեներաբանների հետդիպլոմային ուսուցման կուրս, որի վարիչ նշանակվեց համատեղությամբ դոցենտ Կ.Ռ. Բաբայանը, իսկ 1998թ-ից կազմակերպվեց մաշկավեներաբանության և կոսմետոլոգիայի հետդիպլոմային ուսուցման ամբիոն, որի վարիչ նշանակվեց դոց. Խ.Ս. Խաչիկյանը:

90-ականների կեսերից սկսած Մաշկաբանության և ՍՎ ԲԳ Կենտրոնի աշխատակիցները երկու ամբիոնների դասախոսների հետ համատեղ ընդգրկվեցին մի շարք գիտահետազոտական թեմաների կատարման՝ *Սիֆիլիսի բուժման ժամանակակից մեթոդների համեմատական գնահատականը (բենզատին պենիցիլին, պրոկային պենիցիլին և ուր.)*, 2000-2002թթ., *Սեռավարակների մաթեմատիկական մոդելավորման նշանակությունը հանրային առողջության և առողջապահության համար*, 2005-2008թթ., *Բնածին սիֆիլիսի ախտածնությունը և կանխարգելումը*, 2003-2005թթ., *Որոշ մաշկախտերով տառապող հիվանդների կյանքի որակը և պսիխոսոմատիկ առանձնահատկությունները*, 2006-2008թթ., *Հայաստանում գոնորեայի հարուցիչի հակամանրէային զգայունությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ*, 2011-2013թթ., *Սեռավարակների համաճարակաբանական առանձնահատկությունները ռիսկային վարքագիծ ունեցող անձանց մոտ*, 2013-2015թթ.:

1994թ. հոկտեմբերին անցկացվեց Հայաստանի մաշկավեներաբանների 2-րդ հանրապետական կոնֆերանսը, որին մասնակցեցին 132 մաշկավեներաբաններ և հարակից մասնագետներ: Ներկայացվեց 36 զեկույց, հրատարակվեց աշխատանքների ժողովածու, իսկ 1996թ. նոյեմբերին անցկացվեց միջազգային հայ-ամերիկյան կոնֆերանս

Նյու-Յորքից և Վաշինգտոնից պրոֆեսորների մասնակցությամբ՝ քննարկվող հարցերը հիմնականում վերաբերում էին սեռավարակների ժամանակակից ախտորոշմանը, կլինիկական ձևափոխություններին, ինչպես նաև կանխարգելման արդի մոտեցումներին [4]:

2001-2002թթ. պաշտպանվեցին երկու ամբիոնների վարիչների՝ Կ.Ռ. Բաբայանի, Խ.Մ. Խաչիկյանի դոկտորական թեզերը և նրանք արժանացան պրոֆեսորի կոչման: Նրանց հետազոտությունները նվիրված էին սեռավարակների կլինիկայի և համաճարակաբանության, ինչպես նաև վարման կազմակերպման հարցերին, ինչը ինքստինքյան վկայում էր այդ հարցերի կարևորության և խորը ուսումնասիրման անհրաժեշտության մասին Հայաստանում: Պաշտպանեցին նաև թեկնածուական թեզեր մաշկավեներաբաններ Վ.Ա.Գրիգորյանը, Գ.Ա. Հարությունյանը, Հ.Գ. Գրիգորյանը, Ա.Կայալին, Ա.Մ. Մկրտիչյանը:

Նոր հարյուրամյակի սկսվելուն զուգահեռ Մաշկաբանության և ՍՎ ԲԳ Կենտրոնը աճող տեմպերով զարգացրեց կապերը մի շարք երկրների հետ: Տարին մի քանի անգամ կենտրոնի աշխատակիցները մեկնում էին Եվրոպական և Ասիական երկրներ, ԱՄՆ և Ռուսաստան վերապատրաստման, գիտաժողովների և համագումարների մասնակցելու:

Մաշկավեներաբանների հայկական ասոցիացիայի նախագահ՝ պրոֆ. Կ.Ռ. Բաբայանը սերտ կապեր ստեղծեց Գերմանիայի մաշկավեներաբանների հետ, որի արդյունքում 2007-2014թթ. անցկացվեցին ամենամյա գիտաժողովներ Գերմանիայում և Հայաստանում: Մաշկաբանության և ՍՎ կենտրոնին նվիրատրվեցին հիվանդանոցային մահճակալներ, պահարաններ, մեծաքանակ սպիտակեղեն, դեղորայք և այլ պարագաներ հիվանդների խնամքի համար: Գերմանիայի կոլեգաները հատկացրեցին մաշկախտերի ախտորոշումը հեշտացնող սարքեր՝ դերմատոսկոպներ, ինչպես նաև UVB ֆիզիոթերապևտիկ համակարգ փտրիազի բուժման համար:

Հատուկ ուշադրության է արժանի հայ մաշկավեներաբանների հրատարակչական գործունեությունը, որը ներառում է ոչ միայն ամբիոնների աշխատակիցների գիտական աշխատանքները, այլև հանրապետության բազմաթիվ բժիշկ-մաշկավեներաբանների հարուստ կլինիկական փորձը: Այսպես, նշված ժամանակահատվածում մաշկավեներաբանների կողմից հրատարակվել է ավելի քան 1250 գիտական, գիտապրակտիկ և ուսումնամեթոդական աշխատություններ Հայաստանում, ինչպես նաև արտասահմանում, այդ թվում 15 մենագրություն, 2 բառարան, 3 դասագիրք, 2 ատլաս:

Վերջին տարիների ընթացքում երկրում սոցիալտնտեսական իրավիճակի հետ կապված փոփոխություններ տեղի ունեցան մաշկա-

վեներաբանական ծառայության կառուցվածքում: Աստիճանաբար լուծարվեցին գործող մարզային մաշկավեներաբանական դիսպանսերները (Կապան, Գյումրի, Վանաձոր): Հանրապետությունում կրճատվեց մահճակալային ֆոնդը, ինչը դժվարեցրեց քրոնիկ մաշկախտերով և որոշ սեռավարակներով տառապող հիվանդների հոսպիտալացումը և դիսպանսեր հսկողությունը:

Երեք տարի առաջ տեղի ունեցած կենտրոնի ղեկավարության փոփոխությունը (տնօրեն՝ դոց. Մ.Ռ. Սահակյան) առիթ հանդիսացավ նոր մոտեցումների մշակմանը, ինչպես կադրային քաղաքականության հարցում, այնպես էլ կառուցվածքային վերափոխումների և նոր ֆինանսական հոսքեր ապահովելու առումով: Հուսադրում է այն փաստը, որ ադմինիստրացիան կարողացավ հովանավորներ ներգրավել, ինչը մասնավորապես նպաստեց 2015թ. մայիսի 22-23 միջազգային գիտաժողովի կազմակերպմանը, որին մասնակցեցին մաշկավեներաբաններ արտերկրներից, բազմաթիվ հարակից մասնագետներ: Վերսկսվեց շրջաններ մեկնելու, բուժօգնություն ցուցաբերելու ավանդույթը, որի ընթացքում կազմակերպվում են ոչ միայն հիվանդների խորհրդատվություն, այլև գիտապրակտիկ ելույթներ և ուսուցում մարզերի բժիշկների համար: Մաշկաբանության և ՄՎ ԲԳ Կենտրոնում կարճ ժամանակում բացվեցին ՈԻՁՀ, դերմատոսկոպիայի, ուռուցիկայի կաբինետներ, մանկական մաշկային բաժանմունք, ինչպես նաև ներդրվեցին ժամանակակից բուժման և ախտորոշման մեթոդներ՝ լազերաթերապիա, UVB-ճառագայթներով բուժում, Վուդի լամպի կիրառմամբ ախտորոշում, որոշակի իմունաբանական և սնկաբանական հետազոտություններ:

Հարկ է նշել, որ Մաշկաբանության և սեռավարակաբանության բժշկագիտական կենտրոնը այսօր միակ մասնագիտացված բուժ. հաստատությունն է, որտեղ տեղակայված են Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի մաշկավեներաբանության նախադիպլոմային և հետդիպլոմային կրթության ամբիոնները, որոնց դասախոսական անձնակազմը տասնյակ տարիներ ուսուցանել է ավելի քան 45600 ուսանողի և կրթել ու վերապատրաստել է մոտ 3000 կլինիկական օրդինատոր և բժիշկ մաշկավեներաբան:

2016թ. դեկտեմբերի 23-ին ՀՀ ԱՆ Մաշկաբանության և ՄՎ ԲԳ կենտրոնի աջակցությամբ կազմակերպվեց մաշկավեներաբանների հայկական ասոցիացիայի հոբելյանական կոնֆերանս, նվիրված Հայաստանում մաշկավեներաբանության ծառայության ստեղծման 95-ամյակին: Հրավիրված էին Հանրապետության մարզերից բազմաթիվ բժիշկներ, հյուրեր: Մի շարք մասնագետներին՝ բազմամյա և արգասաբեր գիտապրակտիկ աշխատանքի համար շնորհվեցին ՀՀ Առող-

ջապահության նախարարության պատվոգրեր: Կենտրոնի սրահում 2017թ.-ից ծավալված են մաշկավեներաբանության զարգացման փուլերը արտացոլող ցուցադրափեղկեր, որոնց լուսանկարչական պատկերները ներկայացնում են մասնագիտության և ծառայության անցյալը և ներկան:

Поступила 05.12.17

Գրականություն

1. *Բաբայան Կ.Ռ.* Հանրապետական մաշկավեներաբանական կենտրոնի ծրագրերն ու խնդիրները բնակչության մասնագիտական օգնության բարելավման ուղղությամբ: Հայաստանի մաշկավեներաբանների հանրապետական 2-րդ գիտաժողովի նյութեր: Մաշկավեներաբանության արդիական հարցեր: Երևան, 1995, էջ 9-12:
2. *Ջուլումյան Ս.Հ.* Հանրապետությունում վեներական հիվանդությունների դեմ տարվող պայքարի ժամանակակից մեթոդները: Հայաստանի մաշկավեներաբանների հանրապետական 2-րդ գիտաժողովի նյութեր: Մաշկավեներաբանության արդիական հարցեր: Երևան, 1995, էջ 83-85:
3. *Андрисян Г.К.* О развитии кожно-венерологической службы в Арм.ССР. Май. 1-я Респ. конф. дерматологов и венерологов Армении, Ереван, 1967, с.3-7.
4. *Бабаян К.Р., Миракян М.Е.* Армяно-американская конференция по проблемам болезней, передаваемых половым путем и СПИД (Ереван, 12-13 сентября 1996г.) Вестн. дерматол., 1997, 2, с. 80.
5. *Даниелян Э.Е.* Деятельность дерматологической службы в Армянской ССР. Вестн. дерматол. 1973, 2 с. 50-53.
6. *Миракян М.Е.* История дерматологии и венерологии в Армении с древнейших времен до наших дней: Автореф. дис... докт.мед.наук. М., 1990.

Научные связи Армении в области медицины (1930-е годы)

В 1930-е годы медицинская наука в Армении продолжала развиваться как нераздельная часть всей советской медицинской науки, в еще более тесном контакте с научно-исследовательскими учреждениями и отдельными учеными союзных республик и зарубежных стран. Их сотрудничество и взаимопомощь способствовали формированию интернациональных традиций науки, творческим успехам ученых и подготовке национальных научных кадров в нашей республике.

Весной 1931г. Народный комиссариат здравоохранения ССР Армении совместно с Геологоразведочным управлением приступил к изысканию и изучению новых источников минеральных вод Армении. Лучшие представители науки – климатологи, химики-фармакологи, гидрогеологи и др. были направлены на выявление минеральных ресурсов Арзнинского района, тщательное изучение своеобразия этой минеральной воды и организацию бальнеологического учреждения. Исследования, проведенные под непосредственным руководством инженера-геолога А. П. Демехина, при участии директора Пятигорского бальнеологического института, профессора А. Н. Огильви в качестве советника, химика-аналитика Э. Э. Карстенса, открыли новые источники объемом в 1,4 млн литров воды в сутки¹.

Изучение влияния минеральных вод Арзни на больных было поручено Московскому институту функциональной диагностики. С этой целью в порядке экспертизы курорт посетили: профессор О. А. Степун, доценты А. Герке и Вотчал, которые возглавляли работы по изучению действия минеральной воды на больной организм. Их результаты были доложены на специальных курортологических конференциях и совещаниях в Кисловодске, Пятигорске, Москве и Одессе. Как эти исследования, так и результаты лечения больных и ряд опытов, проделанных местными научными работниками, дали полное основание курорту Арзни занять одно из первых мест среди бальнеологических курортов Советского Союза. В связи с десятилетним юбилеем в начале октября 1935г. в Ереван приезжал известный немецкий курортолог Макс Гирш, работавший в Московском институте курортологии².

¹ Подробно см.: *Доценты А. Акопян и Р. Гянджунцян. Справочник по курортам и домам отдыха ССР Армении. Эривань, 1935. С. 110 – 126; Агаджанян Г. И. Курорты Армянской ССР. Ереван, 1963. С. 5 – 9; Он же. Курорт Арзни: Лечебные факторы и методы лечения. Ереван, 1966. С. 4 – 7.*

² Подробно см.: *Кисловодск в ущельи Занги (Беседа с Наркомздравом Армении Тов. Г. Гевондяном)// Коммунист. 1935. 26 сентября. С. 4; Д-р Р. А. Мадатян, Директор курорта Арзни. Десять лет // Коммунист. 1935. 10 октября. С. 4.*

В 1924 – 1935гг. на государственном уровне проводились доско-
нальные и систематические исследования курорта Джермук. Сюда
приезжали различные комиссии в составе крупных специалистов, в их
числе были профессора Левон Оганесян, Григор Медникян, Арташес
Мелик-Адамян. Впервые в истории Джермука над больными, лечущимися
минеральными водами, был установлен медицинский контроль и начались
клинико-экспериментальные и геологоразведывательные работы³.

5 октября 1932г. в Москве было созвано специальное совещание по
вопросам курортного строительства в Армении. А в начале октября 1933г.
с целью изучения курортов Армении в Ереван прибыли видные ку-
рортологи из Центрального государственного института курортологии в
Москве профессора В. А. Александров, Н. А. Коростылев, научные работ-
ники Е. Г. Дик и Т. Кладо, а также профессор Одесского бальнеологи-
ческого института С. С. Налбандов, которые вместе с армянскими спе-
циалистами подтвердили неопровержимые целебные свойства клима-
тических условий и минеральных вод Джермука и необходимость соз-
дания здесь здравницы⁴.

13 ноября 1933 г. в Секторе здравоохранения Госплана СССР сос-
тоялось совещание, посвященное вопросам развития курортного строи-
тельства Армении. В развернувшейся оживленной дискуссии участвовали
медицинские работники из Армении и представители научных и общест-
венных организаций Союза, которые подтвердили большое научное
значение исследований армянских ученых-курортологов⁵.

В первой половине августа 1934 г. в Зангезур выезжала научная
экспедиция Института курортологии и физиотерапии НКЗдрава Армении
во главе с директором доцентом Аршаком Акопяном, в задачи которой
входило детальное клиническое изучение минеральных источников "Са-
тани камурдж" ("Чёртов мост"), которые расположены в горной местности,
недалеко от знаменитого Татевского монастыря. Они представляют собой
углекисло-кальциево-щелочные горячие воды. Профессор А. А. Флорен-
ский, по заданию НКЗдрава ССРА изучавший химический состав источ-
ников, указывал, что подобных им нет в мире, повсюду вода в них хо-
лодная, а не горячая, как у источников "Сатани камурдж"⁶.

³ См.: Агаджанян Г. И. Курорт Джермук. Лечебные факторы и методы лечения. Ереван, 1966. С. 8.

⁴ См.: Хорурдаин Айастан (Советская Армения). 1933. 8 октября. С. 4; 12 октября. С. 4. (На арм. яз.). Подробнее см: Проф. А. Мелик-Адамян. Современное состояние и пути развития курортов и лечебных местностей Армении // Социалистическое хозяйство Армении. 1934. № 3 – 4. С. 17-28; Проф. А. Мелик-Адамян. Будущее бальнеологического курорта Джермук // Коммунист. 1938. 30 сентября. С. 3; Профессор Дик. О курорте Джермук // Коммунист. 1939. 11 октября. С. 3; Варданян З. Г. Джермук. Ереван, 1988. С. 10 – 12.

⁵ См.: Подробнее см.: Национальный архив Армении. Ф. 952. Оп. 1. Д. 77. Л. 1-3, Хо-
рурдаин Айастан. 1933. 15 ноября. С. 4.

⁶ См.: Коммунист. 1934. 8 августа. С. 4; Хорурдаин Айастан. 1934. 26 сентября. С. 4.

В своей статье он отмечал: "Татевский минеральный источник относится к редчайшему и, по-видимому, не имеющему аналогии в Европе типу теплых известково-углекислых нарзанов. Приближаясь по составу к известному источнику Rurmont в Германии, Татевские термы резко отличаются от последнего высокой температурой воды. Ценность источника увеличивается полным отсутствием запаха сероводорода, что делает воду природной в качестве столовой. Неприятный солоноватый привкус, свойственный в теплом виде, совершенно исчезает при остывании.

Нет сомнения, что суждение о целебности тех или иных минеральных источников не может основываться на грубых аналогиях в химическом составе. Целебные качества минеральных вод являются производными весьма сложного и тонкого комплекса свойств, не всегда поддающимися учету и всегда требующих клинической проверки. Обстоятельством, говорящим в пользу Татевского источника, является повышенная температура его воды, а также многолетний опыт местного населения, с успехом излечивающего здесь ревматизм и кожные заболевания"⁷.

В 1930-е гг., как и в предыдущее десятилетие, широко практиковались приезды в Армению видных представителей медицинской науки союзных республик и зарубежных стран. В частности, в середине 1931г. по приглашению НКЗдрава ССРА в Ереван прибыл крупнейший советский микробиолог и эпидемиолог (впоследствии почетный член АН СССР и академик АМН СССР) Николай Федорович Гамалея. По его инициативе при Санитарно-гигиеническом институте ССРА было основано отделение по изготовлению вакцин против заболеваний детрита и бешенства. До этого они заказывались в научно-исследовательских институтах Москвы и Ленинграда. Гамалея прочел также несколько лекций по различным вопросам бактериологии для медицинских работников⁸.

Сохранилось письмо Н. Ф. Гамалеи заведующему Вагаршапатским хранилищем древних рукописей – Матенадарана Сенекериму Тер-Акопяну следующего содержания: "По поводу дезинфекции и дезинфекции рукописей, о чем Вы меня спрашивали, могу сообщить следующее. Ввиду чрезвычайной ценности материала, должен быть применен для означенной цели только совершенно безвредный для пергамента и красок способ, а именно циан (синильная кислота). Так как этот газ очень ядовит, но может применяться лишь очень опытными людьми и согласно утвержденной Медицинским Советом инструкции. Я лично не могу взяться за эту работу, так как на днях уезжаю из Эривани. Но здесь остается очень знающий это дело ученый проф. Х. Д. Архипианц, которого я могу Вам рекомендовать. Обратиться к нему можно через проф. Массино в Вете-

⁷ *Флоренский А. А.* Татевский минеральный источник в Зангезуре // Труды Геологического института АН СССР. М.-Л., 1935. Том VI. С. 153-154.

⁸ См.: Хорурдаин Айастан. 1931. 23 октября. С. 4.

ринарном институте. Прошу принять уверения в моем искреннем уважении – Н. Ф. Гамалея”⁹.

С 10 по 13 ноября 1934г. по приглашению НКЗдрава ССРА в Ереване находилась группа учёных-медиков из Украины под руководством заместителя Наркома здравоохранения УССР, директора Радиорентгенологического института профессора Гургена Хармандарьяна. В состав группы входили заслуженные деятели науки УССР, профессора Харьковского медицинского института, терапевт и эндокринолог, организатор первой в СССР (1930г.) эндокринологической клиники Виктор Коган-Ясный, фармаколог и токсиколог Александр Черкес, микробиолог Марк Цехновицер, хирург Владимир Шамов, а также профессор из Грузии Тер-Нерсисян. Приезд в Армению учёных УССР – первая попытка тесного сближения медицинских республик, начало большого и важного дела. Они ознакомились с положением дел в области медицины в нашей республике, посетили ряд учреждений, обменялись опытом и оказывали необходимую помощь медикам Армении, выступали с научными докладами по актуальным проблемам. 11 ноября у заместителя Наркомздрава ССРА Христофора Пирумяна обсуждался “Братский договор взаимопомощи и соревнования” между народными комиссариатами Украины и Армении. В нём отмечалось, что украинский НКЗдрав обязался ежегодно принимать на переквалификацию двух врачей из Армении по любой специальности в Институт усовершенствования врачей и двух аспирантов из Армении за свой счёт, обеспечить Армению всеми требуемыми аппаратами и инструментами, а также фармакопрепаратами, выпускаемыми на Украине. “Украинские институты будут консультировать на курортах Армении, помогать Армении в организации Института усовершенствования врачей и ряда других пунктов, обеспечивающих улучшение постановки научной медицинской работы в Армении. Наркомздрав Армении со своей стороны обязуется.....ликвидировать совершенно оспу, снизить на 25 процентов количество прогулов из-за малярии, достроить и оборудовать тубинститут, организовать Институт микробиологии и гигиены взамен Санитарно-гигиенического института, оборудовать лабораторию по переливанию крови, достроить и оборудовать больницу острозаразных заболеваний, командировать в научные институты РСФСР и УССР 25 врачей для усовершенствования и специализации”¹⁰.

В середине мая 1936г. состоялась Закавказская декада ученых - медиков на Украине, которая была ответной на украинскую медицинскую декаду, состоявшуюся в Закавказье осенью 1934г. Делегации Грузии, Азербайджана и Армении прибыли в Харьков 15 мая. 16 мая начались пленарные и секционные заседания, на которых медики выступали с

⁹ Институт древних рукописей им. М. Маштоца – Матенадаран. Архив Сенекерима Тер-Акопяна. Оп. 40. Папка 76. Док. 104.

¹⁰ Подробнее см.: Коммунист. 1934. 10, 11, 12, 14 ноября.

сообщениями вокруг своих научных работ и достижений. Армянской делегацией были представлены доклады наркомздрава Г. А. Гевондяна, профессоров А. А. Мелик-Адамяна, Л. А. Оганесяна, В. А. Фанарджяна, Н. Г. Осипяна, доцента Е. В. Калантарян, доктора И. В. Асатурова¹¹.

С 11 по 17 октября 1934г. в Ереване проходил VI Кавказский съезд физиологов, фармакологов и биохимиков. Участниками съезда было сделано 182 доклада, из которых по вопросам физиологии – 112 докладов, по фармакологии – 33, по биохимии – 37. Из Армении поступило 22 доклада, Грузии – 13, Азербайджана – 9, Северного Кавказа – 10 и других республик Союза – 70¹².

С 9 по 14 сентября 1935г. в Тбилиси состоялся II съезд хирургов, в работе которого участвовали 486 человек (323 делегата и 163 гостя). Из Армении делегатами съезда был 21 человек, сделаны 6 докладов: М. А. Карапетяном, Р. О. Еоляном, Г. А. Азаряном, А. С. Кечеком, В. И. Саруханяном, А. С. Саакяном и З. Г. Мовсисяном¹³.

14 сентября 1935г. из Тифлиса в Ереван в сопровождении профессора Амбарцума Кечека прибыл известный советский хирург, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Днепропетровского медицинского института Яков Осипович Гальперн. В течение многих лет он был редактором журнала "Новый хирургический архив", заместителем председателя Всесоюзного общества хирургов, почётным членом хирургических обществ Москвы, Ленинграда, Харькова и ряда других городов. Целью приезда являлось ознакомление с деятельностью медицинских учреждений и постановкой дела здравоохранения в Армении. Он побывал в Кировакане, Дилижане, в домах отдыха Севана и Цахкадзора, курорте Арзни, Вагаршапате. В Ереване Гальперн особо интересовался работами ряда медицинских научно-исследовательских институтов, кафедр хирургии, акушерства и гинекологии медицинского института. 16 сентября в зале Ереванского мединститута он выступил с докладом на тему "Как снизить смертность при полостных операциях в послеоперационный период"¹⁴.

В конце декабря 1935г. в Харьков отправились профессора Варфоломей Фанарджян и Арташес Мелик-Адамян для участия на торжественном заседании, посвященном 125-летию юбилею одного из старейших институтов СССР – Харьковского медицинского института¹⁵.

¹¹ Подробнее см.: Проф. Л. А. Оганесян. История медицины в Армении с древнейших времён до наших дней. Часть пятая. Ереван, 1947. С. 522 – 525.

¹² Подробнее см.: Хорурдаин Айастан. 1934. 12, 14 – 18, 20 октября; Коммунист. 1934. 16 октября; Материалы VI Кавказского съезда физиологов, фармакологов и биохимиков. Ереван, 1934; Проф. Л. А. Оганесян. Указ. соч. С. 515 – 517.

¹³ См.: Геворкян И. Х. Хирургия в Советской Армении. Ереван, 1973. С. 75.

¹⁴ См.: Хорурдаин Айастан. 1935. 26 декабря. С. 4.

¹⁵ См.: Хорурдаин Айастан. 1935. 26 декабря. С. 4.

С 20 по 26 января 1936г. в Баку состоялся III Закавказский съезд по борьбе с малярией и другими тропическими заболеваниями, в работах которого приняли участие 440 делегатов, среди них 39 профессоров. Присутствовали также учёные из РСФСР, Украины, Средней Азии. На заседаниях съезда было заслушано 180 докладов, среди них 31 из Армении¹⁶.

Важным событием в области медицинской науки в Армении явился состоявшийся с 7 по 13 сентября 1936г. в Ереване II Закавказский съезд акушеров-гинекологов. На съезде из Грузии, Азербайджана, Армении участвовал 161 делегат, а в качестве гостей из РСФСР и Украины прибыло 49 врачей. Среди них были профессора Г. Г. Гамбарашвили, П. Шушания, И. Е. Тиканадзе, Б. К. Гогоберидзе (Грузия), Ф. Н. Ильин (Баку), Михайлов, Котельников и Сердюков (Москва), Д. А. Глебов, Р. Г. Лурье и К. К. Скробанский (Ленинград), С. П. Виноградова (Киев), Я. В. Попандопуло и Борис Козинский (Харьков) и др. Председателем деловых заседаний съезда был избран заслуженный деятель науки Григор Арешян (Армения)¹⁷.

В статье "Достижения, которыми можно гордиться" заслуженный деятель науки, профессор Константин Скробанский, подводя некоторые итоги съезда, отметил: "Из целого ряда индивидуальных докладов мы могли убедиться, что едва ли в нашей специальности можно найти вопрос, как теоретического, так и практического характера, который не вызывал бы интереса и серьезно не разрабатывался бы в Закавказье. Всё это свидетельствует о том, что в области нашей специальности в Закавказье имеются достижения, поражающие своими размерами. Дело здесь идет уже не об отдельных пионерах нашей специальности, а о целых серьезных и обширных акушерских школах с такими виднейшими представителями, как профессора Г. Г. Гамбарашвили, И. Е. Тиканадзе, Б. К. Гогоберидзе (Грузия), Ф. Н. Ильин (Азербайджан) и Г. Я. Арешев (Армения)"¹⁸.

На состоявшемся в первой половине октября 1937г. в Тбилиси VI Всесоюзном съезде физиологов, биохимиков и фармакологов приняли участие и выступили с докладами профессора Ереванского зоотехническо-ветеринарного института И. Р. Бахромеев и С. А. Щербаков, из Ереванского медицинского института – зав. кафедрой физиологии Г. П. Мушегян, зав. кафедрой фармакологии С. А. Мирзоян, ассистенты кафедры биохимии Г. Х. Бунятян и В. Г. Мхитарян¹⁹.

¹⁶ См.: Хорурдаин Айастан. 1936. 24, 27, 29 января; Труды III-го Закавказского съезда по борьбе с малярией и другими тропическими заболеваниями. Гор. Баку. 20 – 26 января 1936г. Тбилиси, 1939.

¹⁷ Подробно см.: Хорурдаин Айастан. 1936. 8 – 11, 14 сентября; Коммунист. 1936. 8 – 11, 14 сентября.

¹⁸ Коммунист. 1936. 14 сентября. С. 3.

¹⁹ См.: Хорурдаин Айастан. 1937. 10 октября. С. 4.

В начале августа 1937 г. в Ереван прибыла туристическая группа научных работников и педагогов из Нью-Йорка, Бостона и Чикаго. Они подробно ознакомились с городским строительством, промышленными предприятиями, с работами культурных и научных учреждений. В частности, профессора неврологии Чикагского медицинского института Хансена в Физиотерапевтическом институте особо интересовало воздействие тропических заболеваний на нервную систему человека²⁰.

Таким образом, в рассматриваемый нами период научные связи медицинских учреждений и отдельных учёных Армении интенсивно развивались и углублялись, наполнялись новым содержанием. Был заложен надёжный фундамент для дальнейшего бурного развития медицинской науки в нашей республике.

*Степан Гарибджанян,
кандидат исторических наук*

²⁰ См.: Хорурдаин Айастан. 1937. 2 августа. С. 4.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

- Բարխուդարյան Ա. Լ.*
Քիմիոթերապիայով պայմանավորված կարդիոտոքսիկության ախտորոշումը և դեղորայքային կանխարգելումը քաղցկեղով հիվանդների մոտ 3

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

- Սարգսյան Ս.Հ., Դանիելյան Մ. Հ., Չավուշյան Վ.Ա., Մինասյան Ս.Մ.*
Միայնակ խրձի կորիզի նեյրոնների ակտիվությունը ենթատեսաթմբի կորիզների բարձրահաճախ գրգռման ժամանակ միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայի և թրթռային ազդեցության համակցման պայմաններում 16
- Կարապետյան Զ.Վ.*
Սև նյութի նեյրոններում դրդող և արգելակող սինապսային գործընթացների հարաբերությունը առնետների մոտ դժգույն գնդի խթանման պայմաններում 32
- Գրիգորյան Տ.Ս., Պապյան Ա.Վ., Բալասանյան Մ.Գ.*
Իշեմիկ մորֆոլոգիական ախտահարումների բարելավումը առնետների մոտ ցիտիկովինի ազդեցությամբ 40

Կլինիկական բժշկություն

- Նազարեթյան Է.Ե., Բեգլարյան Ն.Բ.*
Մակերիկամների և աղեստամոքսային համակարգի ֆունկցիոնալ խանգարումների փոխադրեցությունը 46
- Լորիկյան Ա.Գ.*
Հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-մակերիկամ առանցքի կենսաբանական մարկերները առաջին պսիխոտիկ էպիզոդի սթրես-պատասխանի ինդիկատորների դերում 58
- Մխոյան Ա.Ա., Հարությունյան Լ.Ա., Հովհաննիսյան Ա.Հ., Գյուլազյան Ն.Մ., Ասոյան Ա.Վ.*
Գուլիտի և հեմոկոլիտի համախտանիշով ընթացող սուր աղիքային միքսո վարակների պատճառագիտական կառուցվածքը և կլինիկալաբորատոր բնութագիրը 72
- Վանյան Ն.Ա., Բաղդասարյան Վ.Ս., Պողոսյան Գ.Պ., Գևորգյան Մ.Բ.*
Էնդոսկոպիկ ախտորոշումը՝ աղեստամոքսային համակարգի վերին հատվածի փականային մեխանիզմների խանգարման ժամանակ երեխաների մոտ 81
- Մկրտչյան Մ.Ա., Կոզան Վ.Յու., Բարխուդարյան Մ.Ս., Հովհաննիսյան Ռ.Ն., Մուրադյան Գ.Պ., Մարգարյան Ա.Գ., Սարգսյան Գ.Թ., Գևորգյան Ա.Գ.*
Զանգեզուրի պղնձամոլիբդենային կոմբինատի բանվորների փաստացի սննդում միկրոսնդանյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները 87
- Վարդանյան Զ.Գ., Մկրտչյան Ս.Հ., Ավետիսյան Վ.Ա.*
Երեանի կանաչապատման գնահատականի վերաբերյալ բնակչության սոցիոլոգիական հարցման տվյալների հետազոտում 97
- Բաբայան Գ.Ռ., Սահակյան Մ.Ռ., Հովհաննիսյան Հ.Ա., Մկրտչյան Մ.Ա.*
Մաշկավեներաբանական ծառայության զարգացման փուլերը Հայաս-

տախտակ (1921-2017թթ.)	105
<i>Ղարիբջանյան Ս.Գ.</i> Հայաստանի գիտական կապերը բժշկության ոլորտում (1930-ականներ)	114

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Бархударян А.Л.</i> Диагностика и фармакологическая профилактика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком	3
---	---

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Саркисян С.Г., Даниелян М.А., Чавушян В.А., Минасян С.М.</i> Активность нейронов ядра солитарного тракта при высокочастотной стимуляции гипоталамических ядер в условиях унилатеральной лабиринтэктомии, сочетанной с вибрационным воздействием	16
<i>Карапетян К.В.</i> Соотношение возбудительных и депрессорных синаптических процессов в нейронах черной субстанции в ответ на стимуляцию бледного шара у крыс	32
<i>Григорян Т.С., Папаян А.В., Баласанян М.Г.</i> Улучшение ишемических морфологических повреждений под влиянием цитиколина у крыс	40

Клиническая медицина

<i>Назаретян Э.Е., Бегларян Н.Б.</i> Взаимосвязь функциональных расстройств надпочечников и пищеварительного тракта	46
<i>Лорикян А.Г.</i> Биологические маркеры гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в роли индикаторов стресс-ответа при первом психотическом эпизоде	58
<i>Мхоян А.А., Арутюнян Л.А., Оганесян А.У., Гюлазян Н.М., Асоян А.В.</i> Этиологическая структура и клиничко-лабораторная характеристика острых кишечных микст-инфекций, протекающих с синдромом колита и гемоколита	72
<i>Ванян Н.А., Багдасарян В.С., Погосян К.П., Геворгян М.И.</i> Эндоскопическая диагностика патологических состояний, связанных с расстройством функций сфинктеров верхних отделов ЖКТ у детей	81
<i>Мкртчян М.А., Коган В.Ю., Бархударян М.С., Оганесян Р.Д., Мурадян Г.П., Маргарян А.Г., Саргсян Г.Т., Геворгян А.Г.</i> Результаты изучения содержания микронутриентов в фактическом питании рабочих Зангезурского медно-молибденового комбината	87
<i>Вардадян К.К., Мкртчян С.Г., Аветисян В.А.</i> Изучение данных социологического опроса населения по оценке озеленения города Еревана	97
<i>Бабаян К.Р., Саакян М.Р., Оганнисян О.А., Мкртчян С.А.</i> Этапы развития дерматовенерологической службы в Армении (1921–2017)...	105
<i>Гарибджанян С.Г.</i> Научные связи Армении в области медицины (1930-е годы)	114

CONTENTS

Reviews

- Barkhudaryan A.L.*
The diagnosis and pharmacological prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with cancer 3

Experimental and Preventive Medicine

- Sarkisyan S.H., Danielyan M.H., Chavushyan V.A., Minasyan S.M.*
Activity of the neurons of solitary tract nucleus at stimulation of hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei in conditions of unilateral labyrinthectomy combined with vibration exposure 16
- K.V. Karapetyan*
The correlation of excitatory and depressor synaptic processes in substantia nigra neurons in globus pallidus stimulation in rats 32
- Grigoryan T.S., Papyan A.V., Balasanyan M.G.*
Ischemic morphological damage improvement by citicoline in rat brain 40

Clinical Medicine

- Nazaretyan E.Ye., Beglaryan N.B.*
Interaction between adrenal and gastrointestinal functional disturbances 46
- Lorikyan A.G.*
Biological markers of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the role of indicators of stress-response in the first psychotic episode 58
- Mkhoyan A.A., Harutyunyan L.A., Hovhannisyan A.H., Gyulazyan N.M., Asoyan A.V.*
Etiological structure and clinical-laboratory characteristics of acute mixed intestinal infections accompanied by colitis and hemorrhagic colitis syndrome 72
- Vanyan N.A., Baghdasaryan V.S., Poghosyan K.P., Gevorgyan M.I.*
The endoscopic diagnosis of disorders of valve mechanisms in pyloroduodenal pathology in infants 81
- Mkrtchyan M.A., Kogan V.Y., Barkhudaryan M.S., Hovhannesyan R.D., Muradyan G.P., Margaryan A.G., Sargsyan G.T., Gevorgyan A.G.*
Outcomes of the research on micronutrients in workers' everyday meal in Zangezur Copper Molybdenum Combine 87
- Vardanyan K.K., Mkrtchyan S.H., Avetisyan V.A.*
Study of the population sociological survey results on Yerevan greenery evaluation 97
- Babayan K.R., Sahakyan M.R., Hovhannisyan H.A., Mkrtchyan S.A.*
Stages of development of dermatovenerologic service in Armenia (1921-2017) 105
- Gharibjanyan S.G.*
Scientific relations of Armenia in the field of medicine (1930ies period) 114

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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