

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

Т. LX, № 4

ЕРЕВАН, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN
2020

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**

т. LX, № 4



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН•ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN
2020

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

Գլխավոր խմբագիր՝ Ս.Կ. Շուքուրյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ՝ Գ.Ա. Գևորգյան
Պատասխանատու քարտուղար՝ Բ.Գ. Ապկարյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Ադամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան,
Յու.Ս. Ալեքսանյան, Մ.Բ. Գալստյան, Հ.Ս. Գրիբովսկի
(ՌԴ/Ղազախստան), Գ.Ն. Թամանյան, Վ.Պ. Հակոբյան,
Հ.Ս. Ղազարյան (Նորվեգիա), Լ.Ս. Մկրտչյան, Ա.Ա. Մուրադյան, Մ.Զ. Նարիմանյան,
Հ.Վ. Սարուխանյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան,

Խմբագրական խորհուրդ՝ Վ.Պ. Այվազյան, Ե. Գարաբեդյան (Ֆրանսիա),
Դ.Ն. Խուդավերդյան, Ն.Ս. Հովհաննիսյան, Ռ.Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան),
Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ), Մ.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Շ.Ա. Կարդանյան,
Գ.Ա. Տավարկիլադե (Ռուսաստան), Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

Главный редактор А.К.Шукурян
Заместитель главного редактора Г. А. Геворкян
Ответственный секретарь И.Г. Апкарян

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян, А.В. Азнаурян,
В.П. Акопян, Ю.Т.Алексанян, А.М. Галстян, А.М.Гржибовский (Россия/Казахстан),
А.М.Казарян (Норвегия), Л.М. Мкртчян, А.А. Мурадян,
М.З. Нариманян, О.В. Саруханян, Г.Н.Тамамян, З.А. Тер-Аветикян,

Редакционный совет: В.П. Айвазян, Ш.А. Варданын, Е.Гарабедян (Франция),
Р.С. Мирзоян (Россия), Н.М. Оганесян, Р.Г. Оганов (Россия), С.Б. Середенин (Россия),
Г.А. Таварткиладзе (Россия), Д.Н. Худавердян, А.Чобанян (США)

Editor-in-Chief A.K.Shukuryan
Assistant Editor G. A. Kevorkian
Secretary-in-Chief I.G.Apkaryan

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajyanov, Yu.T. Aleksanyan,
A.V. Aznauryan, H.M. Galstyan, A.M.Grjibovski (Russia/Kazakhstan), V.P. Hakopian,
A.M.Kazaryan (Norway), L.M. Mkrtchian, A.A. Muradyan,
M.Z. Narimanyan, H.V. Sarukhanian, G.N.Tamamyanyan, Z. A. Ter-Avetikyan

Editorial Council: V.P. Ayvazyan, A. Chobanyan (USA),
E.Garabedian (France), N.M. Hovhannisyan, D.N. Khudaverdyan, R.S. Mirzoyan (Russia),
R.G. Oganov (Russia), S.B. Seredenin (Russia), G.A. Tavartkiladze (Russia), Sh.A.Vardanyan

© Издательство “Титутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2020 г.

УДК 612.82/83:591.821.7:612.814:612.821.7

Эволюционная физиология и проблемы сомнологии

**Г. А. Оганесян¹, Е. А. Аристакесян¹, С. И. Ватаев¹,
С.А. Азнаурян², М. Р. Татоян²,
В. С. Сааков¹, Ю. В. Свиряев¹**

*¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской Академии наук, Санкт-Петербург, Россия,*

*²Ереванский государственный медицинский
университет им. Мхитара Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2
Эл. почта: son-vat@yandex.ru*

Ключевые слова: эволюционная сомнология, фило- и онтогенез сна, патология сна, телэнцефальные и диэнцефальные отделы ЦНС, ГАМК, дофамин, вазопрессин, окситоцин

В последние годы отмечается особо выраженное нарастание числа публикаций аналитического характера по вопросам эволюционной биохимии и физиологии, что само по себе отрадно. Но вызывает беспокойство крайне незначительное число публикаций эволюционной направленности, имеющих синтетический характер [45,51,64,65,67]. Может быть такая динамика в количестве аналитических и синтетических публикаций имеет основания? По-видимому, довольно сложно извлекать выводы эволюционного характера из обилия фактов и фактиков аналитического характера. Невольно встает вопрос об актуальности исследований в области эволюционной физиологии на фоне возрастающего интереса к проблемам эволюции как биологической, так и социальной [39,48,84,87-90]. Ведь на протяжении тысячелетий особых изменений в животном, да и в растительном мире не наблюдается. Имели место гибель отдельных видов, их исчезновение. А вот изменений от одноклеточных к многоклеточным организмам проследить не удаётся, хотя научная мысль и возможности генной инженерии продвинулись так далеко, что стало возможным создавать и новые клетки и новые цельные организмы. Потому встает вопрос: истинно ли дарвиновское учение и объясняет ли оно наличие такого огромного многообразия животного и растительного мира, если формирования новых видов как будто не прослеживается. Вместе с тем, новые аргументы в пользу истинности эволюционного учения Дарвина

были получены наукой при изучении законов развития органического мира [54]. Начало этому направлению науки положили работы основателя «органической школы» в социологии Г. Спенсера [37], касающиеся развития человеческого социума. С его точки зрения, общество — это эволюционирующий организм, подобный живому организму, рассматриваемому биологической наукой. Перспективным направлением стало также изучение физиологами и клиницистами истории развития отдельных функций организма человека и животных. В начале 70-х годов XIX века выдающийся английский невролог Джон Хьюлингс Джексон на основе исследований больных эпилепсией и изучения центральных механизмов двигательных расстройств пришел к выводу о том, что исторически рано возникающие анатомо-физиологические уровни регуляции функций в ЦНС в процессе эволюции мозга не исчезают, а оказываются завуалированными и подчиненными филогенетически более молодыми нервными центрами [15-17]. При поражении этих молодых центров может возникать распад («диссолюция») эволюционно сложившейся иерархии уровней регуляции и возврат к «древним» формам функционирования. Джексон полагал, что ряд заболеваний нервной системы можно рассматривать как возврат её функций к формам, характерным для предшествующих ступеней эволюции. Таким образом, работы Джексона положили начало эволюционному подходу к анализу работы функциональных систем организма в норме и при патологии.

Намного позже, в 1974 году, А. В. Войно-Ясенецкий высказал мысль, что такого рода временная, функциональная диссолюция может происходить не только при различных психоневрологических заболеваниях, но и в норме при переходе от бодрствования ко сну [52]. Изучение механизмов перехода от бодрствования ко сну может дать возможность понимания патогенетических факторов тех или иных нарушений в деятельности ЦНС.

Основоположник отечественной эволюционной сомнологии И. Г. Карманова выделила три этапа развития цикла бодрствование – сон (ЦБС) в подтипе позвоночных: *первичный сон рыб и амфибий, промежуточный сон рептилий и медленноволновой сон птиц и млекопитающих* [58,59].

Остановимся на анализе цикла бодрствование – сон млекопитающих. Наличие у птиц и млекопитающих двух фаз сна – медленноволновой (МФС) и быстроволновой (БФС), или парадоксальной, — вызывает вопрос: какая из них является эволюционно более древней. Долгое время большинство сомнологов придерживалось взглядов М. Jouvett о том, что парадоксальный (или ромбэнцефалический) сон является более «древней» фазой сна, поскольку механизмы его регуляции располагаются преимущественно в эволюционно древних стволовых системах головного мозга [18,19]. Появление МФС (или телэнцефалического сна) рассматривалось как эволюционно молодое функ-

циональное состояние, связанное с телэнцефалом, относительно новым морфофункциональным образованием у птиц и млекопитающих [6,9,10]. А поскольку у рептилий, амфибий и рыб телэнцефалон недостаточно развит, то сон у этих животных представлен, вероятно, только быстроволновой фазой. В пользу таких представлений свидетельствовали данные о том, что у незрелорождающихся млекопитающих в периоде раннего постнатального развития продолжительность БФС наибольшая [13,20,41]. Кроме того, чем более незрелым при рождении является млекопитающее, тем эта фаза сна продолжительнее. Медленноволновой сон появляется в онтогенезе млекопитающих позднее, причем у зрелорождающихся доля МФС намного больше по сравнению с незрелорождающимися [41-43]. В пользу более раннего происхождения БФС может свидетельствовать то, что в периоды сна температура тела и мозга понижается, а в течение БФС организм теплокровного животного ведет себя подобно организму холоднокровного, т.е. отслеживает температуру окружающей среды [1]. По нашим данным, в процессе онтогенеза спокойный и активный сон незрелорождающихся млекопитающих формируется из недифференцированного состояния и этапы его формирования повторяют этапы формирования цикла бодрствование – сон в филогенезе позвоночных [41-43]. При этом температурные паттерны, сопровождающие отдельные фазы сна, у них проявляются намного раньше электроэнцефалографических.

Однако существует и противоположная точка зрения о том, что МФС является эволюционно более древним приобретением позвоночных [1,2]. В поддержку этой гипотезы приводятся следующие аргументы. В цикле бодрствование – сон млекопитающих медленноволновой сон всегда предшествует быстроволновому [1,2,23,29,35]. У птиц быстроволновой сон плохо организован во времени: он дробный и очень кратковременный [32,58]; у ехидны, одного из представителей монотермных яйцекладущих млекопитающих, быстроволновой сон отсутствует [1,2,36]. Для морских животных характерен однополушарный медленноволновой сон и бодрствование, тогда как быстроволновой сон отсутствует [25,63]. Сон рептилий и медленноволновой сон млекопитающих можно вызвать и заблокировать одними и теми же фармакологическими веществами [14]. По мнению ряда авторов [29,36,43], отсутствие быстроволнового сна у рептилий и ехидны связано с низким уровнем метаболизма. Только интенсификация обмена веществ и появление теплокровности способствуют развитию истинной БФС. У высших млекопитающих, и в особенности у человека, быстроволновой сон приобретает более прогрессивную мнестическую функцию, связанную с психической деятельностью мозга, процессами обучения и памяти [14,21].

Как считают некоторые исследователи, вероятнее всего, становление этих двух фаз сна млекопитающих шло в процессе эволюции

параллельно [22,29,59]. Об этом свидетельствуют данные о существовании на фоне сна рыб, амфибий и рептилий вегетативных и электроэнцефалографических паттернов «активации», которые так же, как у теплокровных, регулируют глубину сна [41,42,58-60].

Одной из самых последних точек зрения на формирование сна является точка зрения М.Jouvet о том, что эволюцию сна необходимо рассматривать в неразрывной связи с эволюцией бодрствования [18]. Он считал, что в связи с увеличением и расширением границ бодрствования и механизмов его обеспечения организм для регуляции сна также начинает использовать более сложные механизмы регуляции, благодаря чему сон усложняется по своей структуре и проявлениям. Некоторые авторы даже предположили, что медленноволновой сон теплокровных имеет своим эволюционным предшественником вовсе не сон, а, наоборот, пассивное бодрствование холоднокровных [5,34].

Сопоставляя данные о временной организации сна у разных видов млекопитающих, было показано, что общее время сна, в частности медленноволнового, абсолютно не коррелирует с продолжительностью жизни животного, однако тесно связано с интенсивностью обмена веществ, весом тела животного и размерами его мозга [23,26,70]. Некоторые исследователи отметили существенное влияние экологических факторов среды на продолжительность сна и его временную организацию [1, 26, 40]. Так, например, было обнаружено, что продолжительность БФС напрямую зависит от фактора защищенности животного: у копытных эта фаза сна чрезвычайно короткая, тогда как у хищников, у одомашненных животных, у млекопитающих, живущих в норах, эта фаза сна представлена в значительно большей степени.

Эволюция цикла бодрствование – сон в подтипе позвоночных (еще раз подчеркнем, что мы не рассматриваем здесь цикл активность – покой низших позвоночных и беспозвоночных), на наш взгляд, неразрывно связана с эволюцией ЦНС и пятью критическими этапами развития мозга, выделенными в 1970 году А. И. Карамяном: I – спинномозговой, характерный для бесчерепных; II – мезэнцефало-бульбарный, характерный для круглоротых; III – мозжечково-среднемозговой, характерный для рыб; IV – диэнцефало-телэнцефальный, характерный для амфибий и рептилий; V – неокортикальный, характерный для млекопитающих [56].

С точки зрения динамики физиологических процессов в цикле бодрствование – сон интерес представляют уровни построения движений и уровни взаимодействия афферентных и эфферентных систем в ЦНС, предложенные Н. А. Бернштейном [46]. Автор выделяет также пять уровней: I – руброспинальный палеокинетический, который обеспечивает тонус всей скелетной мускулатуры и поддержание равновесия; II – таламо-паллидарный, обеспечивающий стереотипные, часто повторяющиеся синергии; III – пирамидально-стриальный, обеспечивающий выполнение

движений в пространстве путём синтеза сенсорной импульсации; IV – теменно-премоторный, для осуществления тонких двигательных актов осмысленных движений; V – высший кортикальный, для осуществления таких высших символических действий, как речь, письмо. Выделение уровней построения движений отчётливо коррелирует со всеми нам известными этапами засыпания. Стволовой, таламический и телэнцефальный уровни взаимодействия афферентной и эфферентной систем выделял также Б. Ф. Толкунов [86]. Фундаментальная активность этих систем изменяется в процессе перехода от бодрствования ко сну.

Корреляцию функциональных состояний организма с уровнями интеграции ЦНС отмечал известный невропатолог и сомнолог А. М. Вейн, выделяя телэнцефальный, диэнцефальный и бульбарный уровни интеграции [50]. Он считал, что в бодрствовании активность телэнцефального отдела ЦНС доминирует над активностью диэнцефального и бульбарного уровней. В медленноволновом сне доминирует активность диэнцефального отдела. В быстроволновом же сне активность бульбарного отдела ЦНС доминирует над активностью ди- и телэнцефального отделов.



Рис. 1. Суточная представленность основных функциональных состояний человека (по Вейну А.М. и др., 2003) в цикле бодрствование – сон и схема эволюционно сложившихся уровней интеграции центральной нервной системы. Обозначения: МФС – медленноволновая фаза сна; БФС – быстроволновая фаза сна; римскими цифрами обозначены стадии МФС

Рассматривая суточную представленность бодрствования, фаз и стадий сна, мы условно выделили схему «двух воронок»: морфометрической и функциональной (рис.1). Обычно на бодрствование приходится 70% времени суток и это состояние поддерживается активностью десятков миллиардов клеточных элементов мозга [47]. Первая стадия МФС – стадия дремоты, на долю которой приходится 4% времени суток, поддерживается активностью десятков миллионов клеточных единиц подкорковых базальных ядер. Стадия глубокой МФС (19% времени суток) поддерживается активностью сотен тысяч элементов межучного мозга. Состояние же

БФС, на долю которого приходится 7% времени суток, поддерживается активностью десятков тысяч элементов ствола мозга. Мы понимаем, что предложенная схема весьма условна, так как все выделенные морфометрические уровни в ЦБС постоянно и тесно взаимодействуют друг с другом.

Изучение роли телэнцефального и диэнцефального уровней интеграции в осуществлении переходов из одного состояния организма животных в другое выявило важную роль неостриатума и дофаминергической системы в регуляции ЦБС. Об активном участии неостриатума в организации цикла свидетельствуют двусторонние связи этой структуры с проекционными и ассоциативными полями коры больших полушарий, ядрами таламуса, амигдаллярным комплексом, ядрами гипоталамуса, т.е. структурами, играющими ведущую роль в регуляции сенсорных, двигательных, вегетативных, когнитивных, эмоциогенных функций организма человека и животных. Данные о корреляции созревания в постнатальном периоде неокортекса и неостриатума с формированием МФС позволяли предположить, что неостриатум также участвует в организации, регуляции именно данной фазы сна [6, 38,70].

Корковая импульсация может поступать в стриатум как прямым, так и непрямым (через кортико-таламо-стриарные связи) путями. Важную роль в процессе активации стриатных нейронов выполняет глутамат. Другими активирующими глутаматергическими структурами для стриатума являются центромедианное и парафасцикулярное ядра таламуса. Первое проецируется на нейроны скорлупы, связанные с сенсомоторными зонами коры, а второе – на нейроны хвостатого ядра, связанные с ассоциативными и лимбическими зонами коры. В целом стриатум получает афферентные воздействия посредством глутамат-, ацетилхолин-, дофаминергических и других медиаторных систем, тогда как внутристриатная сигнализация передается преимущественно за счёт тормозной ГАМКергической системы [78,86].

Из диэнцефальных структур в центре внимания наших исследований [73] были крупноклеточные нейросекреторные паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса, которые, как уже отмечалось, теснейшим образом связаны с дофаминергической системой, в целом, и стриатумом, в частности. Нейросекреторные клетки этих ядер у млекопитающих синтезируют нонапептидергические нейрогормоны вазопрессин и окситоцин, которые выводятся из терминалей аксонов либо в портовые капилляры срединного возвышения и участвуют в контроле функций аденогипофиза, либо в заднюю долю гипофиза в капилляры общего кровотока и непосредственно воздействуют на специфические рецепторы в органах-мишенях, осуществляя таким образом нейрогормональный контроль водно-солевого гомеостаза и кровяного давления [3,33,80]. Показано, что 15 – 20 % клеток коэкспрессируют оба пептида и коли-

чество клеток каждой из этих ергичностей может меняться при функциональных нагрузках [3].

У *Anamnia* выявлена только одна нонапептидергическая структура – преоптическое ядро, располагающееся вдоль стенки 3-го желудочка мозга. Паравентрикулярное и супраоптическое ядра формируются только у *Amniota* [80]. В литературе существует мнение о том, что появление супраоптического ядра у *Amniota* связано с необходимостью усиления контроля водно-солевого гомеостаза [30]. Кроме нейрогемальных отделов коллатерали аксонов нейросекреторных клеток образуют и многочисленные экстрагипоталамические связи в самом мозгу, где вазопрессин и окситоцин выступают в роли нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. В настоящее время показана также возможность выведения этих нейромодуляторов из дендритов [3,53]. В эволюционном ряду позвоночных наблюдается «нейронизация» нейросекреторных клеток, т.е. увеличение количества дендритов и коллатералей аксона. С одной стороны, это обуславливает усиление интегративных воздействий различных центров мозга, участвующих в регуляции их функциональной активности, а с другой – увеличение экстрагипоталамических влияний вазопрессина и окситоцина, в том числе и на сомногенные структуры мозга. В процессе эволюции в каждом из этих ядер увеличивается количество «вставочных» нейронов, которые участвуют в контроле как интегративных взаимодействий, так и активности «основных» нейросекреторных клеток [3,80].

Известно, что в эволюционном ряду позвоночных в регуляции функциональной активности вазопрессин- и окситоцинергических нейросекреторных клеток усиливаются влияния как глутамат-, так и дофаминергической систем мозга [7,8,53], в частности, наблюдается усиление двусторонних интегративных взаимосвязей между дофаминергическими зонами переднего и промежуточного мозга.

Электрофизиологические исследования телэнцефало-диэнцефального взаимодействия в цикле бодрствование – сон у крыс выявили особо выраженное возрастание в МФС корреляционных отношений хвостатого ядра с латеральной преоптической областью гипоталамуса и с медиальным центральным ядром таламуса [60]. В БФС эти корреляционные отношения снижались и становились даже ниже показателей корреляции в бодрствовании. С целью выяснения некоторых механизмов диэнцефало-телэнцефальных отношений нами на крысах линии Вистар было проведено изучение влияния чрезликворной электростимуляции мозга на электрическую активность различных отделов мозга в цикле бодрствование – сон [49]. При чрезликворной электростимуляции, за счёт электрического поля, создающегося вокруг объемного проводника (ликвора), происходит активация нейрональных элементов околожелудочковых областей мозга, включая структуры ретикулярной формации [11,24,49,55]. Было установлено, что в состояниях бодрствования и медленноволнового сна чрезлик-

ворные электростимуляции вызвали достоверное возрастание представленности волн тета-диапазона в электрограммах корковых областей, гиппокампа и медиодорсального таламуса, что, согласно литературным данным [35,75], указывает на включение восходящей ретикуло-гипоталамо-септогиппокампальной активирующей системы мозга, которая осуществляет тоническое возбуждение коры и гиппокампа. При исследовании изменений цикла бодрствование – сон крыс после многократных (15–20 в течение 1 ч) чрезликворных электростимуляций было выявлено, что в первые 3 ч после такого рода воздействия наблюдается снижение числа перерывов сна животных кратковременными эпизодами бодрствования [49]. В силу этого имеет место существенное (до 70 %) увеличение числа и суммарной продолжительности полных циклов сна, включающих МФС и БФС и сокращение количества неполных циклов, в которых представлена только МФС. С учётом вышеотмеченной активации ретикулогипоталамической системы на фоне чрезликворных электростимуляций, такого рода благоприятное влияние на функционирование сомногенных систем мозга, проявлявшееся в форме улучшения качества сна животных, возможно, обусловлено включением ретикулогипоталамических механизмов гомеостатической регуляции вегетативных функций.

Изучение телэнцефало-диэнцефального взаимодействия во время сна было проведено также иммуногистохимическими методами. Так, исследование динамики иммунореактивности рецепторов ГАМК в стриатуме, проведенное недавно в нашей лаборатории [69,72], показало, что на фоне депривации (лишения) сна имеет место уменьшение оптической плотности А- и В-рецепторов ГАМК, тогда как на фоне постдепривационного сна происходит увеличение уровня А- и ещё большее уменьшение уровня В-рецепторов ГАМК (рис. 2).

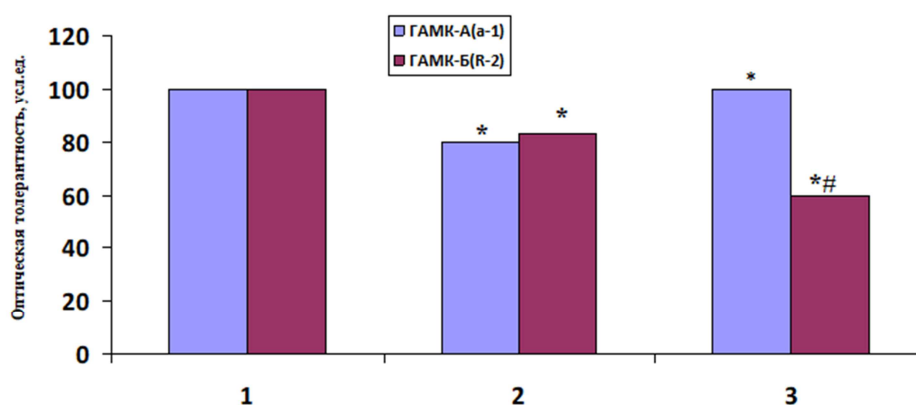


Рис. 2. Анализ (вестерн-блоттинг) иммунореактивности α-1 и R2 субъединиц А- и В-рецепторов ГАМК в стриатуме крысы: 1 – в контроле, 2 – после 6 ч депривации сна, 3 – на фоне 2 ч постдепривационного сна.

Достоверное отличие ($p < 0.05$): * от 1, # от 2

ОТДЕЛ МОЗГА		ТИПЫ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ	РЕЦЕПТОРЫ	ИЗМЕНЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ НЕЙРОМЕДИАТОРА			
				ДС	А	ПДС	Б
телэнцефалон		ГАМК	А (тормозные)	↓	—	↑	—
			Б (возбуждающие)	↓		↓	
		Глутамат	NMDA	↑		↑	
			AMPA	↑		↓	
		Дофамин (ТГ)		↓		↑	
			Д1	↑		↓	
			Д2	↑		↑	
диэнцефалон	ПВЯ	Дофамин (ТГ)		↓	—	↑	—
			Д1	↓		↑	
			Д2	↓		↑	
		Вазопрессин		↓		↓	
	СОЯ	Дофамин (ТГ)		↓		↓	
			Д1	↓		↑	
			Д2	↓		↑	
		Вазопрессин		↓		↑	

Рис. 3. Динамика изменений оптической плотности нейромедиаторов в телэнцефальных и диэнцефальных областях мозга крысы на фоне депривации сна (ДС) и в постдепривационный период (ПДС).

Обозначения: стрелки вверх – повышение оптической плотности нейромедиатора; стрелки вниз – ее понижение; NMDA – глутамат-N-метил-D-аспарагиновая кислота. AMPA – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксало пропаноновая кислота; ТГ – тирозингидроксилаза; Д1, Д2 – группы дофаминовых рецепторов

Эти данные демонстрируют, что интеграционные взаимодействия различных нейротрансмиттерных систем, происходящие в стриатуме на

фоне сна, сопряжены с активацией ГАМКергической системы. При исследовании динамики рецепторной активности нейротрансмиссивных возбуждающих систем, в частности дофаминовых рецепторов, локализованных в неостриатуме, было выявлено значительное увеличение при депривации уровня D1-рецепторов с последующим его падением в постдепривационном сне (рис. 3). Иная картина наблюдалась для D2-рецепторов: при депривации сна их уровень несколько возрастал, а на фоне постдепривационного сна он существенно повышался [69,72]. Эти данные подтвердили имеющиеся в литературе сведения о возбуждающих влияниях D1- и тормозных влияниях D2-рецепторов [44]. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли этих рецепторов в развитии бодрствования и сна.

При изучении динамики активности другой активирующей системы – глутаматной, которая опосредует поступление импульсации в стриатум от коры больших полушарий, где рецепторы, в основном, носят ионотропный быстродействующий характер, была показана однонаправленность в динамике активности NMDA и D2-, а также AMPA и D1-рецепторов глутамата и дофамина [74]. Превалирование доли кортикостриатных проекций над нигростриатными, выявленное сходство в динамике иммунореактивности и большая степень выраженности быстродействующих ионотропных NMDA-рецепторов глутамата, по сравнению с медленнодействующими метаботропными D2-рецепторами, позволяют считать, что запуск функциональных состояний осуществляется корой больших полушарий путём активации глутаматных ионотропных рецепторов прямой медиаторной передачей с последующим включением не прямой медиаторной передачи посредством метаботропных дофаминовых рецепторов.

Учитывая восходящее нарастание числа нейронов и, соответственно, рецепторов от стволовых структур к структурам переднего мозга, можно полагать, что именно таким нарастанием обусловлено эволюционирование контролирующих, координирующих влияний на двигательное поведение человека и животных, что соответствует трем принципам эволюции живых систем, сформулированным Ю. В. Наточиным в 1984 году: 1 – нарастанию числа элементов в системе; 2 – нарастанию скорости протекания процессов в них; 3 – нарастанию степени морфометрической и функциональной дифференцировки структур организма [64-66]. Полученные нами данные о повышении реактивности на фоне постдепривационного сна числа ионотропных NMDA- и ГАМК-А- рецепторов свидетельствуют в пользу того, что именно с кортикостриатных глутаматергических проекций начинается запуск сониндуцирующих процессов. Повышенная реактивность метаботропных D2-рецепторов свидетельствует о развитии процессов в нисходящем направлении. Таким образом, эти данные можно рассматривать как дополнение к известному положению И. П. Павлова о том, что «сон есть внутреннее торможение, иррадиирован-

ное, распространившееся сплошь на всю массу полушарий и на лежащие ниже отделы головного мозга» [79].

В наших исследованиях была показана определенная дифференциация представленности тирозингидроксилазы – первого фермента синтеза всех катехоламинов, в частности дофамина, в структурах мозга при стрессорных воздействиях в ряду позвоночных [73]. У крыс стрессогенное воздействие депривации сна вызывало равномерное падение содержания тирозингидроксилазы в структурах межучного и среднего мозга. В постдепривационном сне её содержание восстанавливалось в первую очередь в структурах межучного мозга, а далее – в среднем мозгу. У лягушек наблюдалась обратная картина: увеличение содержания тирозингидроксилазы в нейронах межучного и конечного мозга и снижение её количества в экстрагипоталамических путях на фоне депривации и восстановление к исходному уровню в постдепривационном периоде. У осетровых картина динамики изменений тирозингидроксилазы при стрессорном воздействии была близка к таковой у лягушек. Так, при кратковременном стрессогенном воздействии на рыбу, экспрессия тирозингидроксилазы возрастала и проявлялась во всех исследованных отделах мозга – конечном, межучном и стволовом, при более длительном воздействии она проявлялась преимущественно в межучном мозге.

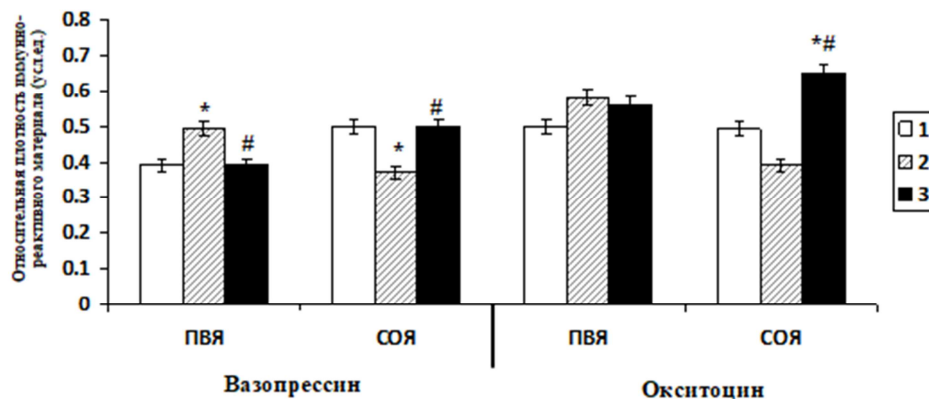


Рис. 4. Анализ иммунореактивного вазопрессина и окситоцина в нейросекреторных клетках паравентрикулярного (ПВЯ) и супраоптического (СОЯ) ядер гипоталамуса крысы в контроле (1), после 6 ч депривации сна (2), на фоне 2 ч постдепривационного сна (3).
Достоверное отличие ($p < 0.05$): * от 1, # от 2

В ядрах гипоталамуса было изучено функциональное состояние вазопрессин- и окситоцинергических нейросекреторных клеток (рис. 4). Оптическая плотность вазопрессина в паравентрикулярном ядре возрастала на фоне депривации сна и уменьшалась на фоне постдепривационного сна, тогда как в супраоптическом ядре она, наоборот, уменьшалась на

фоне депривации и возрастала на фоне постдепривационного сна. В супраоптическом ядре наблюдались также изменения иммунореактивности окситоцина. На фоне депривации сна выявлялось некоторое уменьшение уровня иммунореактивного окситоцина в нейросекреторных клетках и значительное увеличение его в отростках этих клеток. На фоне постдепривационного сна обнаруживалось достоверное увеличение иммунореактивного окситоцина в телах нейросекреторных клеток и его уменьшение в их отростках. Эти данные косвенно свидетельствуют о выведении окситоцина в кровоток при депривационном стрессе и его накоплении в телах нейросекреторных клеток в условиях сна.

Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении оптической плотности вазопрессина в периоды сондепривационного стресса и восстановлении к исходному уровню в постдепривационный период, что указывает на усиление роли вазопрессина в регуляции стрессорного ответа на фоне депривации сна. Эти изменения функциональной активности вазопрессин- и окситоцинергических систем в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах наблюдаются на фоне изменений динамики активности дофаминергических систем мозга: при депривации сна выявлено уменьшение иммунореактивности тирозингидроксилазы и её значительное увеличение на фоне постдепривационного сна как в структурах, осуществляющих дофаминергическую иннервацию этих ядер (неопределённая зона и аркуатное ядро), так и в самих нейросекреторных клетках [73], что, по-видимому, свидетельствует о важной роли дофамина в регуляции сомногенных механизмов.

В литературе имеется много фактов, указывающих на антагонистические функциональные взаимоотношения окситоцина и дофамина. Исходя из этого, уменьшение уровня тирозингидроксилазы на фоне депривации сна может быть связано с усилением тормозного влияния окситоцина. Эти данные позволяют судить об усилении тормозных, координирующих нейротрансмиттерных влияний со стороны структур конечного мозга, возникающих при растормаживании нейросекреторных процессов межучного мозга. Мы полагаем, что в вазопрессинергической активации участвуют как активирующие, так и тормозные нейромедиаторные системы переднего мозга, такие как дофамин-, глутамат- и ГАМКергические. Особый интерес представляет изучение их взаимодействия в цикле бодрствование – сон в фило- и онтогенезе позвоночных.

Рассматривая проблемы эволюции цикла бодрствование – сон и телэнцефало-диэнцефального взаимодействия, следует отметить одну существенную деталь – высокую степень «ранимости» БФС. В наших исследованиях по депривации сна у крыс с наследственной предрасположенностью к эпилепсии было установлено, что у этих животных постдепривационный сон в течение первых полутора часов был представлен лишь МФС [70]. После экспериментально продуцируемых аудиогенных

судорожных припадков у этих животных в первую очередь наблюдалось восстановление МФС, и лишь спустя несколько часов появлялись эпизоды БФС. При экспериментальных интоксикациях также в первую очередь страдала БФС. В клинических исследованиях у людей с болезнью Жилия де ла Туретта выраженным изменениям также подвергалась БФС [71]. Об этом же свидетельствуют литературные данные о нарушении сна при различных формах шизофрении и при болезни Паркинсона [50]. Авторы отметили выраженные изменения стадии сонных веретен на начальных этапах развития этих болезней. На более поздних этапах заболеваний, когда уже проявлялись психотические нарушения, заметно сокращалась доля БФС. В наших клинических исследованиях болезни Туретта и каталепсии, а также в экспериментальных исследованиях сна у крыс с генетической предрасположенностью к каталепсии, наряду с сокращениями МФС и БФС, также отмечалось нарастание стадии сонных веретён [60,68,71]. Поскольку эта стадия сна тесно связана с функционированием филогенетически молодой таламокортикальной системы интеграции, то можно считать, что все указанные выше изменения связаны с нарушениями именно этой филогенетически молодой системы интеграции МФС. Исходя из представлений Л. А. Орбели о том, что при патологии ЦНС прежде всего страдают эволюционно более поздно созревающие механизмы функционирования, высокая «ранимость» БФС свидетельствует о эволюционной «молодости», что подтверждается данными об участии этой фазы сна в выполнении эволюционно молодых мнестических функций: обучение и память [22]. Казалось бы эволюционной «молодости» БФС противоречат данные и представления [9,18,19,57,59] о тесной связи БФС со структурами ствола мозга. Между тем работы последних лет демонстрируют контролирующую и даже иницирующую роль филогенетически более молодых структур стриатума в продуцировании БФС [27,28,83].

В заключение следует отметить, что имеющиеся и полученные нами данные позволяют рассматривать цикл бодрствование – сон как результат генетически заложенного чередования катаболических и анаболических процессов. Сон в этом цикле выполняет защитную функцию, при этом появление в ЦБС МФС можно рассматривать как показатель нарушения общего гомеостаза, которое требует восстановления, а начало БФС становится показателем завершения восстановительных процессов в мозге. Все эти процессы осуществляются периферическими и центральными секторными и транзитными системами по кортикопетальной и кортикофугальной цепочкам. Эти данные согласуются с тремя основными принципами эволюции живых систем, выдвинутыми Ю. В. Наточным [64-67]: нарастание числа функционирующих элементов; нарастание скорости их взаимодействия и нарастание степени дифференцировки элементов. Эволюция механизмов функционирования кортикопетальной и

кортикофугальной цепочек и их взаимодействия, проявляющегося в развитии фаз и стадий сна, требует дальнейшего углублённого изучения.

Освещая исторический ход возникновения и развития эволюционной физиологии, как нового научного направления, известный эволюционист Х.С. Коштойац [61] отмечал, что его истоки заложены в 70-х годах девятнадцатого столетия в работах Энгельмана (1875) и Перейра (1885), то есть сразу после выхода в свет труда Дарвина «Происхождение видов» [12,31]. Он подчёркивал существенный вклад в становление эволюционной физиологии работ Бабака (1903) также и Кейта Люкаса (1908) [4, 62]. Х.С. Коштойац [61], отмечая, что в основе отечественной эволюционной физиологии лежат также работы Мечникова [из: 61], Ковалевского [из: 61], Тимирязева [85], Северцева [82], приводит суждения К.А.Тимирязева о том, что «...при значительных успехах физиологии аналитической мы не имели физиологии синтетической. Ещё более чем химик, физиолог для своего синтеза (экспериментального или только логического) не может довольствоваться одним анализом жизненных явлений, ему нужно ещё знать историю организмов». Ту же озабоченность выражал А. Н. Северцев, который ввел в 1914 году понятие «эволюционная физиология». В 1931 году он отмечал, «...что в физиологии, так же как и в механике развития полностью отсутствует исторический момент в постановке проблем». Более развёрнуто он писал: «...история эволюции физиологических и биологических особенностей организмов, представляет, быть может, самую трудную сторону филогенетического исследования. Филогенетическое исследование, понимаемое таким образом, в своём конечном результате должно дать нам по возможности полную и разностороннюю историю жизни на Земле».

Х. С. Коштойац, помимо указанных работ, особо выделил исследование отечественного геохимика Я. В. Самойлова [81] в области палеофизиологии, который указывал на возможность и необходимость изучения функций у ископаемых организмов в целях восстановления истории функций. Эти исследования в настоящее время продолжены и успешно проводятся Ю. В. Наточиным и А. Ю. Розановым [65].

Как отмечает Х. С. Коштойац, новый импульс развитию проблем эволюционной физиологии придало создание Колтушской биологической станции, где были начаты исследования по изучению генетики высшей нервной деятельности на антропоидных обезьянах при выработке условных рефлексов. На основании этих исследований Л. А. Орбели (1923) отмечал, что «...изучение условных рефлексов открывает нам пути функциональной эволюции нервной системы; готовые координационные отношения, с которыми мы родимся, образовались в течение тысячелетий по тем же основным законам, по которым образуются новые условные координационные отношения в течение недель, а иногда и дней, и часов в нашей индивидуальной жизни».

Здесь следует указать, что хотя понятие «эволюционная физиология» было введено, как уже отмечалось выше, в 1914 году А. К. Северцевым, но само научное направление было сформулировано с указанием цели и задач Л. А. Орбели в его основополагающей работе «Об эволюционном принципе в физиологии» (1933) [76,77].

На наш взгляд, все приведенные данные по эволюции, развитию ЦБС и основных его фаз могут служить иллюстрацией к вышеприведенным трем основным положениям эволюционной физиологии, развиваемым Ю. В. Наточиным. Не случайно Н. П. Веселкин приводит прогноз развития эволюционной физиологии, данный сорок лет назад А. И. Карамяном: «Если признать общеизвестное положение о том, что история развития позвоночных в основном есть история развития нервной системы и что все приспособительные процессы в органах, системах органов и организме в целом к условиям существования осуществляются через координационные и интегративные функции нервной системы, то естественно думать, что одной из важнейших задач естествознания XX века является создание эволюционной нейрофизиологии, нейронологии и синаптологии» [56, с. 256].

Иллюстрацией иерархического формирования ЦБС в фило- и онтогенезе являются также последствия нарушений дыхания во сне у человека – синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) в разных возрастных группах. Нами было обследовано три группы людей, у которых, по данным скрининго-инструментального исследования, был диагностирован СОАС: недоношенные дети, подростки в возрасте 12-18 лет и взрослые пациенты. У недоношенных детей наличие СОАС сопровождалось выраженными изменениями сатурации крови кислородом, и это требовало интенсивной кислородотерапии на протяжении длительного времени. Однако при этом не было выявлено каких-либо последствий со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе наблюдения в последующем за этой группой пациентов. Этот факт можно интерпретировать наличием компенсаторных возможностей со стороны сердечно-сосудистой системы в раннем постнатальном периоде.

У подростков наличие СОАС уже сочеталось с глубокими, типичными нарушениями в виде выраженного ожирения, более высокого уровня показателей артериального давления (АД) и показателей суточного мониторирования АД. У подростков с СОАС отмечались также нарушения циркадианного ритма АД, которые проявлялись в виде отсутствия снижения АД (а у некоторых даже повышения АД) ночью. Другими негативными характеристиками у подростков с СОАС были высокие уровни в крови атерогенных фракций липопротеинов и повышения уровня глюкозы натощак. Вышеперечисленные изменения обмена веществ, функционального состояния сердечно-сосудистой системы отражались также на состоянии успеваемости больных детей и их социальной адаптации. Согласно

данным психологических опросников, подростки с СОАС демонстрировали худшую успеваемость в школе, симптомы нарушения внимания, памяти и усвоения нового материала.

У взрослых пациентов наличие СОАС характеризовалось большей встречаемостью ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС, инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения. Также в этой группе людей были более высокими значения уровней АД и более выраженные метаболические нарушения в виде дислипидемий и гипергликемии. Однако различий в когнитивных функциях у этих пациентов мы не обнаружили.

Таким образом, представленные данные позволяют судить о том, что с развитием органов и систем ответ организма на патологические состояния также расширяется, вовлекая в патогенез большее количество органов и систем. Это также можно рассматривать с эволюционно-диссолюционных позиций, когда ответом на повторяющиеся эпизоды гипоксии в раннем постнатальном периоде являются изменения только жизненно необходимой функции газообмена, а в процессе позднего онтогенеза становятся уязвимыми и другие физиологически сформировавшиеся органы и системы.

В целом можно заметить, что эволюционная физиология – тончайший инструмент познания функционирования живых систем от одноклеточных до человека. Как и возлагали на него надежды основоположники – отцы этого направления, в первую очередь Л. А. Орбели, этот инструмент гораздо более тонкий, чем разного рода микроскопы, томографы, космические телескопы. Инструмент этот может и должен совершенствоваться с развитием наших знаний и техники. Такое совершенствование уже отражается в трудах М. Г. Белеховой (2008), Н. П. Веселкина (2017) и Ю. В. Наточина (2017) их единомышленников [45,51,64,65,67]. Потому актуальность, востребованность эволюционной физиологии никогда не ослабеют, а, наоборот, будут возрастать.

Данная работа выполнена в рамках Программы долгосрочного экономического сотрудничества Российской Федерации и Республики Армения на период до 2020 г.

Источники финансирования

Исследования выполнены при финансовой поддержке в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (тема «Нейрофизиологические механизмы регуляции функций и их эволюция», рег. ЦИТиС № АААА-А18-118012290372-0).

Поступила 28.09.20

Էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիա և սոմնոլոգիայի հիմնախնդիրներ

Գ.Ա. Հովհաննիսյան, Ե.Ա. Արիստակեսյան, Ս.Ի. Վատան,
Ս.Ա. Ազնաուրյան, Մ.Ռ. Թաթոյան, Վ.Ս. Սահակով, Յու.Վ. Սվիրյաև

Աշխատանքում փորձ է արվել ցույց տալ, թե ինչպես է Ի.Գ. Կարմանովային հաջողվել Լ.Ա. Օրբելու կողմից ձևակերպված էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիայի նպատակների և խնդիրների հիման վրա ստեղծել նոր գիտական ուղղություն՝ էվոլյուցիոն սոմնոլոգիա, որը էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիայի մասնավոր բաժին է՝ նրան բնորոշ տեսական և գործնական արդյունքներով և եզրահանգումներով: Ցույց է տրվել սերտ կապը արթուն վիճակ-քուն ցիկլի ֆիլո և օնոտոգենետիկ զարգացումը՝ կենտրոնական նյարդային համակարգի զարգացմանը զուգընթաց: Ընդ որում հստակ ուրվագծվում են էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիայի երեք սկզբունքները՝ ֆունկցիոնալ համակարգի տարրերի թվաքանակի, փոխանցման ազդակների արագության և ֆունկցիոնալ համակարգի տարրերի տարանջատման աստիճանի աճ:

The Evolutionary Physiology and Somnology Problems

G.A. Oganessian, E.A. Aristakesyan, S.I. Vataev, S.A. Aznauryan,
M.R. Tatoyan, V. S. Saakov, Ju.V. Sviryaev

The work is an attempt to show how, on the basis of the goals and tasks of evolutionary physiology formulated by L.A. Orbeli, I.G. Karmanova succeeded in creating a new scientific direction - evolutionary somnology which is a particular section of evolutionary physiology with all its theoretical and practical results and conclusions. The close connection of the phylo- and ontogenetic development of the wakefulness-sleep cycle with the development of the central nervous system is shown. At the same time, three principles of evolutionary physiology can be clearly traced: the increase in the number of elements of the functional system, the increase in the speed of signal transmission, and the increase in the degree of differentiation of the elements of the functional system.

Литература

1. *Alisson N., Cocchetti D.V.* 1976 Sleep in mammals: ecological and constitutional correlates. *Science*, 1976, v, 194, N 4266, p. 732-734.
2. *Allison T., Van Twyver H., Goff W.R.* Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus*. I. Waking and sleep. *Arch. Ital. Biol.*, 1972, v, 110, N 2, p. 145-184.

3. *Armstrong W.* Hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. In: The rat nervous system. 2004, p. 369-388.
4. *Babak E.* Über den Entwicklung der locomotorischen Coordinationschätigkeit im Rückenmarke des Frosches. Pflug. Arch., 1903, v, 93, p. 134 – 162.
5. *Barcelóla P., Esteban S.* Evolution of wakefulness, sleep and hibernation: from reptiles to mammals. Neurosci. Biobehav. Rev., 2010, v, 34, N 8, p. 1144-1160.
6. *Baron G.* Encephalization: Comparative studies of brain size and structure volume in mammals. In: Evolution of nervous systems: a comprehensive reference, v, 3. Amsterdam; Boston ets., 2007.
7. *Baskerville N.F., Douglas A.J.* Interactions between dopamine and oxytocin in control of sexual behaviour? Progr. Brain Res., 2008, v, 170, № 2, p. 277-290.
8. *Broman J., Rinvik E., Sassoe-Pognetto M., Shandiz H. K., Ottersen O, p.* Glutamate. In: The rat nervous system. San Diego: Elsevier., 2004, p. 1269—1292.
9. *Broughton R.* Phylogenetic evolution of sleep systems. In: The sleeping brain. Perspectives in the brain sciences. M. H. Chase (Ed). Los Angeles, Univ. of California, 1972, p. 19-24.
10. *Butler A.D.* The evolution of the dorsal pallium in the telencephalon of amniotes: Cladistic analysis and a new hypothesis. Brain Res. Rev., 1994, v, 19, p. 66-101.
11. *Dupuy J. J., Coindet J., Jouvet M.* Increase of paradoxical sleep by electrical stimulation within lateral ventricles of rat. Neurosci. Lett. 1983, v, 40, N 3, p. 309—313.
12. *Engelman T.W.* Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nerven Physiologie. Über die elektrischen Erregungen im allgemeinen. Arch. Physiol. 1875, v, 3, p. 247.
13. *Gramsbergen A., Schwatze P., Prechtl H.F.R.* The postnatal development of behavioral states in the rat. Dev. Psychobiol., 1970, v, 3, p. 267-280.
14. *Harste K.M., Rechtschaffen A.* The effect of amphetamine, Nembutal, alpha-methyltyrosine and parachlorphenilalanine on sleep related spike activity of the tortoise (*Geochelone carbonaria*) and on the cat ventral hippocampus spike. Brain Behav. Evolution, 1982, v, 21, N 1, p. 199-222.
15. *Jackson J.H.* On evolution and dissolution of the nervous system. (1884.) Цит. по: Hierarchies in Neurology. A reappraisal of Jacksonian concept . London, Berlin: Springer Verlag., 1989, p. 183.
16. *Jackson J.H.* On the anatomical, physiological and pathological investigation of epilepsies. West Riving. Lunatic Asylum Med. Rep., 1873, p. 315-339.
17. *Jackson J.H.* Study of convulsions. Tr. St. Andrews Med. Grad. Assoc. 1870, v, 3., N 1, p. 1-45. In: Selected writing of J. H. Jackson., Vol. 1. On epilepsy and epileptic form convulsions. London: Hodder & Stoughton., 1931, p. 8-36.
18. *Jouvet M.* How sleep was dissociated into two states: telencephalic and rhombencephalic sleep? Arch. Ital. Biol., 2004, v, 142, N 4, p. 259–274.
19. *Jouvet M.* Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat. In: The nature of sleep. London, 1961, p.188-206.
20. *Jouvet-Mounier D., Astic L., Lacote D.* Ontogenesis of the sleep in rat, cat and guinea pig during the first postnatal month. Develop. Physiol., 1969, v, 2, N 4, p. 216-239.
21. *Kavanau J.L.* Memory, sleep and the evolution of mechanisms of synaptic efficacy maintenance. Neurosci., 1997, v, 79, N 1, p. 7-44.
22. *Kavanau J.L.* Origin and evolution of sleep: roles of vision and endothermy. Brain Res. Bull., 1997, v, 42, N. 4, p. 245-264.
23. *Lesku J.A., Roth T.C.2-d, Amlaner C.J., Lima S.L.* A phylogenetic analysis of sleep architecture in mammals: the integration of anatomy, physiology, and ecology. Am. Nat., 2006, v, 168, N 4, p. 441-453.
24. *Louis-Coindet J., Debru C.* Increase of paradoxical sleep episodes after electrical stimulation of the lateral and third ventricles in the rat. Neurosci. Lett., 1988, v, 91, N 2, p. 165—171.
25. *Lyamin O.I., Muchametov L.M., Sigel D.M.* Behavioral and physiological adaptations of aquatic mammals for sleep in the water environment. Marine mammals of the Holarctic. 2006, p. 334-337.

26. *Meddis R.* The evolution of sleep. In: Sleep mechanisms and functions in human and animal - an evolutionary perspective. A.Mayes (Ed.). Berkshire: Van Nostrand Reinhold., 1983, p. 57-106.
27. *Monti .M., Monti D.* The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med.*, 2007, v, 11, N 2, p. 113-133.
28. *Monti J.M., Jantos H.* The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog. Brain Res.*, 2008, v, 17, p. 625-646.
29. *Parmeggiani P.L.* Interaction between sleep and thermoregulation: an aspect of the control of behavioral states. *Sleep.*, 1987, v, 10, p. 426-435.
30. *Poulain D.A., Wakerley J.B.* Electrophysiology of hypothalamic magnocellular neurons secreting oxytocin and vasopressin. *Neurosci.*, 1982, v, 7, N 4, p. 773-808.
31. *Preyer W.* Physiologie des Embriountersuchungen ueber die Lebenser Shianungen von der Geburt. Leipzig: Th.Grieben's Verlag (L. Fernau), 1885.
32. *Rattenborg N.C.* Evolution of slow-wave sleep and palliopallial connectivity in mammals and birds: a hypothesis. *Brain Res. Bull.*, 2006, v, 69, N 1, p. 20-29.
33. *Renaud L. P., Bourque C. W.* Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin. *Prog. Neurobiol.*, 1991, v. 36, N 1, p. 131-169.
34. *Rial R.V., Nicolau M.C., Gamundi A., Akarir M., Aparicio S., Garau C. et al.* The trivial function of sleep. *Sleep Med. Rev.* 2007, v, 11, N 4, p. 311-325.
35. *Siegel J.M., Manger P.R., Nienhuis R. et al.* Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1998, v, 353, N 1372, p. 1147-1157.
36. *Siegel J.M., Manger P.R., Nienhuis R. et al.* Monotremes and the evolution of rapid eye movement sleep. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 1998, v, 353, N. 1372, p. 1147-1157.
37. *Spencer H.* The Principles of Sociology. vol.2, N-Y: D. Appleton and Comp. 1900, p.730.
38. *Steriade M., Mc Carley R.W.* Brainstem control of wakefulness and sleep. N.-Y.: Plenum Press., 2001, p. 499.
39. *Steward J.* Theory of culture change. The methodology of multilinear evolution. Urbana: University of Illinois Press, 1955, p. 46-47.
40. *Webb W.B. Agnew H. W.* Sleep stage characteristics of long and short sleepers. *Science.*, 1970, v, 168, № 3927, p. 146-147.
41. *Аристакесян Е.А.* Сравнительный нейрофизиологический анализ цикла бодрствование-сон в раннем постнатальном онтогенезе у крыс и морских свинок. *Журн. эволюц. биохимии и физиол.*, 1997, т. 33, 6, с. 622 – 630.
42. *Аристакесян Е.А., Карманова И.Г.* Некоторые примеры рекапитуляции и филогенетических этапов формирования цикла бодрствование-сон млекопитающих. *Журн. эволюц. биохимии и физиол.*, 1998, т. 34, 3, с. 492-501.
43. *Аристакесян Е.А., Карманова И.Г.* Развитие активированной фазы сна в фило- и онтогенезе. *Журн. эволюц. биохимии и физиол.* 1995, т. 31, 2, с. 346-365.
44. *Бархатова В.П.* Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. М., 1988, с. 4-23.
45. *Белехова М.Г.* Научные школы: традиции, догмы, Прогресс в изучении эволюции мозга. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 2008, т. 94, 9, с. 1048-1070.
46. *Бернштейн Н.А.* О построении движений. М., 1947.
47. *Блинков С.М., Глезер И.И.* Мозг человека в цифрах и таблицах. Л., 1964.
48. *Бэлл Д.* Грядущее постиндустриальное общество. Опыт социального прогнозирования. (1973). М.: Academia, 2004.
49. *Ватаев С.И., Оганесян Г.А., Климаш А.В., Кондаков Е.Н.* Эффекты чрезликворной электростимуляции мозга на фоне разных состояний в цикле бодрствование-сон крыс. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова,* 2009, т. 95, 6, с. 601-609.
50. *Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г.* Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М., 2002.

51. *Веселкин Н.П.* Эволюция конечного мозга позвоночных. Вестник РФФИ. 2017, 1, с. 52-59.
52. *Войно-Ясенецкий А. В.* Первичные ритмы возбуждения в онтогенезе. Л., 1974.
53. *Гриневиц В.В., Поленов А.Л.* Эволюция нонапептидергических и нейросекреторных центров гипоталамуса у позвоночных. Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1994, т, 30, 2, с. 270-292.
54. *Дарвин Ч.* О происхождении видов путем естественного отбора или сохранении благоприятствуемых пород в борьбе за существование. (On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life. 1859.) М., Л., 1935, с. 101-519.
55. *Джой М.Л. Дж., Лебедев В.П., Гати Дж.* Плотности тока и пути его распространения в мозге кролика при транскраниальной электростимуляции: изучение с помощью МРТ. В кн.: Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. СПб, 2001, с. 126-147.
56. *Карамян А.И.* Эволюция конечного мозга позвоночных. Л., 1976.
57. *Карманова И.Г.* Новое об особенностях сна и организации цикла бодрствование-сон холоднокровных позвоночных. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1996, т, 32, 4, с. 511-535.
58. *Карманова И.Г.* Первичный сон позвоночных и его роль в генезе гипобииа и зимней спячки млекопитающих. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1984, т, 20, 1, с. 49-52.
59. *Карманова И.Г.* Эволюция сна: этапы формирования цикла "бодрствование-сон" в ряду позвоночных. Л., 1977.
60. *Карманова И.Г., Оганесян Г.А.* Физиология и патология цикла бодрствование-сон: эволюционные аспекты. СПб., 1994.
61. *Коштованц Х.С.* Физиология и теория развития (некоторые вопросы). Под знаменем марксизма. 1932, 5-6, с. 54-89.
62. *Люкас К.* Эволюция функций животных. (1908). Журн. эволюц. биохимии и физиол. 1986, т, 22, 6, с. 525-531.
63. *Мухаметов Л.М.* Сравнительная физиология сна млекопитающих. Итоги науки и техники. Физиология человека и животных М.: ВИНТИ, 1986, т, 31, с. 111-177.
64. *Наточин Ю.В.* Возникновение мембран В кн.: Проблемы происхождения жизни. Сборник научных статей. М.: ПИН РАН, 2009, с. 215-228.
65. *Наточин Ю.В.* Палеофизиология. В кн.: Палеонтология. Стратиграфия. Астро-биология. К 80-летию А.Ю.Розанова. (Отв ред, С. В.Рожнов). М.: ПИН РАН, 2016, с. 279-293.
66. *Наточин Ю.В.* Проблемы эволюционной физиологии водно-солевого обмена. Л., 1984.
67. *Наточин Ю.В.* Эволюционная физиология. Журн. эволюц. биохимии и физиол. 2017, т, 53, 2, с. 139-150.
68. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Карманова И.Г., Евсюкова И.И.* Проявления диссоциации центральной нервной системы в цикле бодрствование-сон у млекопитающих. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 2003, т, 39, 6, с. 618-624.
69. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В., Белова В.А., Артамохина И.В.* Дофаминергическая нигростриатная система в условиях депривации сна у крыс. Рос. физиол. журн. им. И. М.Сеченова, 2007, т, 93, 12, с. 1344-1354.
70. *Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В., Ватаев С.И., Кузик В.В., Камбарова Д.К.* Вопросы эволюции цикла бодрствование-сон. Часть 1: Нейрофизиологические аспекты. Биосфера, 2011, т, 3, 4, с. 514 – 531.
71. *Оганесян Г.А., Карманова И.Г., Шустин В.А., Корзнев А.В., Арестова М.В.* Эволюционно-диссолюционный анализ цикла бодрствование-сон при болезни Жили де ла Туретта. Журн. эволюц. биохимии и физиол., 1996. т. 32, 4, с. 478-487.
72. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А., Ватаев С.И.* Эволюция цикла бодрствование-сон и телэнцефало-диэнцефальное взаимодействие у позвоночных. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова, 2011, т, 97, 4, с. 337-350.

-
73. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Аристакесян Е.А. и др.* Дофаминергическая система телэнцефало-диэнцефальных отделов головного мозга позвоночных в организации цикла бодрствование-сон. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2008, т. 94, 9, с. 1071-1091.
 74. *Оганесян Г.А., Романова И.В., Глазова М.В., Артамохина И.В., Белова В.А.* О механизмах участия возбуждающих нейротрансмиттерных систем переднего мозга в регуляции двигательной активности позвоночных. В кн.: Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы. Ереван, 2009, с. 231- 235.
 75. *Ониани Т.Н.* Парадоксальный сон и регуляция мотивационных процессов. В кн.: Нейрофизиология мотиваций, памяти и цикла бодрствование-сон. Тбилиси, 1985, с. 9-58.
 76. *Орбели Л.А.* Об эволюционном принципе в физиологии. Природа, 1933, 3-4, с. 77-86.
 77. *Орбели Л.А.* Основные задачи и методы эволюционной физиологии. Избр. труды. т.1. М., Л.,1961,с. 59-68.
 78. *Отеллин В.А., Арушанян Э.Б.* Нигро-стрионигральная система. М., 1989.
 79. *Павлов И.П.* Полное собр. соч., М., 1951, т. 4, с. 266.
 80. *Поленов А.Л., Кулаковский Э.Е.* Происхождение и эволюция нейроэндокринных клеток и нейрогормональной регуляции у Metazoa. В кн.: Основы современной физиологии (нейроэндокринология). Кн.1, ч. 1. СПб., 1993, с. 139-187.
 81. *Самойлов Я.В.* Биолиты. Палеофизиология (палеобиохимия), Л., 1929.
 82. *Северцев А.Н.* Главные направления эволюционного процесса. Морфографическая теория эволюции. (нем. изд. 1931). М., Л., 1939.
 83. *Силькис И.Г.* Гипотетический механизм взаимовлияний нейромодуляторов при парадоксальном сне. Нейрохимия, 2006, т. 23, 4, с. 299-309.
 84. *Сорокин П.* Человек. Цивилизация. Общество. М., 1992.
 85. *Тимирязев К.А.* Исторический метод в биологии. М., 1942.
 86. *Толкунов Б.Ф.* Стриатум и сенсорная специализация нейронной сети. Л., 1978.
 87. *Тоффлер Э.* Шок будущего. М.,1970.
 88. *Уайт Л.* Избранное: Эволюция культуры. М., 2004.
 89. *Уэбстер Ф.* Теории информационного общества. М., 2004.
 90. *Фрейд З.* Психология масс и анализ человеческого Я. (1921). М., 1996.

УДК 616.831-005.1-06.616.12-07

Цереброкардиальный синдром

Э. А. Ананян, З.Т. Джндоян, Н.А. Ордян

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

Ключевые слова: цереброкардиальный синдром, электрокардиографические изменения конечной части желудочкового комплекса, состояние систолической и диастолической функций левого желудочка

Цереброкардиальный синдром (ЦКС), или нейрогенная кардиальная дисфункция, – термин, предложенный в середине прошлого столетия для обозначения определенных изменений на электрокардиограмме, сопутствующих поражению головного мозга. В более широком смысле ЦКС – это наличие у больных с мозговыми катастрофами совокупности кардиальных нарушений, включающих различные клинико-инструментальные изменения (ЭКГ изменения вплоть до инфарктоподобных, желудочковые аритмии, кардиалгии, отёк легких).

Принципиально то, что эти изменения часто являются не признаками самостоятельного поражения сердца, а отражением патологии головного мозга, и такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, мерцательная аритмия значительно усугубляют формирование ЦКС.

Клиническое значение ЦКС заключается в том, что он может стать причиной диагностических ошибок и гипердиагностики кардиальной патологии в ситуациях, когда её реально нет, и, соответственно, приводить к неправильному лечению. Правильная диагностика ЦКС определяет тактику терапии, ориентированной на мозговую патологию [1,3,11,12].

В литературе подробно описана связь между церебральным повреждением и возникновением ЦКС, что свидетельствует о неразрывной связи и взаимозависимости мозговой и системной гемодинамики.

Цереброкардиальный синдром вызывают следующие патологические состояния: геморрагический инсульт в 78% случаев, ишемический инсульт в 15 – 51% случаев, черепно-мозговые травмы, опухоли головного мозга, менингиты, энцефалиты, после нейрохирургических вмешательств по поводу церебральной патологии, но особенно часто – при острых аневризматических субарахноидальных кровоизлияниях [1-3,11,12,15].

На ЭКГ при цереброкардиальном синдроме наиболее характерны

изменения конечной части желудочкового комплекса, в частности выраженное увеличение продолжительности и амплитуды зубца Т, его уширение («безразмерный» и «сумасшедший» зубец Т) и инверсия, увеличение зубца U, слияние зубцов Т и U («Т + U»). Отмечается удлинение интервала QT и QTU, на которое следует обратить особое внимание, поскольку это является неблагоприятным фактором, провоцирующим аритмогенные осложнения, и ассоциируется с трёхкратным риском внезапной смерти от сердечно-сосудистых причин [1,3-5,10,11].

Возможен подъем или депрессия сегмента ST, создающие картину «псевдоинфарктной» кривой. Похожие изменения ЭКГ встречаются при Wellens синдроме. Выраженные инвертированные зубцы Т у пациентов с нестабильной стенокардией впервые описаны в 1982 г. и получили название «Wellens syndrome» по фамилии одного из авторов публикации. Такое изменение ЭКГ имеет высокую диагностическую ценность и прогностическую значимость (38 % риск неблагоприятных, ожидаемых в ближайшие 16 месяцев кардиологических изменений, включая острый инфаркт миокарда). В отличие от Wellens синдрома, зубцы Т при ЦКС несимметричные, высокоамплитудные, широкие и «слишком велики для инфаркта миокарда». Так называемая кардиомиопатия Такацубо, или стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром апикального баллонирования), впервые описанная Такацубо в 1991 г. в Японии, – остро возникающая дисфункция левого желудочка при отсутствии значимых гемодинамических нарушений коронарного русла с транзиторными нарушениями систолической функции левого желудочка и имитирующая клинику острого инфаркта миокарда с характерными изменениями на ЭКГ. Этот синдром развивается при стрессовых ситуациях и часто у женщин в постклимактерическом периоде (некоторыми авторами рассматривается как «оглушенный» миокард), а на ЭКГ и эхокардиографии отмечается быстрая положительная динамика [1,4,12,14,16]. Из нарушений ритма наиболее часто встречаются синусовая брадикардия (реже тахикардия), желудочковая или предсердная экстрасистолия, мерцательная аритмия, медленный атриовентрикулярный ритм. Реже наблюдается нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде преходящих блокад одной из ножек пучка Гиса. Для ЦКС характерна быстрая обратная динамика, не отражающая направленности церебрального процесса [1,3,6,9-11].

Определены ЭКГ критерии оценки тяжести мозговой патологии при ЦКС: лёгкая степень – продолжительность 1 – 2 дня (ЭКГ изменения отсутствуют или проявляются умеренной синусовой тахикардией или брадикардией, единичными экстрасистолами, умеренной депрессией зубца Т или сегмента ST); средняя степень – продолжительность до 6-7 дней (явные признаки ишемии миокарда в определенных зонах, отрицательный зубец Т, депрессия сегмента ST более 1 мм, отмечаются кратковременные пароксизмы фибрилляций предсердий или тахикардии); тяжелая степень –

продолжительность 15 – 20 дней и более (частая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия и мерцание предсердий, фибрилляция желудочков, комбинированные нарушения ритма, признаки инфаркта миокарда) [5,6].

Следует также отметить, что вследствие катехоламиновой цитотоксичности нередким проявлением ЦКС является развитие систолической дисфункции сердца с гипокинетическими изменениями, по данным эхокардиографии. Не меньшую роль играет и развитие диастолической дисфункции с нарастанием конечно-диастолического давления в левом желудочке и активации симпатической нервной системы, что приводит к эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка и гиперкоагуляции. В последующем это может привести к фиброзу ткани миокарда, что проявляется на ЭКГ удлинением QT интервала [1,9,17].

Вышеописанные кардиальные повреждения, особенно после острой мозговой патологии, могут развиваться сразу или в течение нескольких часов. Часть пациентов могут иметь малосимптомное течение с возрастанием кардиальных ферментов повреждения миокарда, в то время как у других развивается клиника кардиогенного шока, острая сердечная недостаточность и отёк лёгких.

Цереброкардиальный синдром свидетельствует о неразрывной связи и взаимозависимости мозговой и системной гемодинамики. Поражение миокарда связано с вовлечением центральных вегетативных центров с выбросом катехоламинов и гликокортикоидов, с запуском процессов альтерации в сердце, сосудах, лёгких (стоит отметить, что кортикостероиды могут потенцировать действие катехоламинов, но не осуществляют кардиотоксического действия сами по себе) [1,17,18]. Альтеративные процессы могут усугубляться активацией нейровоспалительных процессов с выбросом цитокинов, молекул адгезии и других биологически активных веществ, что может привести к полиорганному повреждению, в том числе – к развитию асептического миокардита [1,13].

При цереброкардиальном синдроме, в первую очередь, следует отметить катехоламиную цитотоксичность с увеличением выделения адреналина и норадреналина из окончаний нервных волокон. Имеет значение и действие «системных» катехоламинов, хотя оно играет меньшую роль, чем их местное влияние [1,15]. В патогенетической картине активация катехоламинов приводит к открытию кальциевых каналов, поступлению в клетку кальция и выходу калия. Это в конечном итоге изменяет продолжительность потенциала действия, что может объяснить высокие зубцы Т на ЭКГ [3, 11,18].

Таким образом, катехоламины удлиняют фазу деполяризации и сокращают период реполяризации, что может спровоцировать нарушение ритма сердца. Изменения сердечного ритма в условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока негативно влияют на репаративные процессы в зоне церебральной ишемии, а умеренное транзиторное падение

артериального давления дополнительно ухудшает кровоснабжение мозга. По данным некоторых авторов, частая суправентрикулярная экстрасистолия может вызвать снижение мозгового кровотока на 7 % , желудочковая экстрасистолия – на 12%, а желудочковая пароксизмальная тахикардия – на 40-75%. Продолжительная суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия приводит к значительному снижению ударного объема левого желудочка с последующим ухудшением церебральной гемодинамики [3,8,20].

Ряд авторов [3,7,13,19] считают, что в патогенезе ЦКС большую роль играет гипомagneземия, поскольку магний способствует сохранению калия в клетке, уменьшению продолжительности интервала QT, блокирует кальциевые каналы, тем самым предотвращая наджелудочковую и желудочковую тахикардию.

При длительно сохраняющемся высоком уровне катехоламинов («симпатическая буря») происходит не только нарушение работы кальциевых каналов, но и активация перекисного окисления липидов, что приводит к повреждению клеточных структур, утечке кардиальных энзимов из клетки и снижению сердечного выброса. В ответ на последнее увеличивается частота сердечных сокращений, а вазоконстрикторный эффект катехоламинов способствует повышению артериального давления, что увеличивает нагрузку на миокард и приводит к кислородной недостаточности [1,20]. Повышение потребности миокарда в кислороде не приводит к увеличению его доставки, что провоцирует развитие субэндокардиальной ишемии и снижение сердечного выброса, что обуславливает риск развития кардиогенного отека легких [12].

ЦКС может привести к синдрому «оглушенного» миокарда, который является обратимым состоянием и сопровождается аритмиями, изменениями конечной части желудочкового комплекса, дисфункцией левого желудочка и повышением маркеров ишемии.

Таким образом, цереброкардиальный синдром – комплекс кардиальных нарушений, возникающих на фоне поражения центральной нервной системы. Особую роль в его развитии играет поражение вегетативной нервной системы с возникновением местной и системной катехоламиновой цитотоксичности, нейровоспаления и свободнорадикального повреждения [18]. Клинически это приводит к появлению аритмий и других ЭКГ феноменов, систолической и диастолической дисфункции, повышению риска внезапной смерти. Следовательно, больным с ЦКС показано тщательное кардиологическое обследование, а ЭКГ исследование целесообразно проводить ежедневно, вплоть до нормализации клинической картины мозговой патологии, с оценкой динамики частоты сердечных сокращений, артериального давления, нормализации ритма сердца и характера изменений конечной части желудочкового комплекса.

Поступила 25.06.20

Գլխուղեղասրտային համախտանիշ

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

Գլխուղեղային համախտանիշով պացիենտներ, որոնց մոտ հայտնաբերված են ուղեղի իշեմիկ հիվանդության տարբեր դրսևորումներ, սուբարախնոիդալ արյունազեղումներ, հետվնասվածքային ուղեղային վնասումներ, ուղեղաթաղանթաբորբ և գլխուղեղաբորբ, ունեն ելեկտրասրտագրության փոփոխություններ՝ դանդաղասրտություն, վերփորոքային պարոքսիզմալ հաճախասրտություն, նախասրտային և փորոքային էքստրակծկումներ, նախասրտերի ֆիբրիլյացիա, ռիթմի տարբեր փոփոխություններ, Q-T միջակայքի երկարացում, S-T սեգմենտի իջեցում կամ բարձրացում, T ատամիկի ինվերսիա, իսկ էխոսրտագրությամբ՝ սիստոլիկ և դիաստոլիկ դիսֆունկցիա:

Cerebrocardial Syndrome

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

The patients with cerebrocardial syndrome as different types of acute ischemic brain decease, subarachnoid hemorrhage, posttraumatic cerebral injuries, meningites, encephalites have electrocardiographic changes as bradycardia, supraventricular paroxysmal tachycardia, atrium and ventricular extrasystolia, atrium fibrillation and other disorders of rhytms, prolong Q-T interval, S-T segment depression or elevation, inverted T-way and echocardiographic ventricular systolic and diastolic disfunction.

Литература

1. Басанцова Н. Ю., Шишкин А.Н., Тибекина Л.М. Цереброкардиальный синдром и его особенности у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Вестник Санкт-Петербургского университета, 2017, т.12, вып. 1, с. 31–47.
2. Белкин А.А., Громов В.С., Левит А.Л., Малкова О.Г. Цереброкардиальный синдром. Дифференциальная диагностика, лечебная тактика и клинические наблюдения. Клинические наблюдения, 2014,1, с. 29–38.
3. Лиманкина И.Н. Цереброкардиальный синдром. Вестник аритмологии, 2009, 58, с. 26–37.
4. Лиманкина И. Н. Кардиомиопатия такотсубо. Вестник аритмологии, 2009, 56, с. 48– 58.
5. Лиманкина И.Н. Цереброкардиальный синдром . Вестник аритмологии, 2010, 58, с. 26– 39.
6. Лис М.А. , Солоненко Ю.Т., Добродей М.А. Электрокардиографические критерии оценки тяжести мозговой патологии. Рубрики: 76–29–30, 76-29-51 (январь 1996 –

- декабрь 1998). Тема НИР: “Проявления цереброкардиального синдрома при мозговой патологии различного генеза”.
7. *Прекина В.И., Чернова И. Ю.* Препараты метаболического действия в коррекции цереброкардиального синдрома при инсульте. Современные проблемы науки и образования, 2018, 4.
 8. *Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А., Фоякина А.В.* Ишемический инсульт и вариабельность ритма сердца. Креативная кардиология, 2008,1, с. 93-102.
 9. *Соколова А.А., Царек И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А.* Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике. Трудный пациент, 2015, т.13, 7, с. 36-40.
 10. *Фоякина А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А.* Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб., 2005.
 11. Цереброкардиальный синдром. Jun. 4th, LiveJournal.
 12. *Akil E., Tamam Y., Akil M.A.* Identifying autonomic nervous system dysfunction in acute cerebrovascular attack by assessments of heart rate variability and catecholamine levels.// J.of neurosciences in Rural Practice, 2015, v.6, 2, p.145-150.
 13. *Del Rio R., Quintanilla R.A., Orellana J.A. Retamal M.A.* Neuron-glia crosstalk in the autonomic nervous system and its possible role in the progression of metabolic syndrome: A new hypothesis. Front Physiol., 2015, v.34, p.350-367.
 14. *Kurowski V., Kaiser A., von Hof K.* Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (takotsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms and prognosis. Chest, 2007, v.132, p. 809-816.
 15. *Manea M.M., Comsa M., Minca A., Dragos D., Popa C.* Brain-heart axis: review article, J. of Medicine and life, 2005, v.8, issue 3, p. 266-271.
 16. *Mehta N.K., Aurigemma G.R., Rafeq Z., Starobit O.* Reverse takotsubo cardiomyopathy: after an episode of serotonin syndrome, Tex. Heart Inst. J., 2011, v.38, p. 568-572.
 17. *Selye H.* Stress and general adaptation syndrome. British medical journal, 1950, v. 4667, p. 1384-1392.
 18. *Singal P.K., Kapur N., Dhillon K.S., Beamich R.E., Dhalla N.S.* Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy, Can. Physiol.Pharmacol., 1982, v. 60, p.1390-1397.
 19. *Van den Bergh W.M., Algra A., Rinkel G.L.* Electrocardiographic abnormalities and serum magnesium in patients with subarachnoid hemorrhage, Stroke, 2004, 35, p. 644.
 20. *Winklewski P.J., Radkowski M., Demkow U.* Cross-talk between the inflammatory response, sympatic activation and pulmonary infection in the ischemic stroke, J. of Neuroinflammation, 2014, v. 11, p. 213-225.

ՀՏԴ 616.5-002-02:616.97

**Մաշկի ժամանակագրական ծերացման
և լուսածերացման կառուցվածքագործառնության
ու մոլեկուլային առանձնահատկությունները**

**Խ.Մ. Խաչիկյան, Հ.Ղ. Ազարյան, Գ.Ա. Հարությունյան,
Ա.Պ. Թոփչյան**

*Երևանի Մ.Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
մաշկաբանության և սեռավարակաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կոթլուհի փ., 2*

Բանալի բառեր. մաշկի ժամանակագրական ծերացում, մաշկի լուսածերացում, տելոմերներ, P53-սպիտակուց, մատրիքսային մետալոպրոտեինազաներ, մատրիքսային մետալոպրոտեինազաների ինհիբիտորներ, միկրոՌՆԹ, օքսիդատիվ սթրես

Ներածություն

Գեղաբանական-գեղարարական բժշկությունն ինքնուրույն գիտական դիսցիպլին է, ժամանակակից բժշկագիտության բարձր սոցիալական պահանջվածության, բարձրտեխնոլոգիական և բուռն զարգացող ճյուղերից մեկը, որի հիմնական խնդիրը մաշկի տարիքային հետաճական բնական (ժամանակագրական ծերացում) և արտելերատիվ (լուսածերացում, ակտինիկ լուսավնասում) փոփոխությունների դեմ պայքարն է, մարդու արտաքին տեսքի (գեղեցկություն, համաչափություն) բարելավումը և կյանքի որակի փոփոխությունը [1, 15, 16, 40, 43, 46]:

Չնայած բնագավառի նկատելի առաջընթացին՝ ախտորոշիչ մեթոդները (գննում, շոշափում, ժամանակագրական ծերացման և լուսածերացման փուլերի որոշման նպատակով կիրառվող այսպես կոչված վիզուալ սանդղակներ են) սուբյեկտիվ են, ապացուցողականությունից դուրս, հնամենի: Ախտաձևաբանական մեթոդը (ոսկե ստանդարտ) հազվադեպ է կիրառվում (ներխուժական է, վնասվածքային, խնդրահարույց, հղի իրավաբանական և գեղագիտական հետևանքներով):

Հիվանդների սպասելիքների և բավարարվածության աստիճանի բարձրացման, բժշկական օգնության որակի բարելավման նպատակով մաշկի հետաճական գործընթացների ախտորոշման, բուժման և կանխարգելման մեթոդները շարունակում են կատարելագործվել: Ցիտոգենետիկայի, կենսաքիմիայի, կենսաֆիզիկայի հիմնարար հետազոտությունների արդյունքում մշակվում են ախտորոշման նոր, օբյեկտիվ, բարձր տեղեկատվական մեթոդներ և մաշկի երիտասարդացման կանխատեսելի արդյունք ապահովող նվազներխուժական տեխնոլոգիաներ: Ստեղծվում է բուժախտորոշիչ գործընթացի արդյունավետության գնահատման ցուցանիշների ապացուցողական բազա: Մշակվում են նոր, օբյեկտիվ, բուժման ֆիզիոլոգիական, ախտաձագումնաբանորեն առավել հիմնավորված մեթոդներ (նորաստեղծ, հեղինակային քայլերի ալգորիթմ) և մեթոդիկաներ (արդեն իսկ կիրառվող քայլերի ալգորիթմ), [1, 6, 8, 28, 46]:

Մաշկի ծերացումը

Մաշկի ծերացումն օրգանիզմի ընդհանուր կենսաբանական ծերացման մի մասն է (բնական, հարաձուռն, նվազ ուսումնասիրված), երբ օրգանիզմի կենսաբանական հնարավորություններն աստիճանաբար և անդառնալիորեն սահմանափակվում են: Այն պայմանավորված է բազմաթիվ ներծին (էնդոկրին, իմունաբանական, հոգեկան ախտաբանություն, հոգեբանական ծանրաբեռնվածություն ևն) և արտածին (մասնագիտական վնասակար գործոններ, ալկոհոլիզմ, նիկոտինիզմ, կլիմայական անբարենպաստ գործոններ, հավելյուրդային ճառագայթում, այրվածքներ, մաշկի անբավարար խնամք և այլն) գործոնների կոմբոյնացիայի ազդեցությամբ (ծերացման միջավայրային տեսություն), [15, 16, 40, 43]:

Մաշկի ժամանակագրական ծերացում

Մաշկի ժամանակագրական ծերացումը (ՄԺԾ, ֆիզիոլոգիական ծերացում, ներքին ծերացում, բովանդակային ծերացում, intrinsic aging) գերազանցապես պայմանավորված է ծագումնաբանական և նյութափոխանակային գործոններով: ՄԺԾ-ի ախտանիշներն առավել ակնառու են հատկապես մաշկի փակ (լուսապաշտպանված) տեղամասերում (օրինակ՝ բազուկների ծալիչ մակերեսներին), [7, 23, 54]:

Հյուսվածքաբանորեն ՄԺԾ-ն դրսևորվում է (բջջային ծերացման հյուսվածքաբանական մոդել) վերնամաշկի նեղացումով և ըստ այդմ՝ վերնամաշկի և բուն մաշկի միջև շփման մակերեսի փոքրացումով ու

վերնամաշկի սնուցման մակերեսի փոքրացումով: Այս ամենի հետևանքով վերնամաշկի հիմքային բջիջների (կերատինոցիտներ, մելանոցիտներ) և բուն մաշկի թելքային բջիջների (ֆիբրոբլաստներ) պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը նվազում է: Միաժամանակ արտահայտչականանում է մաշկի ծերացման մարկերը (b-գալակտոզիդազան), կազմալուծվում են կոլագենային և էլաստինային թելքային կառույցները («TGF-β)/Smad-2» փոխհարաբերության խախտման և շարակցական հյուսվածքի աճի գործոնի նվազման հետևանքով, տեղումն ապատասխան գլուխը, ինչպես նաև օլիգոսախարիդները (ապահովում են մաշկի ջրապաշտպան գործառույթը), [23, 33]:

Մաշկի լուսաձերացում

Լուսաձերացումը (ԼԾ, արտաքին ձերացում, երևութային ձերացում, extrinsic aging) պայմանավորված է գերազանցապես մաշկի հավելուրդային ճառագայթամաբ (օրինակ՝ դեմքի մաշկի ձերացումն ավելի քան 80%-ով պայմանավորված է ԱՄՃ-ներով): ԼԾ-ի ախտանիշներն առավել ակնառու են մաշկի բաց (լուսանպաշտպան) տեղամասերում (դեմքին, վզին, պարանոցին, ձեռքերի թիկնային մակերեսներին, նախաբազուկներին և այլն): Ի տարբերություն ՄԺԾ-ի՝ ԼԾ-ն զարգանում է առաջանցիկ տեմպերով (ըստ էության՝ վաղաժամ ձերացում), [7, 51]:

Ի տարբերություն ՄԺԾ-ի՝ ԼԾ-ի դեպքում վերնամաշկը հաստանում է: Բանն այն է, որ կորնեոցիտների դեմոնոտմալ կապերը չեն քայքայվում, կորնեոցիտները մնում են միմյանց սոսնձված ու չեն տարանջատվում, եղջերաշերտը չի շերտազատվում, ու վերնամաշկն այդպիսով հաստանում է:

Խախտվում է բջիջների տարբերակման գործընթացը, քանի որ եղջերաշերտի բջիջների կառուցվածքային անլուծելի սպիտակուցներից ինվոյուկրինը (բջիջների տարբերակման մարկեր) արտահայտչականանում է, բջիջների տարբերակումը՝ ուժգնանում [54]:

Խախտվում է բջիջների պրոլիֆերատիվ գործընթացը, քանի որ վերնամաշկի հիմքային շերտի բջիջների մակերեսային b1-ինտեգրինի (վերնամաշկի ցողունային բջիջների մարկեր) արտահայտչականությունը նվազում է:

Կերատինոցիտների I և VII տեսակի կոլագենների (դերմոէպիդերմալ միավորման խարիսխային ֆիբրիլներ) արտահայտչականությունը նվազում է: Վերնամաշկի ու բուն մաշկի միջև կապերի թուլացումը հանգեցնում է կնճիռների առաջացման [12]:

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ էլաստինի արտահայտչականությունն աճում է շուրջ 4 անգամ: Բուն մաշկում ի հայտ են գալիս էլաստինային

ոչ նորմալ թելքային կառույցներ (ի վերջո ձևավորվում է արևային էլաստոզ): Հետագայում էլաստոլիզի հետևանքով պրոտեազաները քայքայում են էլաստինը : ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ տրոպոէլաստինի մոլեկուլները դառնում են շատ զգայուն ֆերմենտային քայքայման նկատմամբ, և հեշտանում է էլաստինի տարիքային դեգրադացիան, այսինքն՝ քայքայումը [10, 26, 32]:

Եթե ՄԺԾ-ն գերազանցապես ժամանակային գործընթաց է, ապա ԼԾ-ն գերազանցապես կախված է մաշկի հավելուրդային ճառագայթման ուժգնությունից, երկարատևությունից, մաշկի լուսաստեսակից և այլն (ուղղորդված ախտաձագումնաբանական ազդեցություն, արևադարձային կամ մերձարևադարձային երկրներում ապրող կամ բաց երկնքի տակ աշխատող և կամ մաշկի I և II լուսաստեսակի մաշկ ունեցող անձանց շրջանում ԼԾ-ն առավել ուժգնորեն է արտահայտվում):

ԼԾ-ի դեպքում անդրմանուշակագույն ճառագայթները (ԱՄՃ) վնասում են քրոմոսոմային տելոմերները, արագացնում են նրանց կարճացման գործընթացը, մակածում թթվածնային պայթյունի ռեակցիաներ, որի հետևանքով օրգանիզմը ողողվում է ազատ ռադիկալներով՝ համապատասխան հետևաբանությամբ (վնասվում են բջիջների թաղանթների կառուցվածքային լիպիդները, սպիտակուցները, գլիկոպրոտեիդները, խթանվում են ծերացման, կանցերոգենեզի, բորբոքման, աթերոգենեզի, օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման գործընթացները և այլն), [24, 36, 48]:

Չնայած ՄԺԾ-ն և ԼԾ-ն կլինիկորեն տարբեր են, այդուամենայնիվ նրանց բջջային և մոլեկուլային մեխանիզմները համանման են [15, 43, 52]:

ԼԾ-ի դեպքում, ՄԺԾ-ի բուն գործընթացից զատ, մաշկի բաց տեղամասերը ենթարկվում են ԱՄՃ-ների լրացուցիչ ազդեցության (ԼԾ-ն ավելին է, քան ՄԺԾ-ն, քանի որ զարգանում է առնվազն մեկ լրացուցիչ գործոնի՝ ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ, ԼԾ-ն առաջանցիկ տեմպեր է հաղորդում ՄԺԾ-ին, արագացնում է այն, արսելերատիվ լուսածերացում): Մաշկի հետաճական փոփոխություններն առաջանում և զարգանում են աստիճանաբար՝ սկզբնական շրջանում թիրախավորելով դեմքի վերին, ապա նաև ստորին կեսը: Նախնառաջ ձևավորվում են միջինքային (18-30 տարեկանում), ապա շուրջակնային կնճիռները (25-35 տարեկանում), հետո՝ սագաթաթիկները և գերզունակային բծերը (40 տարեկանում), ավելի ուշ՝ շուրջշրթունքային կնճիռները և ակոսները (40-50 տարեկանում), ի վերջո աղավաղվում է դեմքի օվալը (50-60 տարեկանում), [1, 22]:

Մաշկի լուսածերացման ախտաձագումը (մաշկի ծերացման մոլեկուլային մեխանիզմները)

ՄԺԾ-ի և ԼԾ-ի բջջային և մոլեկուլային մեխանիզմները համաձայն են: Դրանց բացահայտումը հնարավորություն է ընձեռել մշակելու հակատարիքային բուժման և ԱՄՃ-ների բացասական ազդեցությունը չեղարկող կանխարգելիչ նոր և արդյունավետ մարտավարություններ ու ռազմավարություններ [2, 3, 7, 9, 15, 25, 29, 33, 43]:

Ստորև ներկայացված են ԱՄՃ-ների կողմից մաշկի վնասման կարևորագույն մոլեկուլային մեխանիզմները :

Տելոմերների դերը (ծերացման ծագումնաբանական տեսություն)

Ըստ մաշկի ծերացման ծագումնաբանական տեսության՝ բջջային ծերությունն ի սկզբանե կանխորոշված է տելոմերների (քրոմոսոմների ծայրային կրկնվող նուկլեոտիդային հաջորդականություններ, որոնք պահպանում են քրոմոսոմները կազմալուծումից և ոչ նորմալ ռեկոմբինացիաներից, հակակազմալուծական և հակառուտոցային ազդեցությունից) ժամանակագրական փոփոխություններով: Բջջի յուրաքանչյուր կիսումից հետո տելոմերներն աստիճանաբար կարճանում են, որը հանգեցնում է ապոպտոզի խթանման և ուստի բջջիների միտոտիկ ներուժի սահմանափակման, բջջիների ծերացման (տելոմերների երկարությունը ծերության գործընթացի հետ զուգորդված ժառանգական հատկանիշ է): Այս գործընթացում կարևորվում է տելոմերազա ֆերմենտի դերը, որը խոչընդոտում և հետաձգում է ծերացումը [19, 24, 35, 48, 54]:

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ ակտիվանում են ԼԳՌ-ները, որը հանգեցնում է տելոմերների մուտացիաների, ուստի բջջիների ծերացման և մահվան [54]:

ԴՆԹ-ի վնասման դերը

Հավելյալային ԱՄՃ-ների շարունակական ազդեցությամբ մաշկածվում են ֆոտոքիմիական ռեակցիաներ (ճառագայթների էներգիան կլանվում է ԴՆԹ-ի ազոտային հիմքերի՝ քրոմոֆորների կողմից), վնասվում է բջջիների գենոմային ԴՆԹ-ն (ԴՆԹ-ի մոլեկուլում պիրիմիդինային և ցիկլոբուրանային դիմերների, ինչպես նաև այլ ֆոտոպրոդուկտների, օրինակ՝ ֆոտոպիրիմիդինների ֆոտոհիդրատների, թիմինային գլիկոլների առաջացում), խախտվում է վերջինիս ռեպլիկա-

ցիան, և տարբեր, այս համատեքստում նշանակալի սպիտակուցների (օրինակ՝ p53) մուտացիաներ են առաջանում (բջջիների ճակատագիրը պայմանավորված է բջջիների ԴՆԹ-ի վնասման աստիճանով և առանձնահատկություններով), [13, 41, 49]:

P53-սպիտակուցի դերը

Ուռուցքների աճը կասեցնող, պրոապոպտոզային (ապոպտոզի գեն-ինդուկտոր), բազմագործառության p53-սպիտակուցի դերը մաշկի նորմալ և ուռուցքային բջջիներում դժվար է գերազնահատել («գենոմի պահապանը»): Այն ցիտոպրոտեկտիվ ազդեցություն է ցուցաբերում (պաշտպանում է բջջիները ԱՄՃ-ներից), կանոնակարգում է բջջային կենսաշրջանը, բջջիների տարբերակման, իմուն, ծերացման, աուտոֆագիայի, ԴՆԹ-ի վերականգնման գործընթացները, նյութափոխանակությունը և այլն [14, 27]:

Հավելյալային ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ վնասվում է մաշկի բջջիների գենոմային ԴՆԹ-ն, որի հետևանքով ակտիվանում են p53-սպիտակուցները՝ թողարկելով վնասված բջջիների ապոպտոզի՝ այսպես կոչված համապարփակ կասպազային մեխանիզմները (նրանց ոչնչացման և էլիմինացիայի նպատակով): Սակայն բջջիների մի փոքրիկ, սակայն կանցերոգենեզի մեծ ներուժով օժտված խումբ խուսանավում է այդ ազդեցությունից (ապոպտոզի չի ենթարկվում) ու դուրս է գալիս հսկողությունից՝ չարորակացման մեծ վտանգ ներկայացնելով օրգանիզմի համար [4, 14, 27]:

Տարիքի հետ (ԱՄՃ-ների կրիտիկական զանգվածի ձևավորում) ապոպտոզը կանոնակարգող սպիտակուցների (պրոապոպտոզային և հակաապոպտոզային) հաշվեկշիռը խախտվում է հոգուտ հակաապոպտոզայինի: Ավելին, p53-սպիտակուցը մուտացվում է (կիսատրոհման երկարատև շրջան, մեծ քանակներով կուտակում, ապոպտոզի մակաձման գործառույթի կորուստ), նրա հակաուռուցքային ազդեցությունը նվազում է, ուստի կանցերոգենեզը խթանվում է [4, 5, 20, 50]:

Բջջային սպիտակուցների կազմալուծման դերը

ԱՄՃ-ները հանգեցնում են օքսիդատիվ սթրեսի, որի հետևանքով բջջային սպիտակուցները (լիզին, արգինին, պրովին և այլ ամինաթթուներ) մոդիֆիկացվում են (ձևավորվում են ալդեհիդներ, կետոններ, կազմալուծվում են կոլագենային և էլաստինային թելքային կառույցները): Առավել լուսաօքսիդացվում և կազմալուծվում են բուն մաշկի միջբջջային մատրիքսի սպիտակուցները (մատրիքսային մետալոպ-

րոտեինազաների, պրոտեասոմային պեպտիդազաների ազդեցությամբ և այլ մեխանիզմներով), [5, 11, 37, 47]:

Մատրիքսային մետալոպրոտեինազաների և մատրիքսային մետալոպրոտեինազաների էնդոգեն ինհիբիտորների դերը

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ մատրիքսային մետալոպրոտեինազաները (ՄՄՊ, ներքջային, թաղանթակապակցյալ, ցինկ պարունակող էնդոպեպտիդազներ, ախտորոշիչ և կանխատեսային կենսամարկերներ են) գերարտահայտչականանում են: Նրանք կազմալուծում են արտաբջջային (բունմաշկային) մատրիքսի սպիտակուցները (կոլագեն, էլաստին, լամինին, ֆիբրոնեկտին և այլն): Մակայն նրանց ազդեցությունը միարժեք չէ, օրինակ՝ ՄՄՊ-1-ը (կոլագենազ-1) կազմալուծում է I, II և III տեսակի, ՄՄՊ-8-ը (կոլագենազ-2, հատկապես սուր վիճակներում)՝ I, II, III, V, VII, VIII և X տեսակի և ՄՄՊ-9-ը (ժելատինազ)՝ IV և V տեսակի կոլագենային սպիտակուցները և այլն [5, 25, 31, 34, 37, 39, 41]:

Այսպիսով, ՄՄՊ-ների գերարտահայտչականացումը հանգեցնում է արտաբջջային մատրիքսի քայքայման, որը վաղաժամ ծերացման (կնճիռների ձևավորում) ձևաբանական հիմքն է, ավելին՝ լուսառուոցքածնության (ֆոտոկարցինոգենեզ) առաջին շրջանը [31, 37]:

ՄՄՊ-ների գործունեությունը կարգավորվում է բազմաթիվ մեխանիզմներով: Այս հարցում կարևոր դեր ունեն ՄՄՊ-ների հյուսվածքային ինհիբիտորները (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1,-2,-3 և -4, ՄՄՊ-ՀԻ), որոնք պատասխանատու են ոչ միայն ՄՄՊ-ների ակտիվության ճնշման (ցինկի հետ կապվելու մեխանիզմով), այլև ապոպտոզի խթանման, բջիջների պրոլիֆերատիվ ակտիվության ճնշման (հակառուոցքային ազդեցություն ունեն), անգիոգենեզի, մետաստազների առաջացման և մի շարք այլ գործառնություններում [37]:

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ ՄՄՊ-ները գերարտահայտչականանում են, իսկ ՄՄՊ-ՀԻ-ները՝ ընկճվում (խախտվում է հաշվեկշիռը ՄՄՊ-ների ակտիվացման և ճնշման միջև):

Այսպիսով, լուսածերացման գործընթացը պայմանավորված է ՄՄՊ-ների գերարտահայտչականության և ՄՄՊ-ՀԻ-ների թերարտահայտչականության հետևանքով տեղի ունեցող բունմաշկային մատրիքսային սպիտակուցների կազմալուծումով [14, 24, 31]:

ԱՃի ձևափոխող գործոնի և Smad-2 գործոնի դերը

Մաշկում ֆիբրոբլաստները (կոլագեն արտադրող հիմնական բջիջները) I տեսակի պրոկոլագենի արտադրությունը կանոնակարգում են աճի ձևափոխող b գործոնի (TGF-b) և Smad-2 գործոնի (TGF-b-ի ընկալիչների համար ազդանշանի գլխավոր փոխարկիչը) շնորհիվ («TGF-β)/Smad-2» ախտաբանական ուղի), [30, 38]:

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ «TGF-β)/Smad-2» փոխհարաբերությունը խախտվում է TGF-b II տեսակի ընկալիչների (TGF-b-II-R) ընկճման ճանապարհով (նվազում է ԱՄՃ-ի ազդեցության պերսիստենտ կենսամարկերներ՝ աճի ձևափոխող գործոնի և Smad-2 գործոնի արտահայտականությունը), որն իր հերթին հանգեցնում է կոլագենի արտադրության նվազման և լուսաձերագման կլինիկական նշանների ի հայտ գալուն [25, 38]:

Օքսիդատիվ սթրեսի դերը

Նշանակալի է թթվածնի ակտիվ ձևերի (ԹԱՁ, սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալ, ջրածնի գերօքսիդ, բարձրակտիվ հիդրոքսիլ ռադիկալ, սինգլետ թթվածին, լիպիդային գերօքսիդներ և այլն) դերը բունմաշկային արտաբջջային մատրիքսի վնասման գործում: ԹԱՁ-երն արտադրվում են միտոքոնդրիալ, պերօքսիսոմալ և էնդոպլազմային ցանցերում, տարբեր էնզիմների կողմից, ինչպիսիք են ցիկլօքսիգենազները, լիպօքսիգենազները, քսանտինօքսիդազները և այլն [42, 54]:

Արդարև, հակաօքսիդանտային համակարգերը ճնշում են օքսիդացման գործընթացները (օքսիդատիվ սթրեսի ռեակցիաներ), սակայն դրանց պաշարներն ի վերջո սպառվում են, սկսում են գերակշռել օքսիդացման գործընթացները, նշանակալի խտությունների են հասնում թթվածնի ռեակտիվ ձևերը, խաթարվում են բջիջների աճը և տարբերակումը, վնասվում են կենսաբանական թաղանթները, խախտվում են մաշկի գործառնությունները, ի հայտ են գալիս լուսաձերագման նշաններ, ի վերջո զարգանում է ուռուցքային կազմափոխություն [18, 36]:

Ծերունական քրոնիկական բորբոքման դերը

Թույլ արտահայտված քրոնիկական բորբոքումը մաշկի ծերացման գործընթացի բնութագրիչներից է (inflammaging): Այդ երևույթը մաշկի տարիքային հիվանդությունների թողարկման հիմք է: «Inflammaging»-ի մոդելը հետևյալն է. ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ վերնամաշկի բջիջներում զարգանում է օքսիդատիվ սթրես, ի հայտ են գալիս օքսի-

դացված լիպիդներ, որոնք ճանաչվում են կոմպլեմենտի համակարգի կողմից ու բորբոքում հարուցում: Ձևավորվում է ներսփռանք, մակրոֆագային համակարգն է ակտիվանում, գերարտահայտչականանում են մատրիքսային մետալոպրոտեինազաները, որոնք կազմալուծում են արտաբջջային մատրիքսի սպիտակուցները (կոլագեն, էլաստին և այլն), [17, 54, 55]:

ԱՄՃ-ների կրկնակի ազդեցության հետևանքով կոմպլեմենտի համակարգը գերակտիվանում է, վնասվում է դերմոէպիդերմալ միավորումը, որի վրա նստում են օքսիդացված լիպիդներով ծանրաբեռնված մակրոֆագերը: Վերջիններս արտադրում են պրոբորբոքային ցիտոկիններ և ԹԱԶ-եր, որոնք ապահովում են մաշկի երկարատև բորբոքումը [17, 55]:

ՄիկրոՌՆԹ կանոնակարգումների դերը

ՄիկրոՌՆԹ-ն (անգլ. microRNA, miRNA) ՌՆԹ-ի մոլեկուլի փոքր չկոդավորող մոլեկուլներ են, որոնք մասնակցում են գեների էքսպրեսիայի տրանսկրիպցիոն և հետտրանսկրիպցիոն կարգավորումներին ՌՆԹ-ինտերֆերենցիայի ճանապարհով:

Ի տարբերություն երիտասարդ մաշկի ֆիբրոբլաստների՝ ծերացող մաշկի ֆիբրոբլաստներում մի կողմից դիտվում է miR-23a-3p միկրոՌՆԹ-ի արտահայտչականացում, մյուս կողմից՝ հիալուրոնաթթվի արտադրության նվազում: Դա իրագործվում է հիալուրոնատախթազա-2 ֆերմենտի (HAS-2) և ուստի հիալուրոնաթթվի արտադրության ընկճման ճանապարհով [44]:

Ki-67-սպիտակուցի դերը

Բջջներում Ki-67-սպիտակուցի (նաև նրա դեմ արտադրվող ՀՄ-ների) քանակն աճում է միտոզի ժամանակ (Ki-67 սպիտակուցի առկայությունը վկայում է բջջների հիպերպրոլիֆերացիայի մասին), իսկ հետո՝ կտրուկ նվազում (մանավանդ ֆիզիոլոգիական հետաճական գործընթացների դեպքում):

Հավելյալային ԱՄՃ-ների քրոնիկական երկարատև ազդեցության հետևանքով Ki-67 սպիտակուցի արտահայտչականությունն աճում է, որը խթանում է բազալ կերատինոցիտների պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը (մաշկի մետատիպիկ քաղցկեղ, բազալ բջջային քաղցկեղ, մի շարք նևուսներ), [29, 45]:

Պրոլիֆերացվող կորիզային հակաձնի դերը

Հավելուրդային ԱՄՃ-ների ազդեցության արդյունքում աճում է նաև այսպես կոչված պրոլիֆերացվող կորիզային հակաձնի (PCNA) արտահայտչականությունը (բնորոշվում է մետաստատիկ մեծ ներուժով), [7]:

Այլ մեխանիզմներ

ԱՄՃ-ների ազդեցությամբ մաշկում զարգանում են բորբոքային ռեակցիաներ, իմունաճնշում, խթանվում են էլկոզանտիդների (պրոստագլանդիններ, լեյկոտրիեններ և այլն), օրնիտին-դեկարբօքսիլազայի (խթանում է բջիջների պրոլիֆերացիոն ակտիվությունը) և ազոտի օքսիդի սինթետազայի արտադրությունը, մելանոգենեզը և էլաստինի դեգրադացիայի գործընթացները: Մի կողմից ընկճվում է անգիոգենեզի ինհիբիտոր թրոմբոսպոնդին-1-ի, մյուս կողմից ակտիվանում է անոթների էնդոթելի աճի գործոնի (VEGF) արտահայտչականությունը [21, 53]:

Ընդունված է 24.06.20

Морфофункциональные и молекулярные особенности хронологического старения кожи и фотостарения

Х.М. Хачикян, Э.К. Азарян, Г.А. Арутюнян, А.П. Топчян

В статье представлены особенности хронологического старения кожи (физиологическое старение), что преимущественно обусловлено генетическими и метаболическими факторами, и фотостарения кожи, преимущественно обусловленного воздействием чрезмерного облучения.

Несмотря на клиническое различие, клеточные и молекулярные механизмы хронологического старения и фотостарения кожи аналогичны. Распознавание этих механизмов открывает возможности разработки новых и эффективных профилактических и лечебных стратегий для нивелирования негативного воздействия УФО на кожу и противовозрастного лечения.

Morphofunctional and Molecular Features of Chronological Skin Aging and Photoaging

Kh.M. Khachikyan, H.Gh. Azaryan, G.A. Harutyunyan, A.P. Topchyan

The article presents the features of chronological skin aging (physiological aging) which is predominantly due to genetic and metabolic factors and photoaging, predominantly due to the influence of excessive radiation.

Despite the clinical difference, cellular and molecular mechanisms of the chronological aging and photoaging are similar. The recognition of these mechanisms opens possibilities of development of new and effective preventive and curative strategies for levelling the negative influence of UVR on the skin and anti-age treatment.

Գրականություն

1. *Խաչիկյան Խ.Մ., Ազարյան Հ.Ղ.* Նվազնեփութական գեղարարական բժշկության ներարկային մեթոդները: Ուսումնասիրողական ձեռնարկ: 2017 թ., Երևան, 168 էջ:
2. *Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д.* Фотодерматозы и лучевой дерматит. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Второе рус. изд. Пер. с англ. М., 2007.
3. *Дубинская В.А., Виноградова Е.В.* Кожа человека: влагообмен и старение. Клин. геронтол., 2000, 7-8, с. 22-26.
4. Канцерогенез. Под ред. чл.-корр. РАМН проф. Заридзе Д.Г. М., Научный мир, 2000, с.15-18.
5. *Снарская Е.С., Франк Г.А., Завалишина Л.Э.* Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы при базально-клеточном и метатипическом раке кожи. Архив патологии, 2005, 1, с. 12-15.
6. *Хабаров В.Н., Селянин М.А., Зеленецкий А.Н.* Твердофазная модификация гиалуроновой кислоты для целей эстетической медицины. Вестн эстет. мед., 2008, 7 (3), с. 18-24.
7. *Чайковская Е., Губанова Е.* Фотостарение и биологическое старение кожи. М., 2003, 4, с. 44-50.
8. *Antoniou C., Kosmadaki M.G., Stratigos A.J., Katsambas A.D.* Photoaging: prevention and topical treatments. Am J Clin Dermatol, 2010, 11 (2): 95-102.
9. *Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J.* Photoaging of human skin. Photodermal Photoimmunol Photomed, 2000, 6: 239-44.
10. *Bonta M., Daina L., Mutiu G.* The process of ageing reflected by histological changes in the skin, Rom J Morphol Embryol, 2013, 54, 797-804.
11. *Bulteau A.L., Moreau M., Nizard C. et al.* Impairment of proteasome function upon UVA- and UVB-irradiation of human keratinocytes, Free Radic Biol Med., 2002, 32: 1157-70.
12. *Contet-Audonneau J.L., Jeanmaire C., Pauly G.* A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas, Br J Dermatol., 1999, 140(6): 1038-47.
13. *Courdavault S., Baudouin C., Charveron M.* Repair of the three main types of bipyrimidine DNA photoproducts in human keratinocytes exposed to UVB and UVA radiations, DNA Repair 2005; 4: 836-844.
14. *Denisenko T.V., Pivnyuk A.D., Zhivotovsky B.* p. 53, Autophagy-Metastasis, Cancers (Basel), 2018, 18, 10(5): 148.
15. Encyclopedia Britannica Premium Service. Aging, Encyclopedia Britannica, Accessed August 10, 2004.
16. *Fisher G., Kang S., Varani J. et al.* Mechanisms of photoaging and chronological skin aging, Arch Dermatol, 2002, 137: 1462-1470.
17. *Fougere B., Boulanger E., Nourhashemi F. et al.* Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging, J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(9): 1218—1225.
18. *Gu Y., Han J., Jiang Ch., Zhang Y.* Biomarkers, Oxidative Stress and Autophagy in Skin Aging. Ageing, Res Rev, 2020, 59: 101036.
19. *Heidenreich B., Kumar R.* TERT promoter mutations in telomere biology, Mutat Res, 2017, 771:15—31.

20. Helfrich Y.R., Sachs D.L., Voorhees J.J. Overview of skin aging and photoaging, *Dermatol Nurs*, 2008, 20; 177—183.
21. Howell B.G., Wang B., Freed I. *et al.* Microarray analysis of UVB regulated genes in keratinocytes: downregulation of angiogenesis inhibitor thrombospondin-1, *J Dermatol Sci*, 2004, 34: 185-94.
22. Kligman L. Photoaging: manifestations, prevention, and treatment, *Clin Geriatr Med*, 1989, 5: 235-51.
23. Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M., Szeimies R.M. Skin ageing, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(8): 873-84.
24. Kosmadaki M.G., Gilchrist B.A. The role of telomeres in skin aging/photoaging, *Micron*, 2004, 35: 155-9.
25. Lesiak A., Rogowski-Tylman M., Danilewicz M. *et al.* One week's holiday sun exposure induces expression of photoaging biomarkers. *Folia Histochem Cytobiol*, 2016, 1: 42-48.
26. Lewis K.G., Bercovitch L., Dill S.W., Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51: 1-21.
27. Lo P.K., Huang S.Z., Chen H.C., Wang F.F. The prosurvival activity of p. 53 protects cells from UV-induced apoptosis by inhibiting c-Jun NH2-terminal kinase activity and mitochondrial death signaling, *Cancer Res*, 2004, 23: 8736-8745.
28. Margolina A.A., Ernandes E.I., Zaykina O.E. *Novaya kosmetologiya*. M: Kosmetika Meditsina, 2002, 2: 6-15.
29. Marionnet C., Tricaud C., Bernerd F. Exposure to Non-Extreme Solar UV Daylight: Spectral Characterization, Effects on Skin and Photoprotection, *Int J Mol Sci*, 2015, 1: 68-90.
30. Massague J., Seoane J., Wotton D. Smad transcription factors. *Genes & Development*, 2005, 19 (23): 2783-810.
31. Mondal S., Adhikari N., Banerjee S., *et al.* Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and Its Inhibitors in Cancer, *Eur J Med Cham*, 2020, 194: 112260.
32. Mora Huertas A.C., Schmelzer C.E., Hoehenwarter W. *et al.* Molecular-level insights into aging processes of skin elastin, *Biochimie*, 2016, 128-129, 163—73.
33. Naylor E.C., Watson R.E., Sherratt M.J. Molecular aspects of skin ageing, *Maturitas*, 2011, 69(3): 249-56.
34. Oh J.H., Kim A., Park J.M. *et al.* Ultraviolet B-induced matrix metalloproteinase-1 and -3 secretions are mediated via PTEN/Akt pathway in human dermal fibroblasts, *J Cell Physiol*, 2006, 3: 775-785.
35. Panich U., Sittithumcharee G., Rathviboon N., Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging, *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 7370642.
36. Peres P.S., Terra V.A., Guarnier F.A. *et al.* Photoaging and chronological aging profile: Understanding oxidation of the skin, *J Photochem Photobiol B*, 2011, 2: 93-97.
37. Pittayapruek P., Meephansan J., Prapapan O. *et al.* Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis, *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 868.
38. Quan T., He T., Kang S. *et al.* Solar Ultraviolet Irradiation Reduces Collagen in Photoaged Human Skin by Blocking Transforming Growth Factor-Beta Type II receptor/Smad Signaling, *Am J Pathol*, 2004, 165(3): 741-51.
39. Quan T., Qin Z., Xia W. *et al.* Matrix-Degrading Metalloproteinases in Photoaging. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2009, 1: 20-24.
40. Quan T., Wang F., Shao Y. *et al.* Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*, 2013, 133: 658-667.
41. Ravanat J.L., Douki T., Cadet J. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *J Photochem Photobiol*, 2001, 63: 88-102.
42. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M.K. *et al.* Oxidative stress in aging human skin, *Biomolecules*, 2015, 5(2): 545-89.

43. Rittie L., Fisher G.J. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(1): a015370
44. Rock K., Tigges J., Sass S. et al. miR-23a-3p causes cellular senescence by targeting hyaluronan synthase 2: possible implication for skin aging, *J Invest Dermatol*, 2015, 135(2): 369-377.
45. Rudolph P., Tronnier M., Menzel R. et al. Enhanced expression of Ki-67, topoisomerase IIalpha, PCNA, p53 and p21WAF1/Cip1 reflecting proliferation and repair activity in UV-irradiated melanocytic nevi, *Hum Pathol*, 1998, 12: 1480-1487.
46. Sachs D.L., Varani J., Chubb H. et al. Atrophic and Hypertrophic Photoaging: Clinical, Histologic, and Molecular Features of 2 Distinct Phenotypes of Photoaged Skin, *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 480-488.
47. Sander C.S., Chang H., Salzman S. et al. Photoaging is Associated with Protein Oxidation in Human Skin In Vivo *Journal of Investigative Dermatology*, 2002, 118, 618-625.
48. Srinivas N., Rachakonda S., Kumar R. Telomeres and Telomere Length: A General Overview. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 558.
49. Tsatsou F., Trakatelli M., Patsatsi A. et al. Extrinsic aging: UV-mediated skin carcinogenesis, *Dermatoendocrinol*, 2012, 4(3): 285-97.
50. Voll R.E., Herrmann M., Roth E.A. et al. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*, 1997, 390, 350-351.
51. Wlaschek M., Tantcheva-Poor I., Naderi L. et al. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B*, 2001, 63: 41-51.
52. Yaar M., Gilchrist B.A. Aging of skin. In: Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K. et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York, McGraw-Hill, 2003, 1386-98.
53. Yano K., Kadoya K., Kajiya K. et al. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. *Br J Dermatol*, 2005, 152: 115-21.
54. Zhang S., Duan E. Fighting against Skin Aging. The Way from Bench to Bedside, *Cell Transplant*, 2018, 27(5), 729-738.
55. Zhuang Y., Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues - the roles of complement system and macrophage, *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014, 13(3): 153-61.

УДК 615.322 + 616.379-008.64](479.25)

Фруктозоиндуцированная токсичность: рациональность применения фитосбора

Л. М. Сукиасян

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

Ключевые слова: диетическая фруктоза, нейротоксичность, редокс-баланс, митохондриальный стресс, нейрональная пластичность, фитосбор

Настоящая статья является результатом обзора мировой литературы, посвященной фундаментальным исследованиям современной медицинской проблемы -- токсичности фруктозосодержащих диет. В статье освещается рациональность применения фитосбора в качестве поливалентного органопротектора. Известно, что длительное употребление фруктозы негативно сказывается на функциональном состоянии различных органов и систем организма. На сегодняшний день в научной литературе накоплено большое количество данных, свидетельствующих о кардио-, вазо-, нейро-, гепато-, нефротоксичности, индуцированных фруктозой. Исходя из этого изыскание методов цито- и органопротекции становится перспективным мультидисциплинарным научным направлением и динамично развивающейся отраслью профилактической медицины.

Согласно данным ВОЗ, среди населения мира в XXI веке наблюдается стремительный подъем заболеваемости сердечно-сосудистого, эндокринологического и неврологического генеза [1]. Более того, коморбидность эндокринологического профиля является предиктором неблагоприятного прогноза среди пациентов с сердечно-сосудистыми, неврологическими и другими распространенными заболеваниями, ухудшающими как прогноз таких пациентов, так и качество жизни. В силу того, что сахарный диабет (СД) является наиболее распространенной коморбидностью среди пациентов как кардиологического, неврологического профиля, так и пациентов с высоким гериатрическим индексом, оптимальная курация СД рассматривается в качестве стратегического компонента в маршрутизации таких пациентов [4].

В данном контексте следует отметить, что на сегодняшний день изменились взгляды в отношении безопасности длительного применения фруктозосодержащих диет в качестве заместительного режима питания у

диабетических пациентов. Еще 10 лет назад фруктоза считалась практически безвредным широко применяемым сахарозаменителем. Однако результаты современных исследований продемонстрировали, что данный изомер глюкозы из класса кетогексоз наряду с его широким применением является этиологическим фактором, запускающим развитие порочного круга, приводящего к дестабилизации гомеостаза организма в целом [17].

Таким образом, обогащенная фруктозой диета способствует развитию в организме различных патологических процессов, основные патогенетические звенья которых затрагивают развитие окислительного стресса и воспалительного процесса в различных органах и тканях [36].

Биохимические аспекты метаболизма фруктозы

Фруктоза (β -D-фруктофураноза) -- это эпимер глюкозы, широко встречающийся в пищевых продуктах, особенно во фруктах и меде [26]. Фруктоза является пятиуглеродным моносахаридом кетозой, поскольку имеет кетогруппу в положении второго углерода. Это основная структурная разница с глюкозой, являющейся альдозой, шестиуглеродным моносахаридом с альдегидной группой в положении первого углерода. Особенностью фруктозы является то, что в отличие от глюкозы, используемой практически всеми клетками организма для выработки энергии и имеющей для мозга исключительное значение, основным органом метаболизма фруктозы является печень. После всасывания в кишечнике фруктоза поступает в портальное кровообращение, достигает печени, поглощается гепатоцитами посредством GLUT2-опосредованного процесса и немедленно превращается с помощью кетогексокиназы-С (КГК-С) во фруктозо-1-фосфат (Ф-1-Ф). КГК-С является белковым продуктом одной из двух альтернативно сплайсированных изоформ гена КГК. Она отличается от изоформы КГК-А взаимоисключающим экзоном. КГК-С имеет высокое сродство к фруктозе и также значительно экспрессируется в почках и тонкой кишке, тогда как все другие ткани экспрессируют КГК-А без высокого сродства к фруктозе [12]. Основное различие между метаболизмом печеночной фруктозы и глюкозы заключается в том, что КГК-С-опосредованное фосфорилирование фруктозы и ее распад до триозофосфатов дигидроксиацетонфосфата (ДГАФ) и глицеральдегид-3-фосфата (Г-3-Ф) под действием фермента альдолазы В [33], которые затем либо превращаются в глюкозу посредством глюконеогенеза, либо в триацилглицеролы (ТАГ), является энергетически нерегулируемым процессом, в то время как гликолиз четко регулируется в соответствии с энергетическим состоянием клетки на уровне фосфофруктокиназы (ФФК) [18]. В результате фруктоза может непрерывно поступать в процесс гликолиза, в то время как метаболизм глюкозы регулируется ФФК по принципу обратной отрицательной связи. Таким образом, повышенное усвоение и метаболизм фруктозы способны вызывать снижение уровня печеночно-клеточной АТФ, что при-

водит к беспрепятственному усиленному гликолитическому пути из-за отсутствия ингибирования ФФК. Более того, постпрандиальные уровни Ф-1-Ф также могут аллостерически активировать белок, регулирующий глюкокиназу, который усиливает поглощение глюкозы, индуцируя челночную доставку глюкокиназы из ядра в цитоплазму и активируя процесс фосфорилирования, т. е. накопление глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф) [37]. Примечательно также, что эксперименты на кроликах, вскармливаемых фруктозой, выявили повышение внутриклеточного уровня фруктозы-2,6-бисфосфата, мощного активатора ФФК. Наконец, повышенные уровни Ф-1-Ф также вызывают индукцию пируваткиназы печеночного типа. Таким образом фруктоза, очевидно, способна стимулировать поглощение глюкозы и процесс гликолиза в печени, минуя гормональную регуляцию, и опосредовать изменения в результате модификации различных альтернативных путей глюкозопревращающего метаболизма [31] (рисунок).

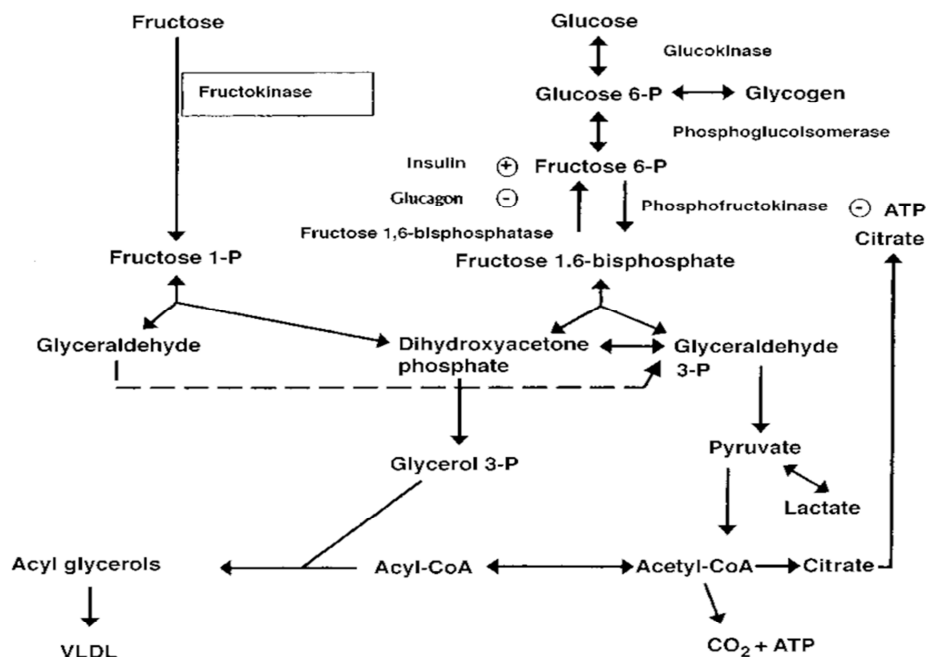


Рисунок. Биохимические аспекты метаболизма фруктозы [14]

Роль фруктозы в дестабилизации окислительно-восстановительного (редокс) баланса

Поддержание редокс-потенциала клетки является критически важным для обеспечения ее нормального функционирования [20]. Нарушение редокс-потенциала известно как окислительный стресс, развитие которого наблюдается на фоне дестабилизации антиоксидантной и прооксидантной систем и чревато окислительным взрывом, запускающим механизмы

клеточной гибели, как запрограммированного апоптоза, так и других видов смерти клетки, коими являются аутофагия и некроз [11]. В современной научной литературе достаточно сведений, свидетельствующих о том, что окислительным стрессом опосредованы такие патологические процессы, как атеросклероз, гипертензия, нейродегенеративные заболевания, диабет, бесплодие, синдром хронической усталости, процессы старения и т.д. В то же время следует отметить, что окислительный стресс в норме имеет критически важное значение для разворачивания иммун-протективных процессов в организме млекопитающих, путем образования активных радикалов, таких как АФК и АФА [30]. К тому же АФК рассматриваются как клеточные молекулы-мессенджеры, обеспечивающие нормальную синаптическую пластичность в функционировании мозга. Таким образом, этим радикалам характерна двоякая роль, определяемая дозозависимым эффектом [41]. Регуляция редокс-баланса осуществляется с помощью функционирования антиоксидант-прооксидантной системы. Антиоксидантная система включает вещества, ингибирующие генерацию АФК благодаря лимитации радикалообразующих реакций, таких как реакции Фентона, Габера-Вейса и других, или активно нейтрализующие уже образованные радикалы в результате физиологических и патологических процессов в организме. Известно, что основными антиоксидантами являются супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты глутатионовой системы. Результаты исследований по токсичности фруктозы свидетельствуют о том, что в плазме крови получающих фруктозу грызунов отмечается достаточно высокое содержание ТАГ [22]. В печени высокая концентрация ТАГ приводит к увеличению бета-окисления и повреждению клеток, т.е. к окислительному стрессу. В то же время прекращение потребления фруктозы в экспериментальной группе животных демонстрирует улучшение этих параметров, доказывая возможность обратимости фруктозоиндуцированных повреждений тканей. Это вполне может провоцировать высокий риск развития гипертонии при прогрессирующем увеличении потребления фруктозы [23]. Таким образом, обогащенная фруктозой диета способствует развитию окислительного стресса и воспалительного процесса в различных органах и тканях [24]. Кроме того, чрезмерное поглощение и фосфорилирование фруктозы в печени также может привести к истощению внутриклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) и в итоге к увеличению продукции мочевой кислоты, которая, в свою очередь, провоцирует метаболические осложнения. Гиперурикемия патогенетически связывается с гипертонией, диабетом, метаболическим синдромом, заболеваниями почек и ССЗ [21]. Следует отметить, что в случае фруктозоиндуцированной токсичности окислительный стресс является и следствием фруктации и накопления в инсулиннезависимых тканях патогенетических факторов -- конечных продуктов гликирования (AGEs) [8]. Все эти данные свидетельствуют о токсическом эффекте фруктозы при упот-

реблении в больших количествах и/или длительном ее воздействии на организм.

Нейротоксичность фруктозы

На основе систематизированного анализа недавно проведенных исследований следует отметить, что патогенетические пути реализации токсикогенного воздействия фруктозы могут происходить как непосредственно – путем дестабилизации редокс-потенциала, так и опосредованно – путем индуцирования образования глиоксаля и метилглиоксаля [25].

На сегодня одним из весьма очевидных проявлений токсичности фруктозы, и в то же время актуальной проблемой нейробиохимии и медицины, является негативное воздействие фруктозы на морфофункциональные характеристики нервной ткани организма, описанное как нейротоксичность [42]. Доказано, что диета с высоким содержанием фруктозы способна запускать повреждающее воздействие через многоступенчатый механизм, с промежуточными метаболитами, такими как глицеральдегид, глицеральдегид-3-фосфат и дигидроксиацетонфосфат, и путем образования высокореактивных альдегидов с последующей индукцией выраженного окислительного стресса [5]. С другой стороны, окислительный стресс способствует нарушению процессов возбудимости через модификацию мембраносвязанных каналов, обеспечивающих процессы реполяризации и последующей деполяризации, вызывая сбой нейрональной деятельности, что вполне может провоцировать и усугублять нейродегенеративные болезни [6]. Например, свидетельствуется, что у крыс диетиндуцированные эффекты ухудшают синаптическую пластичность гиппокампа и пространственную память [38]. Такое индуцированное окислительным стрессом воздействие проявляется и в изменении активности ацетилхолинэстеразы и нарушении митохондриальной функции различных структур головного мозга [16]. При этом следует отметить, что патофизиологические механизмы церебральных проявлений еще не полностью выяснены и требуют дальнейшего изучения в клинических испытаниях. Благодаря некоторым проведенным в данном направлении исследованиям, оценивающим влияние высоких уровней фруктозы в головном мозге крыс (индуцированного путем ее острого введения), был определен биохимический профиль спинномозговой жидкости и сыворотки крови, а также активность митохондриальных ферментов цикла Кребса в нейронах коры головного мозга [27]. Результаты исследования указали на повышенные уровни молочной кислоты в сыворотке крови и малатдегидрогеназы (МДГ) в клетках гиппокампа в экспериментальной модели животных. Как известно, МДГ задействована в окончательном этапе цикла Кребса, восстанавливая уровень оксалоацетата для непрерывного окисления ацетил-КоА в митохондриях, в процессе которого высвобождаются восстановительные эквиваленты NADH, окисляемые в комплексе дыхательной цепи I

[13]. МДГ также участвует в малатаспартатном челночном механизме, транслоцируя электроны из цитозольного NADH в митохондриальный матрикс для окисления в дыхательной цепи, так как митохондриальные мембраны непроницаемы для этого кофермента. Повышенные уровни лактата и МДГ свидетельствуют о митохондриальной дисфункции, определяемой как митохондриальный стресс, ровно как и об окислительном стрессе в целом [35]. Таким образом, острое введение фруктозы способно вызывать окислительное повреждение липидов и белков и изменение ферментативной антиоксидантной защиты в коре головного мозга, а как известно, окислительный стресс рассматривается в качестве одного из ключевых молекулярных механизмов метаболических дефектов, вызванных фруктозой [39].

Повышенная активность МДГ без параллельного увеличения активности других ферментов цикла может способствовать увеличению соотношения NADH / NAD⁺ и полному блокированию цикла, поскольку NAD⁺ также обеспечивает активность изоцитратдегидрогеназы и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы. Более того, фруктозо-ассоциированный окислительный стресс опосредован также активацией альтернативного полиольного пути через продукцию NADH и тем, что альдозоредуктаза, конкурируя с глутатионредуктазой за NADPH, приводит к снижению глутатиона [19]. Доказано, что такая модификация биоэнергетики может лежать в основе нарушений когнитивных функций, синаптической пластичности, плотности дендритного пучка и нейрогенеза в гиппокампе, а также потере нейронов [29]. Таким образом, очевидно, что фруктоза оказывает нейротоксическое действие на кору головного мозга крыс в модели индуцированной фруктоземии, а токсичность фруктозы может играть важную роль в неврологических симптомах у больных, применяющих диеты с высоким содержанием фруктозы.

Рациональность применения фитосбора

Наряду с современными нетрадиционными методами профилактики и лечения различных заболеваний, предполагающими назначение синтетических препаратов, в последнее время все большее распространение и актуальность получают лекарственные растительные составы, являясь альтернативным или комплексным составляющим терапевтического потенциала. Некоторые растительные экстракты были оценены на предмет их возможного применения в качестве терапевтического потенциала в предотвращении прогрессирования заболеваний, в частности для предупреждения инсулинорезистентности и окислительного стресса, вызванного диетой с высоким содержанием фруктозы [28]. Одним из таких претендентов на высокую терапевтическую эффективность является фитосбор, зарекомендовавший себя с достаточно хорошей стороны и полу-

чающий все большую признательность и применение среди населения нашей страны [3].

В качестве такой фитотерапии использование фитосбора, включающего листья гидропонической *Stevia rebaudiana Bertoni* (стевия), *Lycium barbarum* (годжи), *Leonurus cardiac Lamiacea* (пустырник сердечный), *Melissa officinalis Lamiacea* (мелисса), а также представителей флоры Арцаха – *Sambucus nigra* (бузина черная), *Ganoderma Lucidum* (тутовник лакированный), рассматривается вполне рациональным подходом, обеспечивающим разнонаправленное протективное действие на организм. Приводим краткое описание составных компонентов фитосбора в свете их доказанных лекарственных морфофункциональных эффектов на организм.

Lycium barbarum в традиционной медицине еще издавна известен как эффективное природное средство для лечения сахарного диабета [40], так как имеет выраженный антигипергликемический эффект, отмеченный в результате усиления метаболизма глюкозы и повышения чувствительности инсулиновых рецепторов. Кроме того, *Lycium barbarum* проявляет активность в регуляции экспрессии факторов активации кровеносных сосудов для модуляции вазоконстрикции, дилатации и неоваскуляризации, таких как эндотелин-1 (ЕТ-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β). *Lycium barbarum* может перестроить кровеносный сосуд и модулировать гемодинамику, воздействуя на клетки, связанные с кровеносными сосудами, и активирующие факторы.

Stevia rebaudiana Bertoni благодаря содержанию в листьях дитерпеновых гликозидов широко используется в качестве заменителя сахара, а природные фенольные соединения (флавоноиды) в листьях стевии характеризуются малой токсичностью, высокой и разносторонней активностью. Широкий спектр активности стевии включает, в частности, противодиабетическую, антиоксидантную, противовоспалительную [2]. Некоторые флавоноиды в ее составе являются даже более сильными антиоксидантами, чем β -каротин, витамины С и Е. Их антиоксидантная активность проявляется благодаря их синергизму с витаминами. Природные полифенолы могут модулировать редоксчувствительную сигнализацию, определяя степень окислительных потенциалов, регулируя ферменты, генерируя супероксид, перекись водорода и оксид азота и регулируя активацию транскрипционных факторов, чувствительных к окислителям. Гликозиды листьев стевии не только снижают экспрессию генов глюко-неогенеза в печени [7], повышают секрецию и активность инсулина, чувствительность клеток к действию инсулина на экспериментальной мышинной модели инсулинорезистентности, вызванной фруктозой, проявляя значительную гипогликемическую активность, но и снижают уровень окислительного стресса печени. Таким образом, известное гипогликемическое воздействие стевии оказывает посредством стимуляции выде-

ления инсулина, повышения толерантности к глюкозе и уменьшения выброса глюкагона. Кроме того, исследования показали, что растительные фитостеролы, структурно сходные с холестерином, конкурируют с холестерином за всасывание и, таким образом, играют значимую роль в поддержании здорового уровня холестерина. Таким образом, стевия благодаря содержащимся в ней стевиозидам и другим биологически активным веществам оказывает выраженное антиоксидантное, иммуномодуляторное и противоопухолевое воздействие [9], а эфирные масла в свою очередь обеспечивают противовоспалительное и заживляющее действие. Стевиозид воздействует как антагонист кальция, благодаря чему снижает артериальное давление и усиливает натрийурез. Показано также, что содержащиеся в стевии биологически активные вещества ускоряют процессы метаболизма стволовых клеток костного мозга, расширяют компенсаторные возможности организма, а изостевиол в составе стевии оказывает выраженное нейропротективное воздействие на ишемизированный мозг. Растительные NADPH-оксидазы, также известные как гомологи оксидазы респираторного взрыва, являются наиболее тщательно изученными ферментативными АФК-генерирующими системами, которые могут служить важными молекулярными звеньями во время АФК-опосредованной сигнализации в растениях [10]. Исследованиями на экспериментальной модели сахарного диабета II типа, вызванного интенсивным потреблением пищевой фруктозы, показано, что стевия проявляет мембраностабилизирующую роль путем снижения повышенного уровня общих фракций изоформ NADPH-оксидазы из тканей центральной нервной системы и регулирования NADPH-зависимой кислородпродуцирующей активности.

Leonurus cardiac обладает антибактериальной, антиоксидантной, противовоспалительной и обезболивающей активностью, а также используется в качестве дополнительного средства для улучшения работы сердца и кровообращения. Поскольку механизмы фруктозоиндуцированной нейротоксичности затрагивают нарушения митохондриальной функции и энергетического гомеостаза через митохондриальную генерацию АФК, сниженная продукция АФК предлагается в качестве возможного механизма нейропротекции и мембранопротекции в целом от воздействия патогенных факторов.

Sambucus nigra является хорошим источником белка, свободных и конъюгированных форм аминокислот, ненасыщенных жирных кислот, фракций клетчатки, витаминов, антиоксидантов и минералов. Компоненты с высокой биологической активностью в составе бузины, в первую очередь, включают полифенолы – соединения с потенциальными антиоксидантными свойствами. Противодействуя окислительному стрессу, повышая активность антиоксидантных ферментов глутатионовой системы в плазме крови и снижая уровень мочевой кислоты, это растение оказывает регулирующее влияние на артериальное давление, гликемию, а также

иммуностимулирующий, противоопухолевый и мембранопротекторный эффект [32].

Полисахариды гриба *G. lucidum* (GL-PSs) проявляют широкий спектр биологической активности, включая противовоспалительное, гипогликемическое, противоязвенное, противоопухолевое и иммуностимулирующее действие [15], а также различные биологически активные пептидогликаны с противовирусной и иммуномодулирующей активностью, а терпены в их составе определяют гипополидегическое и антиоксидантное действие.

Melissa officinalis еще издавна известна в традиционной медицине (более чем 2000 лет) и широко применяется как седативное, а также снижающее частоту сердечных сокращений, антибактериальное, противовоспалительное, антивирусное, спазмолитическое, антиоксидантное, нейротерапевтическое средство, периферический анальгетик, а также как средство, имеющее высокое сродство к холинергическим рецепторам [34]. Авиценна рекомендовал ее в качестве тонизирующего и седативного средства для лечения неврологических расстройств, благодаря наиболее важным ингредиентам в растении, коими являются фенольные соединения, флавоноиды, холинергические кислоты и производные терпенов.

Заключая краткий обзор составных компонентов данного фитосбора, можно констатировать, что последние, обладая вышеотмеченными протективными свойствами, уже в отдельности представляют собой уникальность в смысле их терапевтического потенциала. Интересным и необходимым является рассмотрение комплексного разностороннего воздействия фитосбора на отдельные функции органов и систем и на организм в целом с учетом качественных и количественных соотношений и взаимодействий составляющих общего.

Подводя итог обсуждаемой в настоящей статье теме, посвященной токсическому эффекту и действенным механизмам воздействия широко применяемых сегодня фруктозосодержащих диет, а также потенциальным возможностям натурального растительного лекарственного сырья в качестве фитотерапии, можно сделать следующее заключение:

- Фруктоза является углеводом с высоким токсическим эффектом, проявляющимся на уровне различных органов и систем организма.
- Фруктозу следует воспринимать в качестве инициатора, а также промотора заболеваний сердечно-сосудистого, неврологического и другого профилей.
- Стоит пересмотреть концепцию безопасности употребления фруктозы в качестве альтернативного заменителя глюкозы в рационе питания диабетических больных.

- Проведение преклинических испытаний на предмет определения рациональности применения данного фитосбора выглядит вполне оправданным с патофизиологической точки зрения.

Поступила 31.07.20

Ֆրուկտոզ-ասոցացված տոքսիկություն. դեղաբուսական հավաքածուի օգտագործման ռացիոնալությունը

Լ. Մ. Սուքիասյան

Հոդվածը ժամանակակից բժշկության արդի խնդիրներից մեկի՝ ֆրուկտոզի բարձր պարունակությամբ սննդակարգերի տոքսիկությանը վերաբերող համաշխարհային գրականության առկա հիմնարար հետազոտությունների տվյալների վրա կատարված ամփոփում է: Հոդվածում լուսաբանվում է պոլիվալենտ օրգանապրոտեկտոր դեղաբուսական հավաքածուի օգտագործման ռացիոնալությունը (նպատակահարմարությունը) կանխարգելիչ և համալիր թերապևտիկ ռազմավարությունների իրագործման ընթացքում: Հայտնի է, որ ֆրուկտոզի երկարատև օգտագործումը բացասաբար է անդրադառնում օրգանիզմի տարբեր օրգանների և համակարգերի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա: Միտ-անոթային, էնդոկրին, արտազատական և այլ համակարգերի վրա ապացուցված ազդեցության հետ մեկտեղ, վերջին ուսումնասիրություններն ընդգծում են նման սննդակարգերի արտահայտված նեյրոտոքսիկությունը, որը դրսևորվում է սինապտիկ պլաստիկության գործընթացների խախտմամբ և ուղեկցվում է գլխուղեղի ճանաչողական, հոգեհուզական և այլ գործունեության դիսֆունկցիայով: Ֆրուկտոզ-ինդուցված տոքսիկության հիմնարար մեխանիզմները ներառում են օքսիդատիվ-վերականգնողական պոտենցիալի խանգարումները, ինչպես նաև միտոքոնդրիալ սթրեսը և, որպես հետևանք, ուղեղի տարբեր կառույցներում մորֆոֆունկցիոնալ փոփոխությունները: Ներկայացված դեղաբուսական հավաքածուի համապարփակ, համընդգրկուն ազդեցության դիտարկումը և վերջինիս ռացիոնալ կիրառումը օրգանների և համակարգերի առանձին գործառույթների, ինչպես նաև ամբողջ օրգանիզմի կարգավորման նպատակով, հաշվի առնելով բաղադրիչների որակական և քանակական հարաբերակցությունները և փոխազդեցությունները, կարող են դառնալ ֆրուկտոզ-հարուցված ախտաբանությունների և մասնավորապես ֆրուկտոզ-ասոցացված նեյրոտոքսիկության դեպքում կարևոր կանխարգելիչ և բուժական ուղղություններից մեկը:

Fructose-induced Toxicity: Rational Application of Herbal Collection

L. M. Sukiasyan

This article is the result of a review of the world literature devoted to fundamental research of modern medical problems, the toxicity of high fructose containing diets. The article highlights the rationality of the use of the herbal collection submitted as a polyvalent organoprotector and stabilizer in preventive medicine and complex therapeutic strategies. It is known that long-term use of fructose negatively affects the functional state of various organs and systems of the organism. Along with the proven impacts on the cardio-vascular, endocrine, excretory and other systems, recent studies underscore significant neurotoxicity of such diets manifested as impairment in the processes of synaptic plasticity and realized in dysfunction of cognitive, emotional and other types of activity of the brain. The fundamental mechanisms of the fructose-induced toxicity include impact of the redox potential, as well as mitochondrial stress and the mediated morpho-functional changes in different structures of the brain. Consideration of the complex multi-faceted effects of the submitted herbal collection on individual functions of organs and systems and on the body as a whole, taking into account the qualitative and quantitative relationships and interactions of its components can become one of the most important preventive and therapeutic directions in the fructose-induced pathologies, and the fructose-neurotoxicity in particular.

Литература

1. Глобальный доклад по диабету ВОЗ 2018 [Global report on diabetes]. ISBN 978-92-4 456525. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf?ua=1>.
2. Каххорова Сохиба Ихтиёр Кизи, Кароматов Иномжон Джураевич (2017). Пищевое и лекарственное растение стевия (обзор литературы). Биология и интегративная медицина.(11), 107-125.-i
3. Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Аветисян Р.А. и др. Экспериментально-клиническое изучение влияния фитосбора Арцаха и диабета в комплексном лечении сахарного диабета. Мед. наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX , 1, с. 95-101.
4. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017, 16(6), с.5-56.
5. Adams SH, Stanhope KL, Grant RW, Cummings BP, Havel PJ. Metabolic and endocrine profiles in response to systemic infusion of fructose and glucose in rhesus macaques. Endocrinology, 2008, 149(6):3002-3008.
6. Agrawal R, Noble E, Vergnes L, Ying Z, Reue K, Gomez-Pinilla F. Dietary fructose aggravates the pathobiology of traumatic brain injury by influencing energy homeostasis and plasticity. J Cereb Blood Flow Metab., 2016, 36(5):941-953.

7. *Ahmad U, Ahmad RS.* Anti-diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complement Altern Med.*, 2018, 18(1):179. Published 2018, Jun 11. doi:10.1186/s12906-018-2245-2.
8. *Aragno M, Mastrocola R.* Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. *Nutrients.* 2017, 9(4):385.
9. *Babakhanyan M, Hovhannisian L, Gulyan A, et al.* The introduction of a new technical culture of sweet-herb (*Stevia Rebaudiana*Bertoni) in RA and NKR: a promising and profitable offer for public and private investments. *Journal Agroscience.* 2012, 5–6:296–302.
10. *Chavushyan VA, Simonyan KV, Simonyan RM, et al.* Effects of stevia on synaptic plasticity and NADPH oxidase level of CNS in conditions of metabolic disorders caused by fructose. *BMC Complement Altern Med.*, 2017, 17(1):540. Published 2017 Dec 19. doi:10.1186/s12906-017-2049-9
11. *Cheng SM, Cheng YJ, Wu LY, et al.* Activated apoptotic and anti-survival effects on rat hearts with fructose induced metabolic syndrome. *Cell Biochem Funct.*, 2014, 32(2):133-141.
12. *Diggle C.P., Shires M., Leitch D., et al.* Ketohexokinase; expression and localization of the principle fructose metabolizing enzyme. *J. Histochem. Cytochem.*, 2009, 57:763-774.
13. *Dupourque D and Kun E.* Malate dehydrogenases of ox kidney 2 Two substrate kinetic and inhibition analyses. *Eur J Biochem.*, 1969, 7: 247-252.
14. *Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ.* Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr.*, 2002, 76(5):911-922.
15. *Gao Y, Gao H, Chan E, et al.* Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum*, in mice. *Immunol Invest.*, 2005, 34(2):171-198.
16. *Guimarães CA, Biella MS, Lopes A, et al.* In vivo and in vitro effects of fructose on rat brain acetylcholinesterase activity an ontogenetic study. *An Acad Bras Cienc.*, 2014, 86: 1919-1926.
17. *Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA.* Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest.*, 2018, 128(2):545-555.
18. *Havel PJ.* Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutr Rev.*, 2005, 63(5):133-157.
19. *Jarukamjorn K, Jearapong N, Pimson C, Chatuphonprasert W.* A High-Fat, High-Fructose Diet Induces Antioxidant Imbalance and Increases the Risk and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Scientifica (Cairo)*, 2016, 2016:5029414.
20. *Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al.* Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.*, 2018, 68(5):1063-1075.
21. *Jia G, Aroor AR, Whaley-Connell AT, Sowers JR.* Fructose and uric acid: is there a role in endothelial function? *Curr Hypertens Rep.*, 2014, 16(6):434.
22. *Khan TA, Sievenpiper JL.* Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes. *Eur J Nutr.*, 2016, 55(Suppl 2):25-43.
23. *Khitan Z, Kim DH.* Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J Nutr Metab.*, 2013, 2013:682673. doi:10.1155/2013/682673
24. *Lopes A, Vilela TC, Taschetto L, et al.* Evaluation of the effects of fructose on oxidative stress and inflammatory parameters in rat brain. *Mol Neurobiol.*, 2014, 50(3):1124-1130.
25. *Macongonde E.A., Costa N.L.F., Ferreira B.K., et al.* Neurotoxic effects of fructose administration in rat brain: implications for fructosemia. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 2015, 87:2.
26. *Mayes PA.* Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr.*, 1993, 58(5 Suppl):754-765.

27. *Monteiro AA, Biella MS, Bristot SF, et al.* Characterization of the biochemical profile in serum of young rats submitted to high concentrations of fructose. *Revista Inova Saúde*, 2012, 1: 116-129.
28. *Mudassir H.A., Qureshi.S.A.* Centratherrum anthelminticum minimizes the risk of insulin resistance in fructose-induced type 2 diabetes. *J App Pharm Sci.*, 2015, 5(Supplement 1): 074-078.
29. *Rafati A, Anvari E and Noorafshan A.* High fructose solution induces neuronal loss in the nucleus of the solitary tract of rats. *Folia Neuropathol.*, 2013, 51: 214-221.
30. *Roberts CK, Sindhu KK.* Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.*, 2009, 84(21-22):705-712.
31. *Rutledge AC, Adeli K.* Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutr Rev.*, 2007, 65:13-23.
32. *Salehi B, López MD, Martínez-López S, et al.* Stevia rebaudiana Bertonio bioactive effects: From in vivo to clinical trials towards future therapeutic approaches. *Phytother Res.*, 2019, 33(11):2904-2917.
33. *Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, et al.* Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver. *Eur J Nutr.*, 2010, 49(1):1-9.
34. *Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B.* Melissa officinalis L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.*, 2016, 188:204-228.
35. *Shi Q and Gibson GE.* Up-regulation of the mitochondrial malate dehydrogenase by oxidative stress is mediated by miR-743a. *J Neurochem.*, 2011, 118: 440-448.
36. *Soares E, Prediger RD, Nunes S, et al.* Spatial memory impairments in a prediabetic rat model. *Neuroscience*, 2013, 250:565-577.
37. *Stanhope KL, Havel PJ.* Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.*, 2008, 19:16-24.
38. *Stranahan AM, Norman ED, Lee K, et al.* Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus*. 2008, 18(11):1085-1088.
39. *Tran LT, Yuen VG and Mcneill JH.* The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem.* 2009, 332: 145-159.
40. *Wang H, Lau BW, Wang NL, et al.* Lycium barbarum polysaccharides promotes in vivo proliferation of adult rat retinal progenitor cells. *Neural Regen Res.* 2015, 10(12):1976-1981.
41. *Yoshihara E, Masaki S, Matsuo Y, Chen Z, Tian H, Yodoi J.* Thioredoxin/Txnip: redoxosome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases. *Front Immunol.*, 2014, 4:514.
42. *Yukitoshi Izumi and Charles F. Zorumski.* Glial-Neuronal Interactions Underlying Fructose Utilization in Rat Hippocampal Slices. *Neuroscience.*, 2009, Jul 7; 161(3): 847-854.

Экспериментальная и профилактическая медицина

ՀՏԴ 547.262; 577.112.3; 612.82

**Էթանոլային թունավորման մոդելի վրա տաուրինի
ազդեցության տակ առնետների կապույտ բծի բջջային
կառույցների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի
հետազոտություն****Ք.Ա.Ներսիսյան, Մ.Հ.Դանիելյան, Ք.Վ. Կարապետյան***ՀՀ ԳԱԱ ալ. Լ.Ա. Օրբելու անվ. ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22**Բանալի բառեր.* կապույտ բիծ, նյարդաբջիջներ, էթանոլային թունա-
վորում, տաուրին

Աշխարհում ալկոհոլիզմի կտրուկ աճը մեծ սոցիալական խնդրի է վերածվել, քանզի էթանոլը անցողիկ և երկարատև-կայուն հետևանքներ է թողնում մարդու նյարդային համակարգի վրա [2]: Կախվածու-թյուն առաջացնող նյութերից օգտագործման հաճախականությամբ էթանոլը երրորդ տեղն է զբաղեցնում նիկոտինից և կոֆեինից հետո: Քրոնիկ ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի ժամանակ գլխուղեղի համար-յա բոլոր համակարգերում և կառուցվածքներում առաջանում են ֆունկցիոնալ և մորֆոլոգիական խանգարումներ [8]: Ընկալիչների և տարափոխիչների (հաղորդիչների) մակարդակում ֆունկցիոնալ փո-փոխությունները նախորդում են նեյրոնների ավելի ծանր կառուցված-քային վնասվածքներին [1]: Գլխուղեղի ալկոհոլային ախտահարում-ների պաթոգենեզի բնագավառում հետազոտությունների գիտական ձեռքբերումներն առաջարկում են մի շարք նյարդապաշտպան ար-դյունք ցուցաբերած դեղամիջոցներ [7,12]: Հայտնի է, որ ամինա-թթուներն օրգանիզմում նյութափոխանակային հսկողության սպիտա-կուցների ինչպես սինթեզի, այնպես էլ կատաբոլիզմի հիմնական բա-ղադրիչներն են: Այդ կապակցությամբ մեծ ուշադրության է արժա-նանում ալկոհոլիզմի ժամանակ նյութափոխանակային խանգարում-ների վրա ամինաթթուների և նրանց ածանցյալների ազդեցության ուսումնասիրությունը: Վերջին ժամանակաշրջանում հետազոտող-ների կողմից մեծ հետաքրքրության է արժանացել տաուրինը՝ պայ-

մանականորեն անփոխարինելի ամինաթթուն, որն ունի կարևոր ֆունկցիոնալ նշանակություն պարզ պեպտիդների կազմում և ազատ ձևով [9,10]: Ալկոհոլի չարաշահումը բերում է օրգանիզմում տաուրինի դեֆիցիտի, անգամ խախտում է օրգանիզմի՝ նրա յուրացման ընդունակությունը [7]: Տաուրինն ընդունակ է չափաբաժնային ձևով շտկելու էթանոլի խթանող և դրդապատճառային հնարավորությունները [13]: Կլինիկական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ տաուրինի կիրառումն էթանոլ օգտագործող հիվանդների կողմից հանգեցնում է արյան մեջ ագետալդեհիդի պարունակության նվազման, ինչը չի նկատվում հսկիչ խմբի մոտ, որտեղ առնետները տաուրին չէին ստացել [15]: Այսինքն՝ տաուրինը օրգանիզմին օգնում է խուսափել բացասական հետևանքներից, որոնք առաջանում են ալկոհոլի առգրավման ժամանակ: Համաշխարհային հետազոտողների տվյալների համաձայն՝ ալկոհոլիզմով տառապող հիվանդներին դետոքսիկացիայի առաջին փուլերում տաուրինի նշանակումը բարելավում է նրանց ինքնագագացողությունը և օրգանիզմի ընդհանուր վիճակը [14]:

Հայտնի է, որ կապույտ բիծը, ինչը պարունակում է նորադրիներգիկ նյարդաբջիջների մեծ քանակ, ալկոհոլի նյարդատոքսիկ ազդեցության հանդեպ ունի բարձր զգայունություն: Քրոնիկ ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի ժամանակ նորադրիներգիկ նյարդաբջիջների քանակը կտրուկ պակասում է: Կապույտ բծի նմանատիպ վնասումը կարող է խախտել ուշադրությունը, հիշողությունը և ուսուցման ունակությունները [5]: Գլխուղեղի այդ կառույցն ակտիվանում է ալկոհոլի ազդեցությունից, ինչն արտահայտվում է նորադրենալինի սեկրեցիայի քանակի մեծացմամբ, ինչն իր հերթին փոփոխում է կոգնիտիվ ֆունկցիան նախաձևակատային կեղևի միջոցով, մեծացնում է դրդապատճառները հարակից կորիզի միջոցով, ակտիվացնում է հիպոթալամուսային-հիպոֆիզար-մակերիկամային համակարգը, նաև մեծացնում է սիմպատիկ լիցքաթափումը՝ պարասիմպատիկ նյարդային համակարգի արգելափակում գլխուղեղի ցողունի միջոցով [11]:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտություններն իրականացվել են ՀՀ ԳԱԱ ալ.Լ.Ա.Օրբելու անվ.ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի վիվարիումից վերցրած 35 սեռահասուն, առանց որոշակի ցեղական պատկանելության, 200-250 գ քաշ ունեցող էգ առնետների վրա: Բոլոր հետազոտվող կենդանիներին կերակրել են չոր կերով, իսկ հեղուկի միակ աղբյուրը եղել է 15% էթանոլի լուծույթը: Կենդանիները բաժանվել են հետևյալ խմբերի՝ 1 խումբ

ինտակտ առնետներ և 3 հետազոտական խումբ ակոհոլի ընդունման տարբեր ժամանակաշրջաններով՝

- 1) ինտակտ առնետներ ($n=5$),
- 2) 10 օր - կարճաժամկետ ինտոքսիկացիա ($n=5$),
- 3) 1 ամիս – ինտոքսիկացիայի միջին տևողություն ($n=5$),
- 4) 4 ամիս – երկարատև ինտոքսիկացիա ($n=5$):

Էթանոլային թունավորման շարժընթացում (դինամիկայում) առնետների գլխուղեղի բջջային կառույցների վրա տաուրինի ազդեցության հետազոտության մեջ ներգրավված, Էթանոլ ստացած կենդանիները բաժանվել են 3 խմբի, յուրաքանչյուրում 5 առնետ՝

- 5) 10 օրվա ընթացքում,
- 6) 1 ամսվա ընթացքում,
- 7) 4 ամսվա ընթացքում:

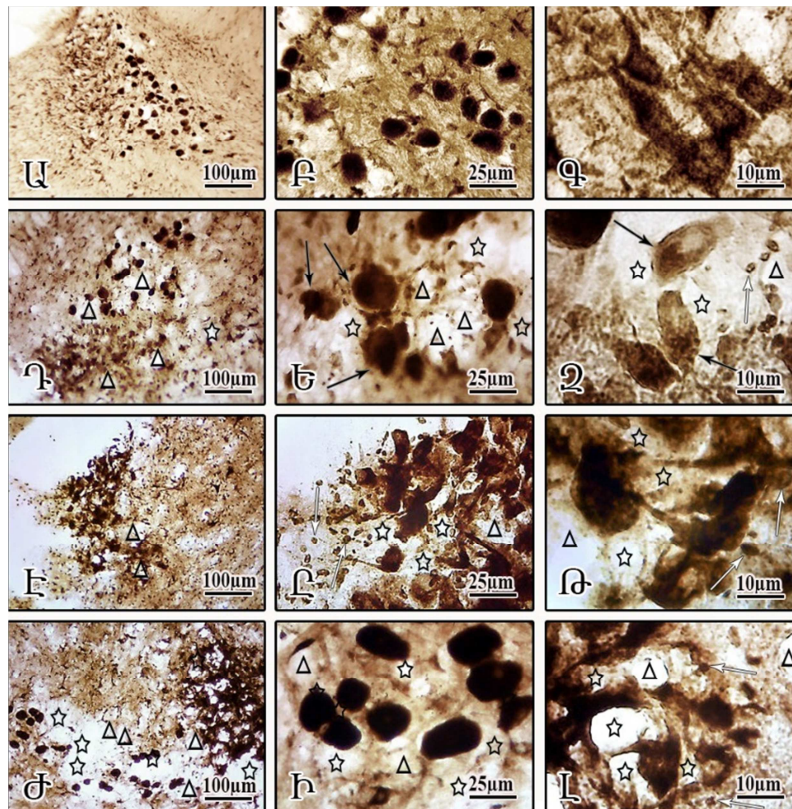
Ժամանակահատվածները պահպանելուց հետո կենդանիներին անցկացրել են ջրի ընդունման և տաուրինի ջրային լուծույթի ամենօրյա, մեկանգամյա ընդունման 7 օրվա ընթացքում (50 մգ/կգ քաշին՝ 1մլ ֆիզիոլոծույթ, մ/ն):

Գլխուղեղի բջջային կառույցների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի ուսումնասիրության նպատակով կիրառվել է Հոմորի մեթոդի հիման վրա մշակված Ca^{2+} -կախվածությամբ թթու ֆոսֆատազայի (ԹՖ) ակտիվության որոշման հիստոքիմիական մեթոդ [3]: Կենդանիները քնեցվել են նեմբուտալով (40-45 մգ/կգ քաշի, մ/ն)՝ հետագա գլխուղեղի առգրավմամբ: Պատրաստվել են գլխուղեղի 40 մկմ հաստությամբ սառեցված ճակատային հարթության շերտեր, որոնք հետագայում մշակվել են համապատասխան ինկուբացիոն նյութերով: Պատրաստի պրեպարատները ենթարկվել են OPTON (WestGermany) մանրադիտակի տակ մորֆոլոգիական վերլուծության: Պրեպարատների հետագա լուսանկարահանումն իրականացվել է AmScope MU800 մանրադիտակի ֆոտոկցորդի օգնությամբ:

Արդյունքները և քննարկումը

Կապույտ բիծը ռետիկուլյար ֆորմացիայի մաս կազմող, գլխուղեղի ցողունում՝ կամրջի մակարդակում տեղակայված վեգետատիվ կորիզ է: Ներկայացված է ուժգին գունանյութված (պիգմենտացված) բջիջների կուտակմամբ (նկ. 1 Ա), որոնք մուգ գույն են տալիս փորոքի հատակի այն մասին, որտեղ գտնվում են: Այն կազմված է թիկնակոդմային և թիկնափորային հատվածներից: Առաջին հատվածը ներկայացված է խիտ տեղակայված, երկար ու հաստ ելուններ ունեցող մանր բջիջներով (նկ. 1 Գ), երկրորդը՝ ոչ այդքան խիտ տեղակայված,

սակայն ավելի խոշոր նյարդաբջջիչներով՝ ամբիոնիդ ձևի (նկ. 1 Բ): Նյարդաբջջի ամբողջ հարթությամբ՝ պերիկարիոնի (շուրջկորիզանյութի) և էլունների ընթացքով, նկատվում են խիստ կարգավորված մուգ հատիկներ, որոնք նման են սինապտատոմաների, ինչից հետևում է, որ կապույտ բծի նյարդաբջջիչները այդ հատիկներով առատորեն հագեցած են: Կապույտ բիծը հագեցած է նյարդամեղանինով և պարունակում է գլխուղեղի նորադրեններգիկ նյարդաբջջիչների մեծ քանակ: Կապույտ բծի նյարդաբջջիչների գունավորման ինտենսիվությունը շատ մեծ է, սակայն մեծացված պատկերում կարելի է կենտրոնում տեսնել բաց գույնի կորիզ՝ կորիզիկի հետ (նկ. 1 Բ, Գ):

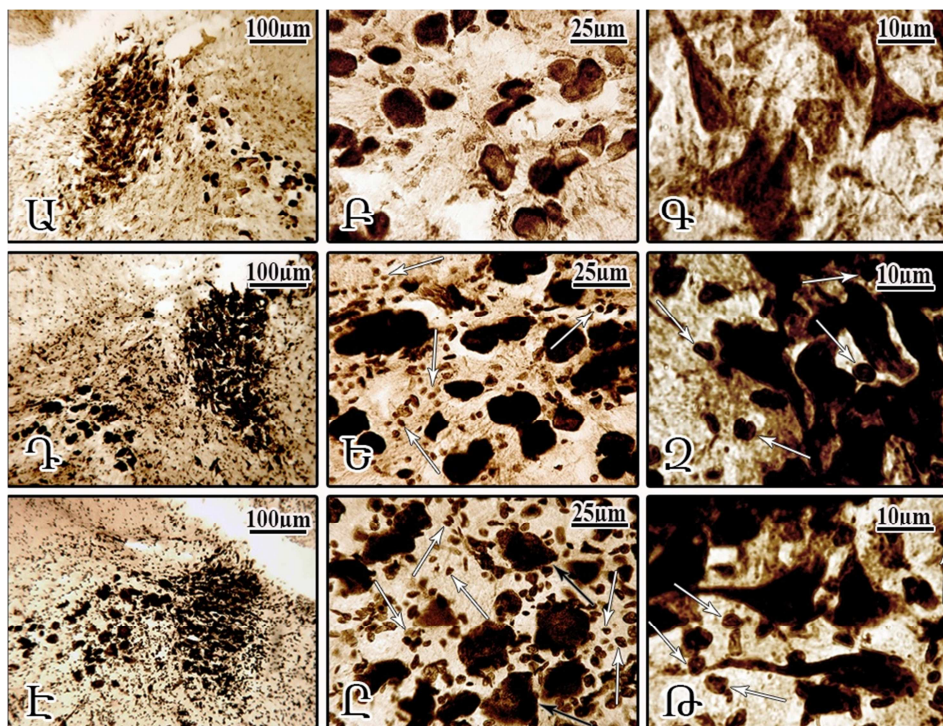


Նկ.1. Առնետների կապույտ բծի նյարդաբջջիչների միկրոլուսանկարներ նորմալում և էթանոլային թունավորման ժամանակ դինամիկայում (Ա-Գ-նորմա; Դ-Զ-կարճաժամկետ; Է-Թ-միջին տևողության և Ժ-Լ-էթանոլի երկարատև ինտոքսիկացիա; Բ, Ե, Ը-կողմնափորային բջջիչներ; Գ, Զ, Թ, Լ-կապույտ բծի թիկնակողմնային հատվածներ (սև գծեր-տեղախախտված կորիզներ; սպիտակ սլաքներ-գլխալ բջջիչների կորիզներ; աստղիկ - հյուսվածքային այտուց; եռանկյունի-«շողք» բջջիչներ):

Օպտիկ մեծացում՝ $\times 100$ (Ա, Դ, Է, Ժ); $\times 400$ (Բ, Ե, Ը, Ի); $\times 1000$ (Գ, Զ, Թ, Լ)

Էթանոլի կարճատև ազդեցությանը ենթարկված առնետների կապույտ բծում, ֆոսֆատազային ակտիվության թուլացման պատճառով, նկատվում է թիկնակոդմնային հատվածի ցիտոպլազմայի կտրուկ գունատում (նկ. 1 Դ-Ձ)՝ համեմատած ինտակտ կենդանիների հետ: Սակայն նյարդաբջիջների տեղախախտված կորիզներում ԹՖ-ի ակտիվությունը դեռ մնում է բարձր մակարդակի վրա: Կապույտ բծի կոդմնափորային հատվածում նկատվում են պահպանված նյարդաբջիջներում ֆոսֆատազային ակտիվության չափավոր նվազում, բջիջների ուրվագծերի խախտում, լղոզում (նկ. 1 Ե): Կապույտ բծի նյարդաբջիջների ախտահարումներն ընթանում են կենտրոնական քրոմատոլիզի ձևով (նկ. 1 Ե, Ձ): Կապույտ բծի կոդմնափորային հատվածի նյարդաբջիջները կորցնում են սեփական բնորոշ ձևը. փքվում են, նրանց մեծ մասի մոտ դադարում են արձագանքել ելունները: Իսկ թիկնակոդմնային հատվածի որոշ բջիջներում ելունները պահպանվում են, սակայն կարճանում են (նկ. 1 Ձ): Պլազմային թաղանթի ծայրամասով նկատվում է բջջահարակից այտուց (նկ.1 Ե, Ձ): Թիկնակոդմնային հատվածի հիպերտրոֆիզացված պերիկարիոնները գտնվում են քրոմատոլիզի վիճակում, իսկ նրանց կորիզները՝ հատիկավոր, փոփոխված, ձևափոխված, լղոզված ուրվագծերով, տեղաշարժված են ծայրամասեր և տեղախախտված են: Այդ հիպերտրոֆիզացված, դեգեներատիվ գործընթացների արդյունքում նկատվում է ատրոֆիա (նկ. 1 Ե)՝ բջջային մարմինների իսպառ վերացմամբ:

Էթանոլի միջին տևողության օգտագործման արդյունքում խանգարվում է կապույտ բծի նյարդաբջիջներում մորֆոլոգիկ պատկերը (նկ. 1 Է-Թ): Թիկնակոդմնային հատվածի բջիջները հոմոգեն գունավորված են, մեծացած են չափսերով, հիպերտրոֆիզացված, սակայն համեմատած կարճատև թունավորման հետ, բջիջների ուրվագծերն ավելի հստակ են, քրոմատոլիզի գործընթացը բացակայում է: Ելունները կարճացած են կամ բացակայում են, տեղախախտված, փքված կորիզները պահպանում են իրենց ֆոսֆատազային ակտիվությունը (նկ.1 Ը, Թ): Կապույտ բծի երկու հատվածներում էլ նկատվում են հարբջջային այտուց (նկ.1 Է-Թ) և կոդմնափորային հատվածում նյարդաբջիջների տեղակայման խտության նվազում (նկ.1Ը): Նյարդաբջիջներում պաթոլոգիկ շարժերը բերում են սատելիտային նեյրոգլիայի ռեակցիայի, որը շատ զգայուն է նյարդային հյուսվածքում փոփոխությունների հանդեպ:



Նկ.2. Տաուրինի ազդեցությունը առնետների կապույտ բծի նյարդաբջջների վրա էթանոլային ինտոքսիկացիայից հետո՝ դինամիկայում (տաուրինի ներարկումից 7 օր անց: Ա-Գ –կարճատև ինտոքսիկացիայից հետո; Դ-Զ – միջին տևողության թունավորումից հետո և Է-Թ – էթանոլային երկարատև ինտոքսիկացիայից հետո; Բ, Ե, Ը– կողմնափորային բջջեր; Գ,Զ,Թ – կապույտ բծի թիկնակոդմնային հատված): Դ-Թ–ցիտոպլազմայում և էլուններում ԹՖ-ի բարձր ակտիվություն, միջբջջային տարածքում հայտնաբերվում են գլիալ բջջերի կորիզներ (սպիտակ սլաքներ):

Օպտիկական մեծացում $\times 100$ (Ա, Դ, Է); $\times 400$ (Բ, Ե, Ը); $\times 1000$ (Գ, Զ, Թ)

Էթանոլի երկարատև ընդունումն առաջացնում է կապույտ բծի բջջերի ուժգին դեգեներացիա (նկ. 1 Ժ-Լ): Թիկնակոդմնային հատվածի նյարդաբջջների մեծ մասը շրջափակված է միջբջջային այտուցով, կորցնում է բնորոշ երկարավուն ձևը, նրանց մոտ խախտվում է ուրվագծերի հստակությունը, և բացակայում են էլունները: Ցիտոպլազմայում նկատվում են կենտրոնական քրոմատոլիզի գործընթացներ: Մեծ կտորներով արձձի ֆոսֆատի նստվածքը ի հայտ է գալիս կապույտ բծի թիկնակոդմնային հատվածի շուրջկորիզային տարածքում (նկ. 1 Լ): Կապույտ բծի կողմնափորային հատվածում բացահայտվում են ուժգին գունավորված հիպերտրոֆիզացված բջջեր: Սումայում բարձր ֆոսֆատազային ակտիվությունն արտացոլում է բջջի

պաշտպանողական մեխանիզմների մոբիլիզացիա (կենտրոնացում), և մեկնարկում են ադապտացիայի մեխանիզմները: Անհնարին է դառնում կորիզի արտազատումը՝ ցիտոպլազմայում մեծ կտորներով նստվածքի առկայության պատճառով: Նյարդաբջիջների մեծ մասի էլոնները կարճացած են կամ էլ ընդհանրապես չեն բացահայտվում: Մորֆոլոգիական պատկերը վկայում է դենդրիտային ծառի ռեդուկցիայի մասին (նկ. 1 Ի):

Այսպիսով, էթանոլային ինտոքսիկացիայի ժամանակ կապույտ բծի վնասման մորֆոլոգիական պատկերը նմանվում է նյարդաբջիջների ծանր փոփոխություններին և ուղեկցվում է բջջի սնուցման խոր խանգարումներով:

Կարճատև էթանոլային ինտոքսիկացիայից հետո տաուրին ստացած առնետների կապույտ բծում քրոմատոլիզի գործընթացը չի բացահայտվում, չեն նկատվում նեյրոդեգեներատիվ գործընթացներ, նկատվում են նյարդաբջիջների տեղակայման խտացում, կապույտ բծի երկու հատվածներում էլ բջիջների ձևի վերականգնում՝ համեմատած ինտոքսիկացիայի մոդելի հետ (նկ. 2 Ա-Գ): Բջիջները թիկնակողմնային հատվածում ձեռք են բերում իրենց բնորոշ ձևը, հստակ ուրվագծեր, էլոնները երկարում են ու հաստանում, ինչը վկայում է նրանց հարակից բջիջների և գլխուղեղի այլ հատվածների հետ կապերի վերականգնման մասին (նկ. 2 Գ): Նյարդաբջիջների էլոնների և սոմայի վրա բացահայտվում են մեծ քանակությամբ սինապտոսոմաներ: Թույլ գունավորված կորիզները կենտրոնական տեղ են զբաղեցնում: Ցիտոպլազմայում նկատվում է արձձի նստվածք, որը բաշխվում է հավասարաչափ, ֆոսֆատազային ակտիվությունը ցիտոպլազմայում և էլոններում, համեմատած նորմայի հետ, չափավոր է (նկ. 2 Բ, Գ): Կապույտ բծի մորֆոլոգիական պատկերը մոտ է ինտակտի, տարբերվում է միայն ֆոսֆատազային ակտիվության չնչին նվազմամբ, ինչը վկայում է նյարդաբջիջների սնուցման չնչին խանգարման մասին:

Մեկամսյա էթանոլային թունավորմամբ, տաուրին ստացած կենդանիների մոտ նույնպես նկատվում է կապույտ բծի երկու հատվածների մորֆոլոգիական պատկերի վերականգնման միտում (նկ. 2 Դ-Զ): Բջիջները, համեմատած նորմայի հետ, չնչին հիպերտրոֆիզացված են, հստակ ուրվագծերով են և երկար ու հաստ էլոններով, վերականգնվում է ապիկալ դենդրիտների ռեակցիայի պատկերը: Բջիջներն ինտենսիվ գունավորված են, տեղ-տեղ կուտակված (նկ. 2 Դ): Մեծ ֆոսֆատազային ակտիվությամբ, այսինքն՝ ուժգնացած մետաբոլիզմով նյարդաբջիջների բնորոշ նշաններն են ցիտոպլազմայի և կորիզի միջև սահմանների ինտենսիվ գունավորումը և վերացումը, միջբջջային զրանուլյացիայի զգալի խտացումը: Որոշ բջիջներում ԹՖ-ի ակտիվու-

թյունն այնքան բարձր է, որ հնարավոր չէ տարբերել կորիզը ցիտոպլազմայից: Ամենուրեք արձագանքում են գլխալ բջիջների կորիզները (նկ. 2 Ե, Զ):

Երկարատև ինտոքսիկացիայից հետո տաուրին ստացած առնետների մոտ ձևը և ելունները պահպանված են բջիջների հետ մեկտեղ, հանդիպում են հիպերտրոֆիզացված, դեգեներացված նյարդաբջիջներ՝ տեղախախտված կորիզներով: Ներցիտոպլազմատիկ գրանուլյացիան մեծ կտորներով է, նյարդային բջիջներն ինտենսիվ գունավորված են (նկ. 2 Է-Թ): Կապույտ բծի կողմնափորային հատվածում գրանուլյացված նստվածքը նկատվում է նաև բջջային թաղանթից դուրս՝ նյարդաբջջի մարմնի շուրջը, ինչի հետևանքով բջջային թաղանթն արտահայտված է, ունի ինտենսիվ գունավորված ուրվագծեր և պատված է նստվածքի ընդհատվող հատիկներով (նկ. 2 Ը): Կապույտ բծի երկու հատվածների միջբջջային տարածությունում արձագանքում են գլխալ բջիջների կորիզները (նկ. 2 Է-Թ), որոնք չափսերով մեծանում են, տեղ-տեղ քրոմատինի քանակը փոքրանում է, և կորիզներում հաճախակի երևում են թելանման գոյացություններ (նկ. 2 Թ): Հավանաբար այս տվյալները վկայում են նյարդաբջիջների հանդեպ գլիոցիտների պաշտպանիչ ռեակցիայի մասին, ինչը համապատասխանում է նյարդաբջջի և գլիոցիտի նեղ համագործակցության՝ որպես ինտեգրալ մասնիկի առկայության մասին ժամանակակից պատկերացումներին:

Այսպիսով, տարբեր ժամանակահատվածների էթանոլային թունավորմամբ կապույտ բծի հետազոտությունների տվյալները վկայում են ցիտոճարտարագիտական չափանիշների քանակական փոփոխությունների մասին նաև 15% էթանոլի լուծույթի օգտագործման ժամանակ կոպիտ կառուցվածքային փոփոխությունների մասին: Վնասումների պատկերը նման է նյարդաբջիջների ծանր փոփոխություններով ախտահարումներին: Ախտահարումն ընթանում է կենտրոնական քրոմատոլիզի ձևով՝ մետաբոլիզմի գործընթացների խանգարումներով: Էթանոլի երկարատև ազդեցությունը հասուն առնետների մոտ բերում է կապույտ բծի նյարդաբջիջների մարմինների կայուն փոփոխությունների և նյարդագլխալ փոխհամագործակցության ուժեղացման: Տաուրինի ազդեցությամբ նկատվում են մորֆոլոգիական պատկերի վերականգնման տարբեր աստիճաններ, կախված էթանոլի ընդունման ժամանակահատվածից՝ կապույտ բծում նյարդաբջիջների տեղակայման խտության համեմատական մեծացում: Վնասված նյարդաբջիջների լիակատար ռեգեներացիայի համար անհրաժեշտ է ժամանակին երկարաժամկետ, պարբերաբար ներարկել տաուրին: Այսպիսով, նյարդաբջիջների ապրելիության ու ռեգեներացիայի վրա նաև

ֆոսֆատազային ակտիվության կարգավորման և մետաբոլիզմի ուժեղացման վրա ազդեցության արդյունքում բացահայտվեց տաուրինի պաշտպանիչ ունակությունը:

Շնորհիվ տաուրինի՝ վաղ թերապիայի ժամանակ տեղի է ունենում փոխհատուցման և հարմարողական մեխանիզմների արագացում, և կենդանու օրգանիզմը արագ և հեշտ դուրս է գալիս ակոնհոլային հարբածության վիճակից: Այդ միացության հատկությունները թույլ են տալիս կիրառել նրա հիմքով դեղորայքային միջոցները՝ որպես արդյունավետ միջոց ինտոքսիկացիայի, թմրամոլության և ակոնհոլիզմի ժամանակ [6]: Տվյալ հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները վկայում են տաուրին ամինաթթվի կիրառման արդյունավետության և հուսալիության մասին ակոնհոլիզմի և նրա հետևանքների բուժման ժամանակ՝ որպես մետաբոլիկ թերապիայի միջոց:

Ընդունված է 03.06.20

Изучение морфофункционального состояния голубого пятна крыс на модели этаноловой интоксикации при воздействии таурина в динамике

К.А. Небогова, М.А. Даниелян, К.В. Карапетян

Проведенные гистохимические исследования свидетельствуют о дегенеративных изменениях, наблюдаемых в голубом пятне при кратковременной интоксикации этанолом, которые углубляются по мере удлинения срока приема этанола. Поражение нейронов идет по типу центрального хроматолиза, наблюдается нарушение контуров клеток, укорочение отростков. У крыс, получавших таурин, отмечаются положительные изменения структурных свойств нейронов голубого пятна мозга и повышение фосфатазной активности (повышение метаболизма) в коре мозга, что в целом определяет клеточное выживание и характерно для первично раздражённых нейронов, находящихся на пути восстановления. Это указывает на нейропротекторный эффект таурина на клеточные структуры голубого пятна крыс.

The Study of the Morphological and Functional State of the Rat Locus Coeruleus on the Model of Ethanol Intoxication under the Influence of Taurine in Dinamics

K. A. Nebogova, M. H. Danielyan, K.V. Karapetyan

The carried out histochemical studies testify to the degenerative changes observed in the locus coeruleus during short-time ethanol intoxication which deepens as the ethanol intake period is extended. As a neuronal damage we can see central chromatolysis, lesion of contours of cells and shortening of the processes. In rats treated with taurine, was observed positive changes in the structural properties of neurons and increase in phosphatase activity (increased metabolism) in the locus coeruleus that generally determines the cell survival and is significant to primary irritation of neurons in the way of recovery. This indicates a neuroprotective effect of taurine on the cellular structures of the locus coeruleus in the rats.

Գրականություն

1. Зиматкин С.М., Пронько С.П., Бубен А.Л., Лиопо А.В. Исследование метаболизма этанола в мозгу: итоги и перспективы. Мат.международного симпозиума «Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости». Гродно, 2004, с. 48-53.
2. Зиматкин С.М. Этанольное окисление в мозге. Вопросы наркологии, М., 2007, т. 2, с. 58-63.
3. Меликсетян И.Б. Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология, 2007, т. 131(2), с. 77-80.
4. Невфёдов Л.И. Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение). НАН Б., Гродно, 1999.
5. Arango V., Underwood M.D., Pauler D.K., Kass R.E., Mann J.J. Differential age-related loss of pigmented locus coeruleus neurons in suicides, alcoholics, and alcoholic suicides. Alcohol Clin. Exp. Res., 1996, v. 20, № 7, p. 1141-1147.
6. Borodinsky A.N., Nefyodov L.I., Ostrovsky S.Yu. Effect of BCAA and taurine on the carbohydrate metabolism in the liver of rat with alcohol abstinent syndrome. In: Proc of 7th Congress of ESBRA, Barselona, Spain, 1999 June 16-19, p.458.
7. Chandler L.J., Sutton G., Norwood D., Sumners C., Crews F.T. Chronic ethanol increases N-methyl-D-aspartate-stimulated nitric oxide formation but not receptor density in cultured cortical neurons, MolPharmacol., 1997, v. 51, № 5, p. 733-740.
8. Fadda F., Rossetti Z.L. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration, Prog. Neurobiol., 1998, v.56(4), p. 38.5-431.
9. Kerai M.D., Waterfield C.J., Kenyon S.H., Asker D.S., Timbrell J.A. Taurine: protective properties against ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation during chronic ethanol consumption in rats, Amino Acids., 1998, v. 15, № 1-2, p. 53-76.
10. Olive M.F. Interactions between taurine and ethanol in the central nervous system, Amino Acids., 2002, v. 23, № 4, p. 345-357.
11. Selva D. Roles of the locus coeruleus and adrenergic receptors in brain-mediated hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to intracerebroventricular alcohol. Alcohol ClinExp Res., 2012, v.36, № 6, p.1084-1090.

12. *Thomson A.D.* Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome, *Alcohol Alcohol Suppl.*, 2000, v. 35, Suppl.1, p. 2-7.
13. *Ward R.J., Colantuoni C., Dahchour A., Quertemont E., De Witte P.* Acetaldehyde-induced changes in monoamine and amino acid extracellular microdialysate content of the nucleus accumbens, *Neuropharmacology*, 1997, v. 36, № 2, p. 225-232.
14. *Ward R.J., Martinez J., Ball D., Marshall E.J., De Witte P.* Investigation of the therapeutic efficacy of a taurine analogue during the initial stages of ethanol detoxification: preliminary studies in chronic alcohol abusers, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2000, v. 483, p. 375-381.
15. *Watanabe A., Hobara N., Nagashima H.* Lowering of liver acetaldehyde but not ethanol concentrations by pretreatment with taurine in ethanol-loaded rats $\square$ *Experientia*, 1985, v. 41, № 11, p. 1421-1422.

ՀՏԴ 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Միկրոտարրերի պարունակության կարգավորումը սննդային բուսահումքում

Մ.Ա. Բաբախանյան^{1,2}, Լ.Է. Հովհաննիսյան¹,
Լ.Մ. Ղալաչյան¹, Խ.Հ. Նահապետյան³, Շ.Ս. Զաքարյան⁴,
Շ.Ա. Գյուլնազարյան⁴, Ա.Գ. Ղուկասյան⁵, Լ.Մ. Սուքիասյան³

¹ ՀՀ ԳԱԱ Գ.Մ. Դավթյանի անվ. հիդրոպոնիկայի
պրոբլեմների ինստիտուտ
0082, Երևան, Նորազուր, 108

² Արցախի Հանրապետության գիտական կենտրոն

³ ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվ. ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22

⁴ ՀՀ ԳԱԱ երկրաբանական գիտությունների ինստիտուտ

⁵ ՀՀ Գյուղ. նախ. երկրագործության գիտական կենտրոն

Բանալի բառեր. մեղրախոտ, ամսաբոդկ, միկրոտարրեր, դասական
հիդրոպոնիկա, հող

Հանքանյութերն անօրգանական նյութեր են՝ առկա բույսերի և մարդու մարմնի բոլոր հյուսվածքներում և հեղուկներում, որոնք անհրաժեշտ են կյանքի համար էական ֆիզիկաքիմիական գործընթացների պահպանման համար: Հաշվի առնելով հանքային տարրերի կենսաքիմիական գործառնությունների կարևորությունը մարդկանց և տնային կենդանիների համար՝ բնականոն և ախտաբանական պայմաններում՝ նշվածների կարգավորումը բուսական սննդի մեջ կարող է ունենալ կանխարգելիչ և բուժական նշանակություն:

Հայտնի է, որ դեռևս 1936 թվականից ԱՄՆ-ի Սենատը հարց է բարձրացրել այն մասին, որ կապված երկրագնդի հողային մակերեսի վերին շերտից միկրոտարրերի լվացման և բույսերի միջոցով դրանց արտածման հետ՝ հողում կատարվում է միկրո և ուլտրամիկրոտարրերի համատարած նվազում [6]: Այդ դարավոր տևական տեղաշարժի ընթացքում վարելահողերն աղքատացել են միկրոտարրային պարունակությունից, և առաջացել է ակնհայտ դեֆիցիտ հողում, որը բնականաբար իր արտահայտությունն է գտել բուսամթերքում, ուստի և մարդու սննդակարգում:

Հետագայում կատարված բազմակողմանի ագրոքիմիական, կենսաքիմիական, ֆիզիոլոգիական և բազմաթիվ այլ բջջաբանական հետազոտությունների շնորհիվ ԱՄՆ-ի գիտնականների կողմից պատճառաբանվել է, որ շատ դեպքերում տարբեր զանգվածային հիվանդությունների առաջացումը պայմանավորված է մարդու իմունիտետի և տարբեր օրգաններում ֆիզիոլոգիական գործընթացների վրա բազմաթիվ միկրոտարրերի դեֆիցիտով, օրինակ՝ յոդադեֆիցիտ: Հանքանյութերը ֆերմենտային համակարգերի էական բաղադրիչներ են: Մասնավորապես հայտնի է նրանց առանցքային դերը հակաօքսիդիչ ֆերմենտների [16,17] և բջջային ու հումորալ իմունաբանական գործառույթներում [24, 28]: Աշխարհում ներկայացված իրավիճակը շտկելու նպատակով առաջարկվում է կատարել շահագործվող հողատարածքների միկրոտարրերի պարունակության վերլուծություններ և ըստ այդմ լրացնել պակասող միկրոտարրերն օպտիմալ քիմիական կազմով և քանակով՝ կիրառելով նաև միկրոպարարտային սննդառության տարբեր եղանակներ (արտաարմատային, հիդրոպոնիկ, սերմերի նախնական մշակում և այլն):

Վերը նշված խնդրով հետագայում զբաղվել են աշխարհի բազմաթիվ երկրների գիտնականներ, որով այժմ ամրագրված են երևույթի առկայությունը, արտահայտված միկրոտարրերի պակասի հետևանքով առաջացող բազմաթիվ հիվանդությունների առաջացման իրողությունը: Վերն արտահայտված խնդրի հետազոտությամբ և գործնական առաջարկություններով զբաղվել են նաև նախկին Սովետական Միության ագրոքիմիկոս-գիտնականները, որոնք, հետազոտելով տարբեր հանրապետությունների հողերի հագեցվածությունը միկրոտարրերով, հայտնաբերեցին տարբեր հիվանդությունների դոմինանտ արտահայտությունը: Առաջադրվեց տարբեր բնակլիմայական և հողակազմի պայմաններում կիրառել օպտիմալ պարարտացման սխեմաներ՝ նպատակ ունենալով նպաստել բերքատվության և բերքի որակի լավացմանը: Օրինակի համար կարելի է նշել, որ ՀՀ-ում և Արցախում յոդի կրիտիկական բացակայությունն ուղղակի խթան էր յոդադեֆիցիտի հետևանքով առաջացող հիվանդությունների: Այն մասամբ ամրագրվեց ՀՀ ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտում, ՀՊԻ-ում և ԱԳԿ-ում 2005 թ. պրոֆեսոր Լ. Ա. Մատինյանի կողմից ղեկավարվող աշխատանքներով [4,5,9]:

Բուսահումքում միկրոտարրերի և ուլտրամիկրոտարրերի խնդրի գիտական և կիրառական բնագավառում կարևոր դեր ունի հիդրոպոնիկական, կաթիլային և անձրևացման եղանակների կիրառումը, որոնցում բույսի աճի ու զարգացման, կենսազանգվածի ձևավորման տարբեր փուլերում մեծ ազդեցություն ունեն սննդարար լուծույթի քի-

միական կազմը, խտությունը, քիմիական տարրերի փոխհարաբերությունը, բույսի աճի և զարգացման փուլային հատվածը, արմատային ոռոգման եղանակը (կաթիլային, շիթային, կարճաժամկետ ոռոգման, անձրևացման, աերոպոնիկ, հիդրոպոնիկ, կիսահիդրոպոնիկ և այլն), որոնք կարող են ազդել բույսի հանքային սննդառության ինտենսիվացման վրա: Հաշվի առնելով վերևում նշվածը՝ միկրոտարրերով առավել հագեցած բուսահումքի ստացման նպատակով մեր կողմից ուսումնասիրվել է սննդալուծություն տարբեր չափաքանակներով որոշ միկրոտարրերի (I, Fe, Cu, Zn) ազդեցությունը բուսահումքում դրանց կուտակման վրա դասական հիդրոպոնիկայի և հողային մշակույթի պայմաններում [2,10]:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունները կատարվել են 2018-2020թթ. ՀՀ ԳԱԱ ՀՊԻ-ի հիդրոպոնիկական փորձարարական կայանում 1մ² մակերես ունեցող հողային և հիդրոպոնիկական վեգետացիոն անոթներում (3 կրկնողությամբ): *Արտաարմատային սնուցումը կատարվել է միայն հողային տարբերակում: Փորձերի տարբերակներն են.

Հիդրոպոնիկ տարբերակ	1. Գ.Ս.Դավթյանի կողմից առաջարկված սննդալուծույթ, միկրոտարրերի նորմալ խտություն, 2. Գ.Ս.Դավթյանի կողմից առաջարկված սննդալուծույթ, միկրոտարրերի եռակի խտություն, 3. Գ.Ս.Դավթյանի կողմից առաջարկված սննդալուծույթ, միկրոտարրերի հնգակի խտություն:
---------------------	--

Հողային ստուգիչ	Հողային ստուգիչում վեգետացիայի ընթացքում կատարվել են միկրոտարրերի նորմալ խտությամբ 3 սնուցում և նույնի բացառմամբ*: Եռաժամկետ սնուցումները կատարվել են.
-----------------	--

1. տնկարկումից 21 օր անց,
2. աճի և զարգացման ընթացքում,
3. բերքահավաքից 21օր առաջ:

Հողում ֆոսֆորով և կալիումով հարուստ հումուսը կազմել է 1,5-2,5%: Հողային մշակույթում պահպանվել են ընդունված ագրոտեխնիկական կանոնները (հողի պարարտացում, փխրեցում, պարբերաբար ջրում, մոլախոտերի մաքրում և այլն): Որպես փորձնական մշակաբույսեր՝ ընտրվել են արժեքավոր դեղաբույս մեղրախոտը (*Stevia rebaudiana* Bertoni (SrB) և օգտակար բանջարաբույս ամսաբողկը

(*Raphanus sativus* L.): SrB-ն միամյա խոտաբույս է, որի հայրենիքը Հարավային Ամերիկան է. պատկանում է բարդածաղկավորների ընտանիքին և ՀՀ է ներմուծվել 2009 թ.-ին (նկ.1): Այն, ըստ պատմական տվյալների և մասնագիտական հետազոտությունների, ունի բազմաթիվ բուժիչ և կանխարգելիչ հատկություններ: SrB-ում առկա են ավելի քան 300 ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ, մակրո-, միկրո- և ուլտրամիկրոտարրեր: SrB-ի չոր տերևները 10-15 անգամ քաղցր են շաքարից, իսկ բուսահումքից մաքուր անջատված դիտերպենային գլիկոզիդները՝ 200-300 անգամ [14, 25]:

SrB-ից ստացված ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերը լուծվում են ջրի և սպիրտի մեջ, կայուն են pH-ի 3-9-ի սահմաններում, բարձր ջերմության պայմաններում չեն քայքայվում, մանրէների կողմից չեն յուրացվում, ցուցաբերում են պահպանիչ ներգործություն, հականեխիչ են, արտադրական պրոցեսների ընթացքում չեն կորցնում քաղցրահամությունը [11,15,20,22]: Մեղրախոտի բուսահումքը կարելի է օգտագործել մոտ 3 տարի և ըստ համաշխարհային առողջապահական կազմակերպության բազմակի հետազոտությունների՝ անվտանգ է անգամ բազմակի չափաքանակների չարաշահման պարագայում [11]: Ստացված արդյունքները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման [7]:

SrB-ի ֆիզիոլոգիական ներգործության բնագավառում մեզ համար առաջնահերթ են այն ուղղությունները, որոնք նախկինում լիարժեք չեն լուսաբանվել: Օրինակ, մեր կողմից էնդեմիկ միկրոտարրերով հարստացված (ցինկ, յոդ և գերմանիում) SrB-ի հումքի ազդեցությունը սթրեսային հեմոստազի, սիրտ-անոթային և ինսուլինային կայունության, NADPH -կախյալ նյարդապաշտպան դոսևորումների դեպքում [1,10,18,19,23]:



Նկար 1. Մեղրախոտը բաց հիդրոպոնիկայի պայմաններում՝ ա/ թփակալման փուլում, բ/ ծաղկման փուլում: Ամսաբոլորը բաց հիդրոպոնիկայի պայմաններում գ, դ :

Արդյունքները և քննարկումը

Աղյուսակ 1-ում ներկայացված տվյալները ցույց են տալիս, որ հողային պայմաններում յոդով պարարտացումը գրեթե չունի նկատելի էֆեկտ, սակայն հիդրոպոնիկական տարբերակում դասական լուծույթի կիրառման պարագայում արձանագրվում է կրկնակի արդյունք հողային տարբերակի համեմատ: Սակայն սննդարար լուծույթում յոդի քանակի աճի հետևանքը կենսանյութում դրա պարունակության նվազումն է: Այս երևույթի բացահայտումը մեզ թույլ է տալիս ենթադրել, որ յուրաքանչյուր բույս միկրոտարրերի նկատմամբ անհատական կլանողականության սեփական չափանիշ ունի, անկախ տվյալ միջավայրում այդ տարրի առկայության քանակից: Պարզվել է, որ հողային միջավայրում միկրոտարրերով պարարտացված և չպարարտացված տարբերակներում բույսի կլանողականությունը նույնն է:

Հիդրոպոնիկ միջավայրում, երբ գործ ունենք ստանդարտ սննդալուծույթների հետ, կարող ենք միանշանակ արձանագրել, որ բույսը յուրաքանչյուր միկրոտարր առավել ակտիվ կլանում է այն դեպքում, երբ տրվում է որոշակի խտությամբ (աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1

*Միկրոտարրերի պարունակությունը մեղրախոտի տերևներում
հիդրոպոնիկ և հողային մշակություն, մգ/100գ*

Փորձ N	Հետազոտվող միկրոտարր	Հող		Հիդրոպոնիկա		
		չպարարտացված	պարարտացված	միկրոտարր (դասական)	կրկնակի խտություն	եռակի խտություն
1	Յոդ (I)	0,70-0,75	0,75-0,80	1,63-1,70	1,25-1,30	0,63-0,6
2	Fe	0,78-0,79	0,76-0,78	չի հայտնաբերվել	0,61-0,65	7,48-7,5
3	Cu	0,07-0,08	0,07-0,08	0,17-0,20	0,20-0,21	0,33-0,4
4	Zn	3,30-3,38	3,40-3,41	1,00-1,10	3,67-3,70	4,7-4,8

Ուստի ստանդարտ սննդալուծույթների օգտագործումը հիդրոպոնիկ կամ կաթիլային սնուցման պայմաններում չի ապահովում միկրոտարրերով սննդառության անհրաժեշտ պայմանները և չափաքանակները: Ստորև անհրաժեշտություն է ստեղծվում շարունակելու ուսումնասիրություններն ունիվերսալ սննդալուծույթների ստեղծման ուղղությամբ, որը կնպաստի միկրոտարրերով հարուստ բուժիչ բուսահումքերի ստացման արդիական խնդրի լուծմանը: Գրականության

մեջ ներկայացված են այն հիվանդությունները, որոնք բուսամթերքում երկաթի, պղնձի, ցինկի, յոդի և այլ միկրոտարրերի անբավարար պարունակության հետևանք են: Հանրային առողջության համար մեծ կարևորություն ունի երկաթի դեֆիցիտը՝ տարբեր աստիճանի խաթարումներ պատճառելով ճանաչողական և ուսուցողական գործառույթներին, հոգեհուզական կարողությանը, վարակների նկատմամբ անձեռնմխելիությանը [21]: Այստեղ տեղին է նշել նաև Սկալնիի կողմից կատարված ուսումնասիրությունները, որոնք վերաբերում են համաճարակային միջոցներին՝ ցինկ միկրոտարր պարունակող օրգանոմիներալներին [8,12-14]: Այդ կապակցությամբ մեզ հաջողվել է հիդրոպոնիկ մշակույթի կիրառմամբ բուսահումքում ավելացնել օրգանոմիներալ միացությունների քանակը, օրինակ՝ բուսահումքում տասնապատկել երկաթի պարունակությունը: Մեր կողմից առաջադրվել են «Դիաբեֆիտ» կենսահավելման հաբեր, որոնցում արժեքավոր դեղաբույս մեղրախոտը կազմում է 15% [1,3,10,15,18]: Տվյալ բուսատեսակը մշակվել է հիդրոպոնիկ պայմաններում՝ կիրառելով միկրոտարրերով (I, Fe, Cu, Zn) հագեցած սննդարար լուծույթ:

Աղյուսակ 2

Մեղրախոտի բուսահումքի բաղադրությունը միկրոտարրերով սնուցման տարբեր պայմաններում հողային և հիդրոպոնիկ մշակույթում, %

Տարբերակ	Ֆլավոնոիդներ	Էքստրակտիվ նյութեր	Դաբադանյութեր	Ստեիոլիդ	Մոխիր
Հող-Արարատյան դաշտավայր	4,0	51,0	2,4	8,1-8,4	9,6
Հող-Արարատյան դաշտավայր, միկրոտարրերով արտաարմատային սնուցում	4,3	55,0	2,5	8,1-8,4	9,7
Հիդրոպոնիկա – Դավթյանի սննդալուծույթ միկրոտարրերով	2,8	41,0	7,5	8,9-9,2	11,1
Հիդրոպոնիկա – սննդարար լուծույթ միկրոտարրերի եռակի խտությամբ	3,4	55,0	12,7	9,8-11,3	13,4
Հիդրոպոնիկա – սննդարար լուծույթ միկրոտարրերի հնգակի խտությամբ	4,0	55,0	11,6	8,4-8,9	13,8

Ուսումնասիրվել է նաև միկրոտարրերի տարբեր չափաքանակների ազդեցությունը բուսահումքում կենսակտիվ նյութերի (ֆլավոնոիդներ, էքստրակտիվ նյութեր, դաբաղանյութեր, ստեիոգլիդ), մոխրի պարունակության վրա (աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2-ում բերված տվյալները ցույց են տալիս (որոշակի վերապահումով), որ հիդրոպոնիկայում եռակի և հնգակի չափաքանակներով միկրոտարրեր պարունակող սննդալուծույթի կիրառման դեպքում մեղրախոտի բուսահումքում նկատվել է ինչպես մոխրի, այնպես էլ կենսակտիվ նյութերի (ֆլավոնոիդներ, դաբաղանյութեր, ստեիոգլիդ) քանակի ավելացում: Մինչդեռ հողային մշակույթում արտաարմատային եղանակով բույսերի սնուցումները միկրոտարրերով (սաճիլումից 21 օր անց, ակտիվ թփակալում, բերքահավաքից 21 օր առաջ) նկատելի արդյունք չեն տվել: Փորձարկվել է նաև կարճ վեգետացիա ունեցող ամսաբողկը (նկ.1 գ.դ): Աղյուսակ 3-ում ներկայացված տվյալները ցույց են տալիս, որ բույսերի մշակման եղանակը որոշ չափով ազդել է ամսաբողկի բուսահումքում միկրոտարրերի պարունակության վրա:

Աղյուսակ 3

Ամսաբողկի արդյունավետությունը /գ/մ²/ և միկրոտարրերի պարունակությունը արմատապտղում /մգ/100գ/ հիդրոպոնիկ և հողային մշակույթում

Ցուցանիշ	Հող	Հիդրոպոնիկա		
		միկրոտարր-նորմալ խտություն	միկրոտարր-եռակի խտություն	Միկրոտարր-հնգակի խտություն
I (Յոդ)	0,12	0,72	0,80	0,76
Fe	8,80	9,90	10,5	3,30
Cu	0,14	0,23	0,67	0,31
Zn	1,90	5,60	8,50	9,70
Արմատապտղի թարմ քաշը, ԱէՏ ₀₅ =30,2	1540	1280	2000	1118
Արմատապտղի չոր քաշը, ԱէՏ ₀₅ =10,6	86,5	70,5	110,0	68,0

Այսպես, եռակի չափաքանակներով յոդ, երկաթ, պղինձ, ցինկ միկրոտարրեր պարունակող սննդալուծույթում աճեցված ամսաբողկի

բուսահումքը դրանց պարունակությամբ և արմատապտղի թարմ, չոր քաշերով գերազանցել է հողային բույսերին 6,6, 1,2, 4,8, 4,5 և 1,3, 1,3 անգամ, համապատասխանաբար: Սննդալուծություն երկաթի, յոդի, պղնձի, ցինկի եռակի, հնգակի չափաքանակները նպաստել են դրանց կուտակմանն արմատապտղում, բացառությամբ երկաթի: Պարզվել է, որ և՛ հողում, և՛ նորմալ խտությամբ միկրոտարրեր պարունակող սննդալուծության կիրառման դեպքում բուսահումքում միկրոտարրերի պարունակության համեմատական բնութագիրը որոշ բացառությամբ նույնն է: Հողում այն ներկայացնում է հետևյալ նվազող շարքը՝ $Fe > Zn > Cu > I$, իսկ հիդրոպոնիկայում՝ $Fe > Zn > I > Cu$: Միկրոտարրերի եռակի և հնգակի չափաքանակներ պարունակող սննդալուծության կիրառման դեպքում բուսահումքում դրանց պարունակության համեմատական բնութագիրը ներկայացնում է նույն նվազող շարքը՝ $Zn > Fe > I > Cu$:

Այսպիսով, հետազոտելով երկու տարբեր բուսատեսակների՝ մեղրախոտի և ամսաբողկի՝ տերև, արմատապտուղ օրգաններում միկրոտարրերի կուտակումը, կարելի է ենթադրել, որ դրսևորվել են մշակաբույսերի անհատական առանձնահատկությունները: Ուստի, միկրոտարրերով հագեցած գյուղատնտեսական մշակաբույսերի արտադրությունը հեռանկարային է: Այն հնարավորություն է տալիս ավելի մանրակրկիտ ուսումնասիրելու ա) բույսերի՝ միկրոտարրերով սննդառության անհատական առանձնահատկությունները՝ կենդանիներին և մարդկանց համարժեք սննդակարգով ապահովելու համար [27], և բ) բուսական սննդի, դեղերի և հիվանդությունների փոխազդեցության խնդիրները [26]:

Եզրակացություն

1. Ներկա կարևորագույն խնդիրներից է բուսահումքը օրգանամիներալ միկրոտարրերով և ուլտրամիկրոտարրերով հարըստացնող կենսատեխնոլոգիաների մշակումը՝ վերջնական նպատակ ունենալով խոչընդոտել բազմաթիվ հիվանդությունների առաջացումը:
2. Յուրաքանչյուր միկրոտարր ունի բույսի անհատական կլանման ուրույն մակարդակ, որը կարելի է որոշել հիդրոպոնիկ փորձերի միջոցով և կիրառության մեջ դնելով լուծել միկրոտարրերով և ուլտրամիկրոտարրերով հարուստ բուսամթերք ստանալու խնդիրը:

Գործնական առաջարկներ: Հիդրոպոնիկայում մեղրախոտի և ամսաբողկի բուսահումքի մշակության համար առաջարկվում

է Դավթյանի սննդալուծույթը՝ միկրոտարրերի (I, Fe, Cu, Zn) եռակի խտությամբ:

- * Աշխատանքի կատարմանը խորհրդակցական օգնություն են ցուցաբերել՝
- Լոմոնոսովի անվ. Նուրբ քիմիական տեխնոլոգիայի ինստիտուտը,
- Ռուսաստանի Դեղաբույսերի ու արոմատիկ բույսերի ինստիտուտը:

Ընդունված է 14.09.20

Регулирование содержания микроэлементов в пищевом растительном сырье

**М.А. Бабаханян, Л.Э. Оганесян, Л.М. Калачян, Х.О. Нагапетян,
Ш.С. Закарян, Ш.А.Гюльназарян, А.Г. Гукасян, Л.М. Сукиасян**

Исследовалось влияние разных доз (концентрация, предложенная Давтяном, трехкратная и пятикратная концентрация) некоторых микроэлементов (I, Fe, Cu, Zn) в питательном растворе на содержание микроэлементов и биоактивных веществ (флавоноиды, экстрактивные вещества, дубильные вещества, стевииозид) в растительном сырье стевии (*Stevia rebaudiana Bertoni*) в условиях классической гидропоники и почвенной культуры. Выяснилось, что в гидропонике при применении питательного раствора, содержащего микроэлементы в трехкратных и пятикратных дозах (с некоторым исключением) в растительном сырье стевии, увеличилось содержание как микроэлементов, так и флавоноидов, дубильных веществ, стевииозида. Между тем, в почвенной культуре питание растений микроэлементами внекорневым способом (после высаживания рассады на 21-й день, активное кущение, за 21 день до сбора урожая) не дало значимого результата. Корнеплод редиски (*Raphanus sativus L.*), выращенный в питательном растворе, содержащем йод, железо, медь, цинк в трехкратной дозе, превосходил почвенные растения и по содержанию микроэлементов, и по свежей сухой массе, соответственно в 6.6, 1.2, 4.8, 4.5 и 1.3, 1.3 раза. Разработаны научно обоснованные практические рекомендации для получения более насыщенной микроэлементами растительного сырья стевии и редиски.

Regulation of Microelement Content in Nutrition Plant Raw Materials

**M.A. Babakhanyan, L.E. Hovhannisyan, L.M. Ghalachyan,
Kh.H. Nahapetyan, Sh.S. Zaqaryan, Sh.A. Gyulnazaryan,
A.G. Ghukasyan, L.M. Sukiasyan**

The density of different microelements in nutrients (I, Fe, Cu, Zn) was studied, density suggested by Davtyan, triple or quintuple density / effect on stevia (*Stevia rebaudiana Bertoni*) raw material, microelements, bioactive substances, flavonoids, extracts, tannins, stevioside in the conditions of classical hydroponics and soil culture. It turned out that in hydroponics, in the case of the use of nutrient solution containing triple or quintuple microelements, the content of microelements and flavonoids, tannins, stiozides (with some reservations) increased in the raw material of stevia. Meanwhile, the feeding of plants with microelements by extra-root method did not give significant results in soil culture (21 days after seedling, active pruning, 21 days before harvest). The root of radish (*Raphanus sativus L.*) grown in a diet containing three times the amount of iodine, iron, copper, zinc, both in terms of microelements and fresh, dry mass exceeded that of soil plants by 6.6; 1.2; 4.8; 4.5 u 1.3; 1.3 times, respectively. Scientifically grounded practical suggestions have been developed to receive plant raw material of stevia and radish, more saturated with microelements. Scientifically based practical proposals have been developed for obtaining the raw material of stevia and radish, which are more rich in microelements.

Գրականություն

1. *Բաբախանյան Մ.Ա., Հովհաննիսյան Լ.Է., Մուրիսյան Լ.Մ. և ուրիշ. Դիաբեթի բուսահումքի բազմաթիրախալին օգտագործման հեռանկարները: ՀՀ ԳԱԱ Հայաստանի բժշկագիտություն, 2020, հ. LX, 2, էջ 54-65:*
2. *Բաբախանյան Մ.Ա., Հովհաննիսյան Լ.Է., Նահապետյան Խ.Հ., Ղոչիկյան Վ.Տ.: Նոր տեխնիկական մշակաբույս՝ հայկական մեդրախտի արտադրական ներդրումը ՀՀ-ում և ԼՂՀ-ում, նրա կիրառման առողջապահական և տնտեսական առավելությունները: ՀՀ ԳԱԱ Հայաստանի բժշկագիտություն, 2016, հ. LVI, 2, էջ 21-29:*
3. *Բաբախանյան Մ.Ա., Հովհաննիսյան Լ.Է., Չավուշյան Վ.Ա. և ուրիշ. Տիբեթյան հազազի (*Lycium barbarum L.*) ներմուծումը Հայաստան և Արցախ: ՀՀ ԳԱԱ Հայաստանի բժշկագիտություն, 2017, հ. LVII, 1, էջ 22-34:*
4. *Бабаханян М.А., Аствацатрян Н.З., Матинян А.М. и др. Гидропонная фитотехнология – один из методов решения проблемы обогащения биомассы эндемическими элементами в НКР. Вестник МАНЭБ, СПб., 2005, т. 10, 5, с. 31-36.*
5. *Бабаханян М.А., Матинян Л.А., Оганесян Л.Э., Нагапетян Х.О., Московян Д.Х. О медико-биологическом значении йода. Вестник МАНЭБ, СПб., 2005, т. 10, 5, вып. 2, с. 150-154.*

6. Бергнер Пол. Целительная сила минералов, особых питательных веществ и микроэлементов. М., 1998.
7. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта, М., 1985.
8. Комаров Б.А., Погорельская Л.В., Фролова М.А. и др. Почему необходим повсеместный контроль микроэлементного состава растительного сырья. Потенциал современной науки, № 5, октябрь, 2014. По итогам 9-й Международной научной конференции «Наука в центральной России», с. 27 – 35.
9. Матинян А.М., Бабаханян М.А., Нагапетян Х.О. и др. Экологически чистые лекарственные растения Армении и Арцаха. Вестник МАНЭБ, СПб., 2001, 6(42), с. 60-61.
10. Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Аветисян Р.А. и др. Экспериментально-клиническое изучение влияния фитосбора Арцаха и диабета в комплексном лечении сахарного диабета. Мед. наука Армении НАН РА. 2019, т. LIX, 1, с. 95-101.
11. Подпоронова Г.К., Полянский К.К., Верзилина Н.Д. Стевия и продукты её переработки: использование при производстве продуктов лечебно-профилактического назначения. Известия высших учебных заведений. «Пищевая технология», 2005г, с. 74-75.
12. Роль микроэлементов в жизни растений - <http://www.sadovod-nn.ru/76.html>
13. Роль микроэлементов и биологически-активных добавок к пище- http://www.medtechno.ru/top/usefull_information/?ELEMENT.
14. Скальный А.В. Микроэлементы: Бодрость, Здоровье, Долголетие. М., 2019.
15. Aghajanyan A., Gabrielyan L., Babakhanyan M., Hovhannisyan L., Trchounian A. Hydroponic Stevia rebaudiana as an alternative path of cultivation: novel antibacterial properties. Stevia Tasteful 2019, Science, Formulation & Exhibition, October 24-25, 2019-Amsterdam, Netherlands. p. 25.
16. Arinola OG (2008a). Essential trace elements and metal binding proteins in Nigerian consumers of alcoholic beverages. Pak. J. Nutr. 7(6):763-765.
17. Arinola OG, Badmos SO, Ademowo OG (2008b). Trace elements and anti-oxidant status in Gravid BALB/c mice infected with Plasmodium yoelii malaria parasites at different gestational periods. Pak. J. Nutr. 7(6): 757-762.
18. Avetisyan L.G., Sukiasyan L.M., Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Simonyan K.V., Nahapetyan Kh.H., Isoyan A.S., Avetisyan R.A., Chavushyan V.A. Effects of phytotherapy on the cardiovascular changes induced by fructose overload. National Academy of Sciences of RA, Electronic Journal of Natural Sciences, Physiology, 2(33), 2019, p. 14-20.
19. Babakhanyan M., Hovhannisyan L., Gulyan A., Nahapetyan Kh., Karagamyan P., Beglaryan G. The introduction of a new technical culture of sweet-herb (Stevia rebaudiana bertonii) in RA and NK: a promising and profitable offer for public and private investments. Journal Agrosience, 5 (6): (2012) 296-302.
20. Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Simonyan K.V., Isoyan A.S., Zakaryan Sh.S., Ghochikyan A.G., Ghukasyan A.G. The production test, physiological influence and introduction of strategic cultured plant Stevia rebaudiana Bertoni in Armenia and Artsakh. National Academy of Sciences of RA, Electronic Journal of Natural Sciences, Physiology, 1(32), 2019 NADPH, p. 22-26.
21. Batra J, Seth PK (2002). Effect of iron deficiency on developing rat brain. Indian J. Clin. Biochem. 17(2): 108-114
22. Isoyan A.S., Hovhannisyan L.E., Babakhanyan M.A., Avetisyan L.G., Nebogova K.A., Nahapetyan Kh.H. Assessment of toxicity of hydroponics Stevia rebaudiana Bertoni: Biochemical approaches. Toxicon, Volume 159, Supplement 1, 5 March 2019, Page S15. 20
23. Isoyan A.S., Simonyan K.V., Simonyan R.M., Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E. Effects of on synaptic plasticity and -oxidase level of CNS in conditions of metabolic disorders caused by fructose. Stevia Tasteful 2018, Science, Formulation & Exhibition, June 4-5, 2018, Berlin, Germany, p.58.

24. *Sherman RA* (1990). Influence of iron on immunity and disease resistance. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 587: 123-139.
25. *Simonyan K.V., Hovhannisyan L.E., Ghochikyan V.T., Simonyan R.M., Babakhanyan M.A.* Studies on new sweetening resource plant hydroponic *Stevia rebaudiana* Bertoni in Armenia- Proceeding of III Northeastern Symposium on neuroscience « Neuronutri 2019: Nutrition, Brain and Behavior», /Conferens book/, 30.10.2019-01.11.2019, Recife, PE, Brazil, 2019, p.159-176.
26. *Soetan K.O., Olaiya C.O. and Oyewole O.E.* The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *African Journal of Food Science* Vol. 4(5) pp. 200-222, May 2010
27. *White P. J. and Brown P. H.* Plant nutrition for sustainable development and global health. *Ann Bot.* 2010 Jun; 105(7): 1073–1080.
28. *Wood RJ* (2000). Assessment of marginal zinc status in humans. *J.Nutr.* 130: 1350-1354.

УДК 577.3

**Сравнительная оценка влияния листьев и корней
хрена (*Armoracia rusticana*) на интегративное состояние
организма крыс в условиях острой гипоксии**

**М.А.Карапетян¹, Р.Ш.Саркисян², Н.Ю.Адамян¹,
А.М.Манукян²**

¹ЕГУ, факультет биологии, каф. физиологии человека и животных
0025, Ереван, ул. Алека Манукяна, 1,

²Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Братьев Орбели, 22

Ключевые слова: гипоксия, «Биоскоп», интегративное состояние организма, листья и корни хрена

При действии экстремальных факторов, таких как гипоксическая гипоксия, гравитационные перегрузки, гиподинамия и др., а также при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в организме развивается эндогенная гипоксия – нарушение процессов усвоения кислорода в тканях и клетках. В народной медицине в качестве облегчающего средства при такой патологии рекомендуется применение лекарственных растений с антигипоксическими свойствами. К числу таких средств относится хрен обыкновенный (*Armoracia rusticana*), который по сравнению с другими антигипоксическими лекарственными растениями мало изучен.

В настоящей работе представлены данные экспериментов по оценке изменения интегративного состояния организма после использования листьев и корней хрена обыкновенного в качестве пищевой добавки в условиях экспериментально вызванной острой гипоксии.

Ранее нами был исследован характер изменения показателей различных систем организма – сердечная деятельность, дыхание, суммарная электрическая активность мозга, импульсная активность нейронов в условиях острой кислородной недостаточности. Было установлено, что функциональная активность указанных систем организма в условиях гипоксии снижается [1-3].

Для облегчения негативного влияния кислородной недостаточности на организм в народной медицине применяются разные растения – антигипоксиканты. Противогипоксическое действие препаратов связано с наличием в них биологически активных веществ, таких как флавоноиды,

каротиноиды, компоненты цикла лимонной кислоты, которые в сочетании с витаминами и микроэлементами (селен, цинк, медь, магний и др.) участвуют в процессах биоэнергетики, повышают устойчивость к гипоксии и влияют на состояние организма в целом.

В связи с этим представляет интерес использование разработанного в Армении аппаратного комплекса «Биоскоп», который позволяет проводить бесконтактную оценку физиологического состояния целостного организма [9].

Отметим также, что в ряде других исследований были получены данные, которые демонстрируют эффективность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» при изучении влияния различных фармакологических препаратов, стрессорных воздействий, а также функциональных и патологических изменений физиологического состояния организма [7,8,10,11].

В настоящей работе была поставлена цель исследования особенностей изменения целостного (интегративного) состояния организма крыс в норме, во время и после воздействия острой кислородной недостаточности при использовании хрена в качестве антигипоксического лекарственного растения.

Материал и методы

С использованием аппаратного комплекса «Биоскоп» проведены 3 серии экспериментов на 12 бодрствующих белых крысах-самцах массой 200-250 г.

В первой, контрольной (4 крысы), серии исследований оценивалось интегративное состояние животных в норме, во время и после гипоксического воздействия. Во второй и третьей сериях исследований в течение 10 дней в качестве пищевой добавки вместе с кормом 4 крысы получали измельченные листья и 4 – измельченные корни хрена. После этого оценивалось влияние гипоксического воздействия на интегративное состояние животных.

Кислородная недостаточность моделировалась в лабораторной барокамере путем откачивания воздуха. Острая гипоксия соответствовала «подъему» на высоту 7500-8000 м ($pO_2=64-58$ мм рт.ст.). «Подъем» и «спуск» животного барокамере производили со скоростью 15-20м/с. Во всех сериях исследования регистрация интегративного состояния животных проводилась в течение 30 минут – до, во время и после гипоксического воздействия.

При анализе зарегистрированных сигналов «Биоскопа» использовалась комплексная программа, разработанная в среде «LabView». Строились спектральные распределения сигналов «Биоскопа» для каждого этапа

экспериментов, проводилась качественная оценка характера их распределений.

Эксперименты проводились согласно правилам «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), при этом уход и содержание животных проводились в соответствии с рекомендациями «Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных».

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены спектральные распределения сигналов «Биоскопа» в норме на различных этапах эксперимента. До «подъема» в частотной области 0,1-0,3 кол/мин формируются 2 выраженных пика. В условиях кислородной недостаточности (на «высоте») в области частот 0,1-0,5 кол/мин формируются дополнительные пики. Вместе с тем увеличивается спектральная мощность сигналов «Биоскопа» в области частот 3-10 кол/мин. После «спуска» по сравнению с нормой почти в 2 раза увеличивается мощность сигналов в области частот 0,1-0,2 кол/мин, выраженный пик формируется также в области частот 1-2 кол/мин.

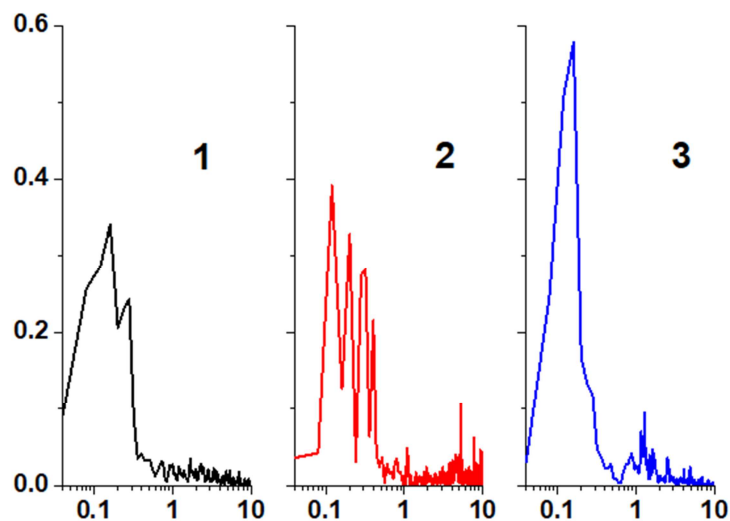


Рис. 1. Спектральное распределение сигналов «Биоскопа» в норме.
Здесь и на рис. 2, 3: 1 – до «подъема», 2 – на «высоте», 3 – после «спуска»;
по оси абсцисс – частота осцилляции, кол/мин,
по оси ординат – плотность спектральной мощности в относительных единицах

После 10-дневного использования листьев хрена в качестве пищевой добавки по сравнению с контролем (рис.2,1, до «подъема») значительно падает мощность спектра в области частот 0,05-0,3 кол/мин (рис. 2,1). В

условиях кислородной недостаточности примерно в 4 раза возрастает мощность спектра в области частот 0,05-0,2 кол/мин (рис. 2,2). После «спуска» мощность низкочастотного пика (0,1-0,2 кол/мин) падает, однако примерно в 2 раза превышает таковую до «подъема». Формируются также пики в области частот 1-10 кол/мин (рис. 2,3).

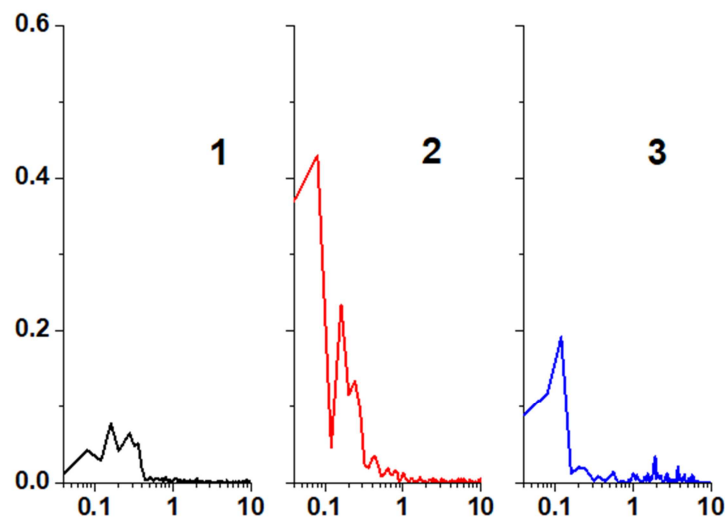


Рис. 2. Спектральное распределение сигналов «Биоскопа» после 10-дневного использования листьев хрена в качестве пищевой добавки вместе с кормом

После 10-дневного использования корней хрена в качестве пищевой добавки мощность спектрального распределения сигналов «Биоскопа» до «подъема» в области частот до 0,1 кол/мин по сравнению с контролем (рис.1,1) падает (рис.3,1). После «подъема» мощность спектрального распределения в области частот 0,05-0,2 кол/мин увеличивается в 6 раз (рис.3,2). После «спуска» в области частот 0,05-0,2 кол/мин мощность спектра падает, однако примерно в 2-3 раза превышает таковую до «подъема» (рис. 3,3).

Согласно проведенному анализу можно заключить, что 10-дневное использование и листьев, и корней хрена в качестве пищевой добавки приводит к значимым изменениям в характере спектрального распределения сигналов «Биоскопа» в условиях нормального атмосферного давления (до «подъема»). В обоих случаях по сравнению с нормой наблюдается выраженное уменьшение мощности спектра в области низких частот.

Во время кислородной недостаточности (на «высоте») картина обратная – после 10-дневного использования как листьев, так и корней хрена по сравнению с контролем возрастает мощность низкочастотной

области спектра сигналов «Биоскопа». При этом увеличение мощности сигналов в экспериментах с использованием корней хрена выражено сильнее по сравнению с использованием листьев хрена.

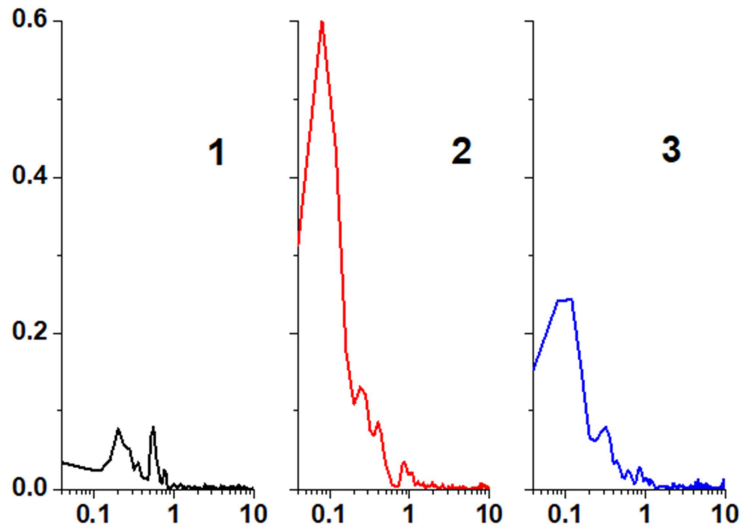


Рис. 3. Спектральное распределение сигналов «Биоскопа» после 10-дневного использования корней хрена в качестве пищевой добавки вместе с кормом

После «спуска» в контрольной серии экспериментов резко возрастает мощность спектра в области низких частот сигналов «Биоскопа». После использования листьев и корней хрена картина обратная – мощность спектра после «спуска» падает.

Листья хрена содержат витамины: V_1 , V_2 , V_5 , V_6 , V_9 , аскорбиновую кислоту, каротин, горчичное масло (аллил), минеральные вещества: калий, кальций, магний, фосфор, железо, цинк и другие.

В химический состав корня входят никотиновая, фолиевая и пантотеновая кислоты, ретинол, каротин, тиамин, а также пиридоксин, витамины С и РР, витамины группы В.

Антигипоксический эффект корней хрена связан также с наличием в них таких соединений, как рутин и квертицин [5], обладающих способностью предотвращать перекисное окисление липидов клеточных мембран и защищать стенки капилляров [6].

Все эти вещества обладают антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, благодаря которым листья и корни хрена оказывают облегчающее влияние на целостное состояние организма в условиях острой кислородной недостаточности.

Спектральное распределение сигналов «Биоскопа» отражает интегративное состояние организма. Выраженность мощности спектрального распределения можно связать с вовлечением внутренних ресурсов орга-

низма для обеспечения его оптимального функционирования в тех или иных условиях жизнедеятельности (в нашем случае при нормальном атмосферном давлении, в условиях кислородной недостаточности и после возвращения к нормальным условиям).

При такой интерпретации можно заключить, что уменьшение мощности сигналов «Биоскопа» в условиях нормального атмосферного давления (до «подъема») после 10-дневного использования листьев или корней хрена в качестве пищевой добавки по сравнению с нормой указывает на активацию внутренних ресурсов организма, которые обеспечивают эффективное функционирование организма при более низких значениях мощности спектрального распределения сигналов «Биоскопа».

В условиях кислородной недостаточности (на «высоте») после 10-дневного приема хрена по сравнению с контролем мощность спектрального распределения сигналов «Биоскопа» возрастает.

В норме после «спуска» мощность спектра возрастает. Тогда как после приема листьев или корней хрена в качестве пищевой добавки мощность спектра сигналов «Биоскопа» в значительной степени падает.

Полученные результаты указывают на то, что если в норме у крыс процессы мобилизации внутренних ресурсов организма активируются только после «спуска», то после 10-дневного использования листьев или корней хрена в качестве пищевой добавки мобилизация внутренних ресурсов осуществляется уже на «высоте». Это в значительной степени способствует преодолению стрессового состояния организма после «спуска», вызванного кислородной недостаточностью на «высоте».

Таким образом, результаты указывают на возможность использования листьев и корней хрена с целью протекции негативного влияния кислородной недостаточности, приводящего организм к тканевой (эндогенной) гипоксии. Сравнительный анализ полученных результатов при использовании листьев и корней хрена показал, что листья хрена обыкновенного по выраженности антигипоксанта действия не уступают его корням.

Проведенное исследование показало эффективность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» при оценке воздействия лекарственных растений в условиях негативного влияния кислородной недостаточности организма.

Поступила 11.06.20

**Թթվածնաքաղցի պայմաններում առնետի օրգանիզմի
ինտեգրատիվ վիճակի վրա ծովաբոդկի (*Armoracia rusticana*)
տերևների և արմատի ազդեցության համեմատական
գնահատականը**

**Մ.Ա. Կարապետյան, Ռ.Շ. Սարգսյան, Ն.Յու. Ադամյան,
Ա.Մ. Մանուկյան**

Ծայրահեղ գործոնների ազդեցության տակ (հիպօքսիկ հիպօքսիա, գրավիտացիոն ծանրաբեռնվածություն, հիպոդինամիա և այլն), ինչպես նաև սիրտ-անոթային և շնչառական համակարգերի ախտաբանական տարբեր վիճակներում օրգանիզմում զարգանում է էնդոգեն հիպօքսիա. հյուսվածքներում և բջիջներում խանգարվում են թթվածնի յուրացման գործընթացները: Օրգանիզմում այդ զարգացումները կանխարգելելու համար ժողովրդական բժշկության մեջ օգտագործվում են մի շարք հակահիպօքսիկ դեղաբույսեր, որոնցից է սովորական ծովաբոդկը՝ կծվիչը: Հիմնականում օգտագործվում է նրա արմատը: Այս հետազոտությունից պարզվեց, որ պակաս արդյունավետ չեն նաև այդ բույսի տերևները, որոնք ունեն հակահիպօքսիկ և հակաօքսիդիչ հատկություններ. մեղմում են ոչ միայն թթվածնաքաղցը, այլ նաև նրա հետազդեցությունը:

**The Comparative Assessment of Influence of Roots and Leaves
of *Armoracia rusticana* on the Integrative State of the Organism of
Rates in Conditions of Acute Hypoxia**

M.A. Karapetyan, R.Sh. Sargsyan, N.Yu. Adamyan, A.M. Manukyan

Under the action of extreme factors, such as hypoxic hypoxia, gravitational overload, physical inactivity, etc., as well as various pathological conditions of the cardiovascular and respiratory systems, the endogenous hypoxia develops in the body, a violation of the assimilation of oxygen in tissues and cells. In folk medicine, the use of medicinal plants with antihypoxic properties is recommended as a facilitating agent for such pathologies. Such means include ordinary horseradish, which, compared with other antihypoxic medicinal plants, has been little studied.

This paper presents experimental data on the assessment of changes in the integrative state of an organism after using the leaves and roots of horseradish as a dietary supplement under conditions of experimentally induced acute hypoxia.

Литература

1. *Акопян Н.С.* Электрофизиологические исследования деятельности мозга при гипоксии. Ереван, 1987.
2. *Власова И.Г., Агаджанян Н.А.* Адаптация к гипоксии на клеточно-тканевом уровне. Нур.Мед.Ж., 1995, т 3, 2, с. 6-10.
3. *Горанчук В.В., Шустов Е.Б., Андреева Л.И. и др.* Биохимические детерминанты и механизмы развития экстремальной гипоксической гипоксии. Физиология человека, 1999, т. 25, 4, с. 118-129.
4. *Каранетян М.А., Саркисян Р.Ш., Адамян Н.Ю.* Влияние острого гипоксического стресса на интегративное состояние организма. Биомедицинская радиоэлектроника, 2016, 5, с. 80-84.
5. *Кулаков А. В.* Фармакологическая характеристика хрена обыкновенного корней сока сухого. Автореф. дис. канд. мед.наук, Челябинск, 2011.
6. *Макарова М.Г., Макаров В.Г., Зенкевич И.Г.* Антирадикальная активность флавоноидов и их комбинаций с другими антиоксидантами. Фармация, 2004, 2, с.30-32.
7. *Пароникян Р.Г., Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Григорян М.С., Пароникян А.Д.* Неинвазивная оценка эффективности использования некоторых препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма. Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2017, т. 9, 4, с. 86-95.
8. *Саркисов Г.Т., Саркисян Р.Ш., Чубарян Ф.А., Петросян Р.А. и др.* Бесконтактная оценка функционального состояния крыс при экспериментальном трихинеллезе (*Trichinella Spiralis*). Медицинская паразитология, М., 2010, 2, с.19-21.
9. *Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A.* Systems and Methods For Investigation of Living Systems. US Patent Application, 2007, 0149866 A1.
10. *Jaghinyan A.V.* Non-invasive monitoring of embryonic development of the chick embryo. National Academy of Sciences, of RA «Electronic Journal of Natural Sciences», 2015, 2 (25), p. 41-44.
11. *Sargsyan R.Sh., Karamyan G.G., Mkrtich N., Avagyan M.N.* Noninvasive Assessment of Physiologic State of Living Systems. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2010, v. 16, N 11, p.1-8.

Հղիների շրջանում լիստերիոզի տարածվածության բացահայտումը Հայաստանի Հանրապետությունում

Լ.Ս.Թորոսյան, Ա.Վ.Ցականյան,
Գ.Գ. Մելիք-Անդրեասյան, Տ.Ս.Խաչատրյան,
Հ.Շ. Ակինյան, Յու. Թ. Ալեքսանյան, Լ. Մ. Ավետիսյան,
Ա.Վ. Վանյան

ԱՆ «Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման
ազգային կենտրոն» ՊՈԱԿ
0025, Երևան, Հերացի, 12

Բանալի բաւեր՝ *Listeria monocytogenes*, լիստերիոզ, հղի, կրելախախտ,
նորածին, ՊՇՌ

Լիստերիոզը մարդու և կենդանիների բնական օջախային վարակիչ հիվանդություն է և բնութագրվում է վարակի պահոցի և աղբյուրի բազմազանությամբ [1,2,9]: Լիստերիոզը տարածվածությամբ զիջում, իսկ կլինիկական ընթացքի ծանրությամբ և մահացության ցուցանիշներով գերազանցում է սալմոնելոզներին և կամպիլոբակտերիոզներին [12]: Հիվանդությունն առաջացնում են *Listeria monocytogenes* մանրէները :

XX դարի 80-ական թվականներից հիվանդացության ցուցանիշները սկսել են կտրուկ աճել ի հաշիվ զարգացած երկրներում (ԱՄՆ, Կանադա, Մեծ Բրիտանիա և այլն) արձանագրված լիստերիոզի բազմաթիվ բռնկումների, պայմանավորված վարակված պատրաստի սննդամթերքի օգտագործմամբ, մասնավորապես պանիր (փափուկ), պաղպաղակ, բանջարեղենային աղցաններ, ինչպես նաև մսամթերք և կիսաֆաբրիկատներ: Դրանից հետո այս հիվանդությունը սկսել են դիտարկել որպես կարևոր սննդային վարակ[3-6, 8-10]:

Լիստերիոզի արդիականությունը չի նվազում՝ պայմանավորված բնության մեջ հարուցիչի լայն տարածմամբ, նրա կայունությամբ, սառնարանի ցածր ջերմաստիճաններում ($+4 \pm 2^{\circ} \text{C}$) պահպանվելու և վերարտադրվելու ունակությամբ, ինչպես նաև մահացությամբ, բարձր մակարդակով (40% և ավելի), [4]:

Հիվանդությունը փոխանցվում է բերանակղանքային, կենցաղ-կոնտակտային, օդակաթիլային, տրանսպլացենտար ճանապարհներով: Լիստերիաները մարդու օրգանիզմ են թափանցում աղեստամոքսային, շնչառական ուղիներով, մաշկի և լորձաթաղանթների, ինչպես նաև ընկերքի միջոցով [7]:

Լիստերիոզը բնութագրվում է կլինիկական պոլիմորֆիզմով՝ պայմանավորված փոխանցման ուղիների բազմազանությամբ [4]:

Նորածինների 30%-ի մահացության պատճառներից են վաղաժամ ծննդալուծումները, որոնց 70%-ը պայմանավորված է հղի կանանց՝ հիմնականում էթիոլոգիապես չպարզաբանված սեռավարակներով:

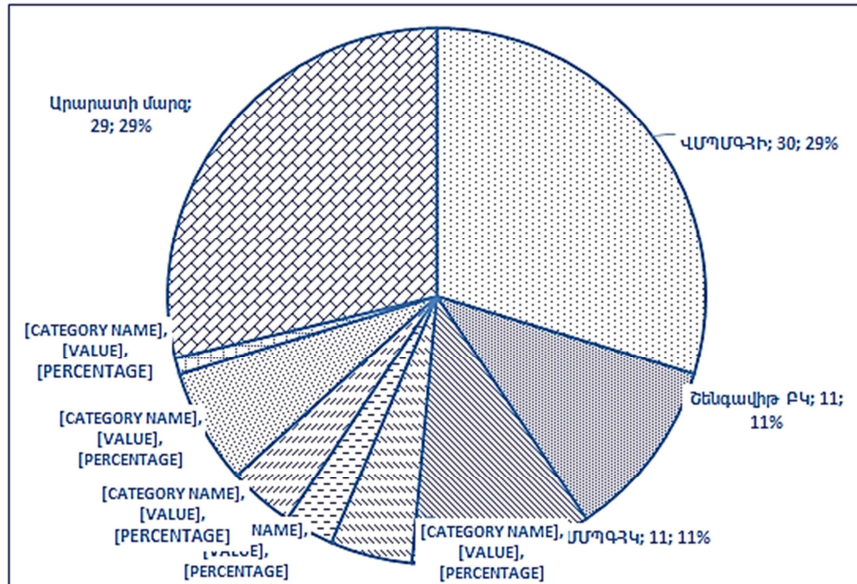
Listeria monocytogenes վարակի նկատմամբ առավել խոցելի են հղիները: Վերջինների վարակվածությունը լիստերիաներով հանգեցնում է պտղի տրանսպլացենտար վարակման, ինչպես նաև՝ հղիության ինքնաբուխ կրելախախտի, վաղաժամ ծննդաբերությունների, պտղի ներարգանդային թերզարգացման [11]: Նախկինում գտնում էին, որ լիստերիոզը կարող է բերել կրելախախտի միայն հղիության ուշ փուլում (երրորդ եռամսյակ), սակայն ԱՄՆ-ում անցկացված ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տվել, որ լիստերիոզը կարող է բերել կրելախախտի նաև հղիության վաղ փուլում (առաջին եռամսյակ), [12]:

Իրականացված հետազոտությունների նպատակն է՝ բացահայտել բարդացած մանկաբարձական վերիուշով և հղիության ժամանակ որոշակի կլինիկական ախտանշաններ ունեցող հղիների շրջանում լիստերիոզով վարակվածության մակարդակը:

Նյութը և մեթոդները

Ծրագրի շրջանակներում 2019թ. ընթացքում նպատակային հետազոտվել են 98 կին (ընդ որում մեկը՝ 3 անգամ), որոնցից 81-ը (82,7%)՝ հղիության տարբեր ժամկետներում:

Հետազոտության համար նմուշներն ուղեգրած բժշկական կազմակերպություններն են՝ «Վերարտադրողական առողջության, պերինատալոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ» ՓԲԸ (ՎՄՊՄԳՀԻ), «Շենգավիթ» ԲԿ, «Մոր և մանկան առողջության պահպանման ԳՀ կենտրոն» ՓԲԸ (ՄՄՊԳՀԿ), «Գրիգոր Նարեկացի» ԲԿ ՓԲԸ, «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲԿ ՓԲԸ, Գյումրու, Արտաշատի, Արարատի ծննդատներ, Արտաշատի պոլիկլինիկա (նկար1):



Նկ. 1. Լիստերիոզի վերաբերյալ հետազոտված նմուշների տոկոսային կազմը՝ ըստ բժշկական կազմակերպությունների

Լիստերիոզի վերաբերյալ լաբորատոր հետազոտության նյութը կանանց մեզի նմուշներն են: Հետազոտություններն իրականացվել են մոլեկուլային – կենսաբանական՝ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) մեթոդով:

Listeria monocytogenes-ի ԴՆԹ-ի հայտնաբերումն իրականացվել է հետևյալ փուլերով.

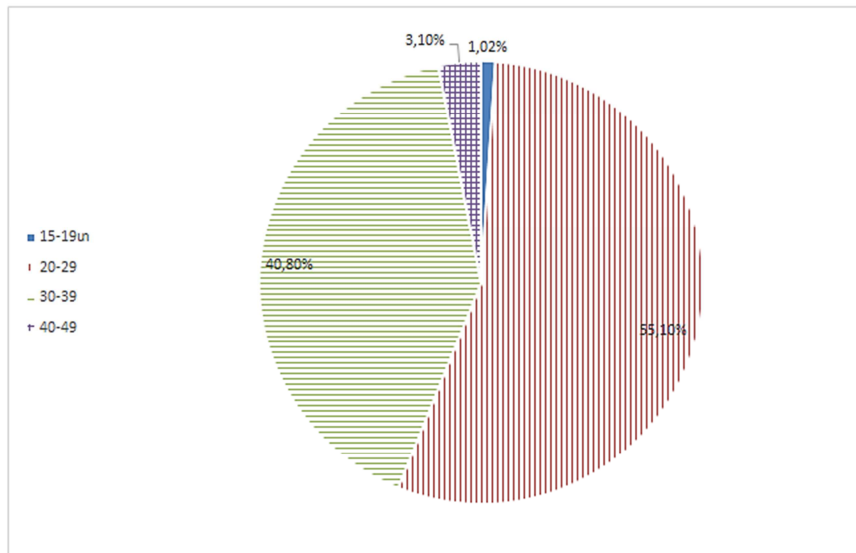
1. Կլինիկական նմուշից ԴՆԹ-ի անջատումը կատարվել է Բիճո-ոթոն անջատման հավաքածուով:
2. ՊՇՌ-ի հետազոտությունն իրականացնելու համար օգտագործվել է «AmpliSens *Listeria monocytogenes* FRT PCR Kit» կենսաբանական նյութի մեջ իրական ժամանակում հիբրիդիզացիոն-ֆլուորեսցենցող մեթոդով *Listeria monocytogenes*-ի ԴՆԹ-ի որակական հայտնաբերման հավաքածուով:
3. Ամպլիֆիկացիան իրականացվել է Rotor-Gene Q ամպլիֆիկացնող սարքում:

Արդյունքները և քննարկումը

Ըստ բնակչության վայրի հետազոտված պացիենտների 68.3 %-ը եղել են քաղաքային, 31.6%-ը՝ գյուղային: Կենդանիների հետ

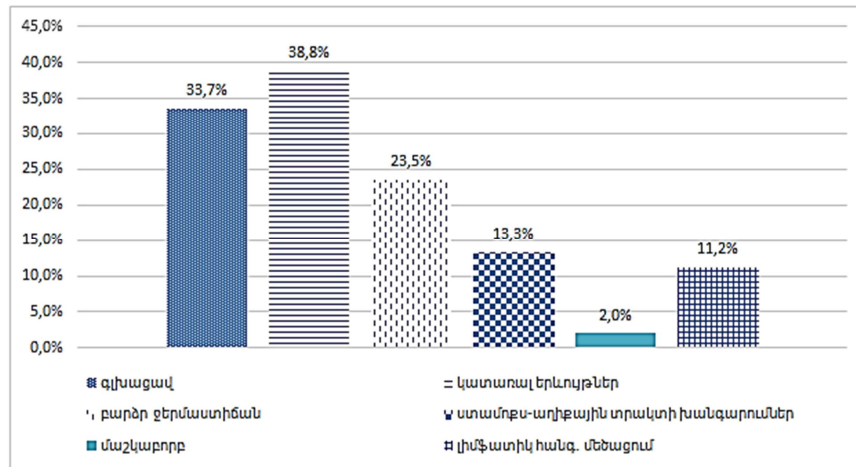
շվում նշել են 3 –ը (3,1%), 60%-ը տնային տնտեսուհիներ են: Կանանց տարիքը տատանվել է 18-ից 41 տարի սահմաններում՝ միջինը՝ $26,5 \pm 0,46$, ընդ որում մեծամասնությունը եղել են 20-29 (55,1%, $n=54$) և 30-39 (41,8%, $n=41$) տարիքային խմբերում (նկար 2):

Հայտնի է, որ լիստերիոզը բնութագրվում է կլինիկական պոլիմորֆիզմով: Լիստերիոզին բնորոշ ախտանիշների առկայության ընտրանքում (նկար 3) ընդգրկված անձանց մոտ գրեթե հավասար հաճախականությամբ (հավաստիությունը՝ $p<0,001$) գերակշռել են կատառալ երևույթներ (38,0%, $n=38$) և գլխացավ (33,7%, $n=33$) ունեցող պացիենտները: Տենդ, աղեստամոքսային տրակտի խանգարումներ, ավշային հանգույցների մեծացում, մաշկաբորբ ունեցող կանանց մասնաբաժինը եղել է նշանակալի ցածր (հավաստիությունը՝ $p<0,05$)՝ կազմելով 23.5, 13.3, 11.2, 2.04% համապատասխան:



Նկ. 2. Հետազոտված պացիենտների տարիքային բաշխվածությունը

Ինչպես նշվել է, հղիների վարակվածությունը լիստերիաներով կարող է հանգեցնել պտղի պերինատալ վարակման, ինչի հետևանքով հնարավոր են դառնում հղիության կրկնվող ինքնաբուխ կրելախախտերը, չգարգացող հղիությունը, պտղի ներարգանդային կամ նորածնի վաղաժամ մահը, վաղաժամ ծննդաբերությունը և այլն: Հետազոտված կանանց հղիության, պտղի և նորածինների ախտաբանությունն ունեցել է հետևյալ պատկերը և հաճախականությունը: Այսպես, 1 - 12 անգամ ինքնաբուխ կրելախախտեր արձանագրվել են 66,3% ($n=65$) դեպքերում, ընդ որում 1 կրելախախտ ունեցել են հետազոտված կանանց



Նկ. 3. Լիստերիոզին բնորոշ ախտանիշներ

18.4 %-ը (n =18), 2՝ 24.5%-ը (n=24), 3՝ 10.2 %-ը (n=10), 4՝ 3.1%-ը (n=10), 6, 10, 12 կրելախախտ գրանցվել է մեկական (1.02%) դեպքերում: Չզարգացող հղիություն արձանագրվել է 19- ը (19.4%) հղիի մոտ, ընդ որում 1 դեպք՝ 5-ի, 2՝ 12-ի, 4 և 5՝ մեկական պացիենտի մոտ: Պտղի ներարգանդային մահ արձանագրվել է 14 (14.3%) հղիի մոտ: 1 հղի ծննդաբերել է վաղաժամ, սակայն 10 օր հետո նորածինը մահացել է:

Հետազոտությունների արդյունքում *Listeria monocytogenes*-ի ԴՆԹ հայտնաբերվել է ՎՄՊՄԳՀԻ-ից ստացված 1 հղի-ի մեզի նմուշում (կնոջ հղիության ժամկետը՝ 10-11 շաբաթական, նախկինում ունեցել է 2 չզարգացող հղիություն): Հղին ստացել է համապատասխան բուժում, որից 22 օր և ապա 3 ամիս անց կրկնակի հետազոտությամբ լիստերիաներ չեն հայտնաբերվել:

Ծրագրի շրջանակներում հետազոտված ընտրանքի բնութագիրը (կլինիկական ախտանիշներ, բարդացած մանկաբարձական վերհուշի տվյալներ) վկայում է, որ Հայաստանում *Listeria monocytogenes*-ը կարող է դեր ունենալ հղիության և նորածինների ախտաբանության մեջ:

Առաջարկություններ

1. Լիստերիոզի վերաբերյալ բժշկական անձնակազմի և բնակչության իրազեկման մակարդակի բարձրացում:
2. Բժշկական կազմակերպության բուժանձնակազմի կողմից թիրախային խմբի առավել ակտիվ բացահայտում:

3. Վարակի լարորատոր ախտորոշման մոտեցումների լրամշակում և կատարելագործում, ինչը հնարավորություն կընձեռի լարորատոր ախտորոշման և դեպքերի բացահայտման արդյունավետության բարձրացման համար:
4. Հղիների շրջանում հնարավորինս լիստերիոզի հետազոտությունների պարտադիր պահանջի սահմանում:

Ընդունված է 21.10.20

Выявление распространенности листериоза среди беременных в Республике Армения

**Л.С. Торосян, А.В. Цаканян, Г.Г. Мелик-Андреасян, Т.С. Хачатрян,
А.Ш. Акинян, Ю.Т. Алексанян, Л.М. Аветисян, А.В. Ванян**

Листериоз – острое или хроническое полиморфное инфекционное заболевание людей и животных, вызываемое бактерией *Listeria monocytogenes* (LM), характеризующееся природной очаговостью и множественными источниками инфекции. По распространенности листериоз уступает, однако по клинической тяжести и смертности превышает сальмонеллезы и кампилобактериозы. Всего в рамках программы в 2019 г. обследовано 98 женщин (одна из них трижды), 81 из которых (82,7%) – во время беременности; 68.3 % пациентов были представителями городского, а 31.6% – сельского населения. У 3,1% пациентов отмечен контакт с животными. Возраст обследованных пациентов колебался от 18 до 41 года, в среднем составил $26,5 \pm 0,46$ лет, преобладали лица 20-29 (55,1%, $n=54$) и 30-39 лет (41,8%, $n=41$). Из клинических проявлений у обследованных в основном отмечены катаральные явления (38,0%, $n=38$) и головные боли (33,7%, $n=33$). Самопроизвольные выкидыши (от 1-12 раз) отмечены в 66,3% ($n=65$) случаев, при этом 1 выкидыш имели 18.4 % ($n=18$) обследованных женщин, 2 – 24.5% ($n=24$), 3 – 10.2 % ($n=10$), 4 – 3.1% ($n=10$), 6, 10, 12 – в 1.02% случаев. У 19 (19.4%) пациенток зарегистрирована неразвивающаяся беременность, в том числе в 1 случае – у 5, в 2 – у 12, в 4 и 5 – у 1 пациентки. Внутриутробная смерть плода зарегистрирована у 14 (14.3%) беременных. Положительная на LM беременная женщина после соответствующего лечения была дважды обследована. Листерии не были обнаружены.

Detection of the Prevalence of Listeriosis among Pregnant Women in the Republic of Armenia

L. S. Torosyan, A.V. Tsakanyan, G. G. Melik-Andreasyan,
T. S. Khachatryan, A.Sh. Akinyan, Yu.T. Aleksanyan,
L. M. Avetisyan, A.V. Vanyan

Listeriosis is an acute or chronic polymorphic infectious disease in humans and animals, caused by the bacterium *Listeria monocytogenes* (LM), characterized by natural foci and multiple sources of infection. In terms of prevalence, listeriosis is inferior, but in terms of clinical severity and mortality, it exceeds salmonellosis and campylobacteriosis. In total, 98 women (one of them three times) were examined under the program in 2019, 81 of them (82.7%) during pregnancy. A pregnant woman who was positive for LM was examined twice after appropriate treatment. *Listeria* was not detected. 68.3 % of patients were urban and 31.6% were rural. 3.1% of patients had contact with animals. The age of the examined patients ranged from 18 to 41, with an average of 26.5 ± 0.46 years. The surveyed groups were mainly 20-29 (55.1%, n= 54) and 30-39 (41.8%, n=41) age groups. Of the clinical manifestations in the examined patients catarrhal phenomena (38.0%, n = 38) and headaches (33.7%, n=33) were mainly noted. Spontaneous miscarriages (from 1-12 times) were noted in 66.3% (n=65) of cases, with 1 miscarriage having 18.4 % (n =18) of the examined women, 2-24.5% (n=24), 3-10.2 % (n=10), 4-3.1% (n=10), 6, 10, 12- 1.02% cases. In 19 (19.4%) patients, an undeveloped pregnancy was registered, with 1 undeveloped pregnancy - in 5, 2-in 12, 4 and 5 in one patient at a time. Intrauterine fetal death was registered in 14 (14.3%) pregnant women.

Գրականություն

1. Бакулов И. А., Котляров В.М., Шестиперова Т.И. Эпидемиологические и эпизоотологические аспекты листериоза. Журн. микробиол., 1994, 5, с. 100-5.
2. Беляков В.Д., Литвин В.Ю. и др. Патогенные бактерии, общие для человека и растений. Патогенные бактерии в сообществах. М., 1994, с.13-14.
3. Бюллетень ВОЗ. Листериоз, передаваемый через продукты питания.1988г.66(4).
4. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов: Сан ПиН., 2.3.2.1073-01.М., 2001.
5. Глобальный форум ФАО/ВОЗ по вопросам регулирования безопасности пищевых продуктов. Маракеш, Марокко, 2002г.
6. Зайцева Е., Федянина Л. и др. *Listeria monocytogenes* – новый микробиологический показатель безопасности пищевых продуктов. <http://www.tharni-ca.ru/clients/clients/articles.asp?idp=rus&idd=/clients/&id=2006-11-27>
7. Покровский В.И., Пак В.И. и др. Инфекционные болезни и эпидемиология. М., 2004. 14. Профилактика и борьба с заразными болезнями,общими для человека и животных. Сб.сан. вет. правил, М., 1996.
8. Сахаров П.П. Листериоз. БМЭ,1960, 16, с.71.
9. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерий. Роль в инфекционной патологии человека и лаб. диагностика. М., Медицина для всех, 2002.

10. Честнова Т. Актуальные проблемы в изучении листериоза, как пищевой инфекции. <http://www.mednet.com.publicat/apizoo/doc1.htm>.
11. [http:// 25.rospotrebnadzor.ru › rss_all › export_journal_article Листериоз у беременных и новорожденных. Листериоз ...](http://25.rospotrebnadzor.ru/rss/all/export_journal_article/Листериоз_у_беременных_и_новорожденных.Листериоз...)
12. [http:// .www.ncbi.nlm.nih.gov › pmc › PMC3593057 Listeriosis in Human Pregnancy: a systematic review-Medison, RF Lamont - 2011.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC3593057/Listeriosis_in_Human_Pregnancy:_a_systematic_review-Medison,_RF_Lamont_-_2011_)

UDC 616.981.42

Clinical Features of Patients with Brucellosis During 13 Years

L.A. Sargsyan

*YSMU Department of Microbiology,
0025, Yerevan, 2 Koryun st.*

Key words; brucellosis, clinical features, infection diseases

Introduction

Brucellosis is a zoonotic infection existing worldwide, with predominance in central Asia and some developing countries. The disease is also present, in varying trends, in European countries and the USA [9]. Brucellosis is caused by small, fastidious gram-negative coccobacilli of the genus *Brucella*. *B. melitensis* is the most invasive and causes the most severe disease. *B. melitensis* is a common disease in Turkey [7], and humans are commonly infected through ingestion of raw milk, cheese, meat, or through direct contact with infected animals, products of conception, or animal excreta [10].

Human brucellosis has a wide clinical spectrum [3]. Hence, it presents various diagnostic difficulties as it mimics many other diseases. The disease also produces a variety of nonspecific hematological abnormalities. Bone marrow and the spleen are commonly involved, and such involvement may result in a hypoplastic pattern on the peripheral blood smear [1,4]. Hematological complications of mild anemia and leukopenia have been frequently associated with acute brucellosis, but pancytopenia and thrombocytopenia are less frequently encountered [8,13].

Brucellosis is an endemic and systemic disease with characteristic symptoms of fever, night sweats, and weakness [6]. It can involve any organ or tissue, including the eyes, liver, lungs, nervous system, cardiovascular system, bone, and joints [5]. Localized brucellosis most commonly involves the bones and joints (10 to 80 of cases) [6,11], especially the axial skeleton, and results in spondylitis, sacroiliitis, and peripheral arthritis. In the spine, the vertebral bodies and intervertebral disk areas are the most frequently affected sites [2], and *Brucella* spondylitis or discitis with epidural abscess formation has been frequently reported [2,12].

The aim of this study was to estimate the clinical manifestations in Armenian patients with brucellosis.

Material and Methods

The subjects of research were patients with diagnosed brucellosis. To satisfy case definitions, a confirmed cases were accompanied by clinical signs including fever lasting several days or weeks, sweating, fatigue and muscle and joint pain, and were confirmed by serological tests. We utilized a retrospective study to investigate the medical records of 783 patients diagnosed with brucellosis during 13 year period at the "Nork" Infectious Diseases Hospital.

The diagnosis of brucellosis was established by demonstrating a brucella titre with a standard tube agglutination test (SAT) for patients with clinical signs and symptoms compatible with brucellosis.

The results are presented as percent, mean, and standard deviation. The results were compared using Spearman's t test. Differences with a $p < 0.05$ were considered statistically significant. Data entry and statistical analysis were performed by application of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; IBM, Inc., NY, USA).

Results and Discussion

More males (68.6) than females (31.4) presented with brucellosis at "Nork" Infectious Diseases Hospital. The mean age of the patients was 33 years (range 16–90 years). Although female cases were slightly older than males (36.3 vs. 31.9 years), but the difference was not significant ($P > 0.05$). More cases were from rural (67.9) than from urban (32.1) areas.

The fever was reported in 43.8 of hospitalized patients ($n = 343$). In most cases (60.3) the body temperature of patients fluctuated between $37.0-37.9^{\circ}\text{C}$, temperature was higher or equal to 40.0°C in only 2.1 of cases (Fig. 1).

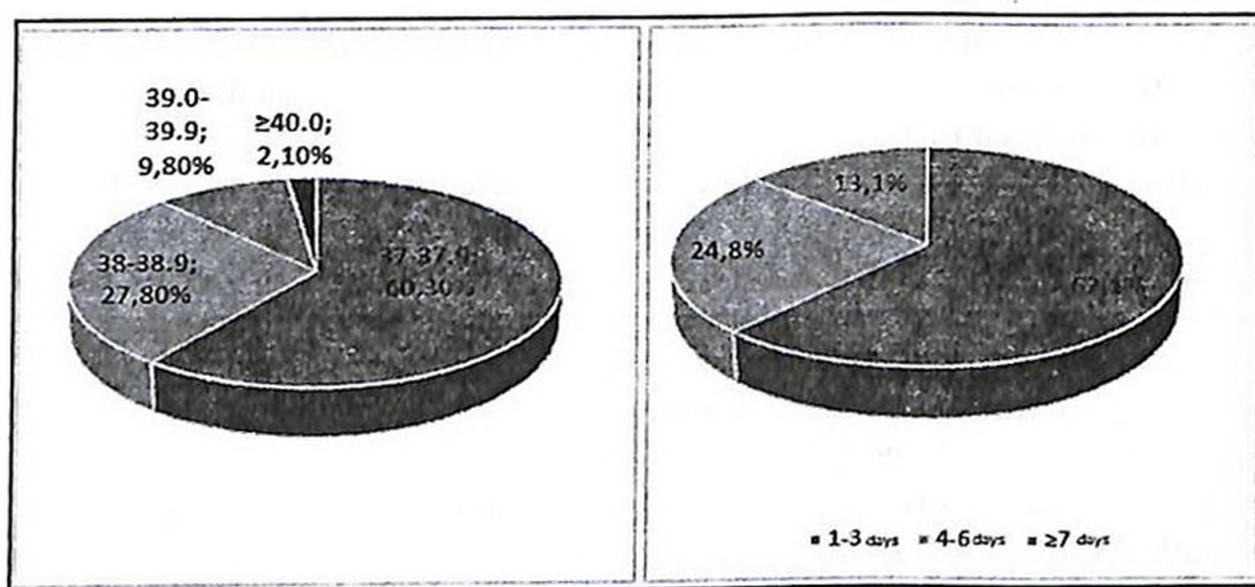


Fig. 1. Description of the structure and duration of fever among patients with brucellosis studied in "Nork" Infectious Diseases Hospital

In 62.1 of cases, the duration of fever was 1-3 days, in 24.8 of cases 4-6 days, and in 13.1 of cases 7 days and more (chart 1). At the same time, it should be noted that the average duration of fever in men (3.9 ± 0.15 days) was significantly higher ($p < 0.05$) than in women (3.1 ± 0.12 days). Of the 343 patients with fever, 333 reported a rise in fever. In particular, the sudden rise in body temperature was registered only 0.6, and gradually 1.5. For the most part (97.9) the increase in body temperature had an intermittent course and often 1-2 days of fever followed by hypothermia of the same course, subsequent cycles having different recurrences.

Rigors were reported among 11.1 of patients ($n = 88$). In 67 of cases it lasted one day, in 10.2 of cases - 2 days, in 11.4 of cases - 3 days, and in 11.4 of cases - 4 days and more. In rare cases, rigors lasted 11-16 days (3.3). The average duration of the rigors was 2.1 days, with 2.3 days and 1.7 days duration among men and women, respectively.

Excessive sweating was observed in 67.2 of patients. In 49.3 of cases, excessive sweating lasted 1-3 days, in 23.4 of cases 4-6 days, in 15.7 of cases 7-9 days (Fig 2). The clinical course of the disease was accompanied by excessive sweating with the duration of more than 10 days among 11.6 of patients and more than 20 days - 2. The average duration of excessive sweating was 4.8 days, with 4.9 days and 4.6 days for men and women, respectively. There was no significant difference between the sexes in the case of rigors and excessive sweating ($p > 0.05$).

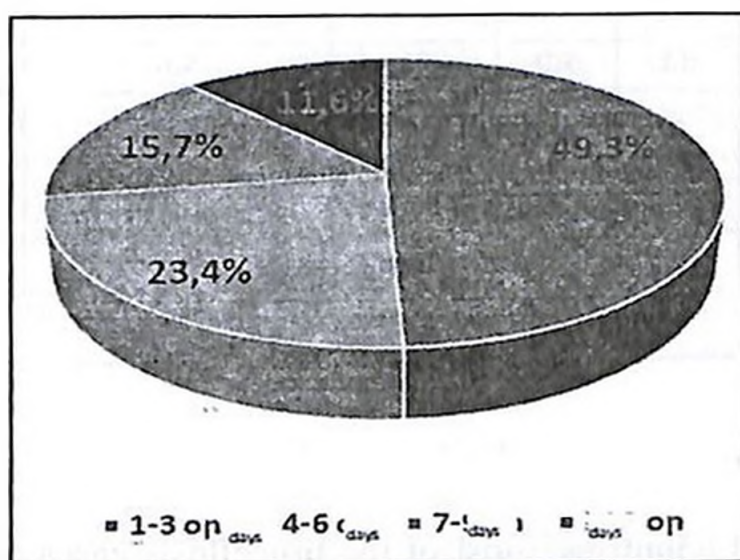


Fig. 2. Description of excessive sweating in patients with brucellosis examined in "Nork" Infectious Diseases Hospital

The presenting symptoms and clinical signs are shown in Table. Most of the patients presented within the first two weeks of their illness. The most common presenting symptoms included fatigue (77.3), excessive sweating (67.2), sore throat/painful swallowing (30.8), fever (43.8), followed by arthralgia/arthritis, etc. For symptoms of excessive sweating and back pain were

registered significant difference between the sexes with a higher prevalence rate among males.

Table

Main clinical symptoms of patients with brucellosis stratified by gender

Clinical symptoms	Total	%	Gender			
			Male n=537		Female n=246	
			Count	Column n %	Count	Column n %
Fever	343	43.8	242	45.1	101	41.1
Shaking/rigors	87	11.1	67	12.5	20	8.1
Excessive sweating*	526	67.2	376	70.0	150	61.0
Headache	131	16.7	85	15.8	46	18.7
Pain behind the eyes	10	1.3	5	0.9	5	2.0
Stiff neck	18	2.3	16	3.0	2	0.8
Sore throat/painful swallowing	241	30.8	163	30.4	78	31.7
Cough	41	5.2	30	5.6	11	4.5
Shortness of breath	7	0.9	6	1.1	1	0.4
Fatigue	605	77.3	411	76.5	194	78.9
Back pain*	196	25	146	27.2	50	20.3
* p<0.05						

Conclusion

In developed countries, most of the brucellosis cases occur due to occupational exposure. High-risk occupations for the disease are the raising of livestock, butchery, farming, and veterinary medicine. Most brucellosis cases present in the spring and summer months. Brucellosis has a significant public health impact on society. Misdiagnosis of human brucellosis often results in delays in treatment, with subsequent medical complications if untreated. In addition, a misdiagnosis also leads to unreported human cases, masking the magnitude of the public health burden and the required response. Typically, brucellosis cases

were presented usually with fever, shaking/rigors, sweating, back pain, fatigue, etc.

Accepted 05.07.20

13 տարվա ընթացքում հետազոտված բրուցելոզով հիվանդների կլինիկական նկարագիրը

Լ.Ա. Սարգսյան

Ժամանակակից պայմաններում բրուցելոզը շարունակում է պահպանել բարձր համաճարակային վտանգը՝ կապված բազմաթիվ բնական աղբյուրներից պաթոգենի տարածման սպառնալիքի հետ, մասնավորապես Կենտրոնական Ասիայում և որոշ զարգացող երկրներում: Հետազոտության նպատակն է գնահատել բրուցելոզով հիվանդների կլինիկական դրսևորումների հիմնական առանձնահատկությունները հայկական պոպուլյացիայում: Հետազոտության օբյեկտ են 13 տարվա ընթացքում «Նորք» ինֆեկցիոն հիվանդանոցում բրուցելոզով ախտորոշված 783 հիվանդ: Առավել հաճախ հանդիպող ախտանշաններն են հոգնածությունը, առատ քրտնարտադրությունը, կոկորդի ցավը / ցավոտ կլման ակտը, տենդը, որին հաջորդում է արթրալգիան (հոդացավը) կամ արթրիտը (հոդաբորբը) և այլն: Բրուցելոզը հասարակության առողջության վրա էական ազդեցություն ունի: Բրուցելոզով հիվանդների ոչ ժամանակին ախտորոշումը հաճախ հանգեցնում է ծանր բարդությունների: Բացի այդ, ոչ ճիշտ ախտորոշումը բերում է մեծ թվով չարձանագրված դեպքերի՝ քողարկելով հանրային առողջության բերի մեծությունը և պահանջվող միջոցառումները:

Клиническая характеристика пациентов с бруцеллезом, обследованных в течение 13 лет

Л.А. Саргсян

В современных условиях бруцеллез продолжает представлять высокую эпидемическую опасность, связанную с угрозой распространения возбудителя из многочисленных природных источников. Несмотря на широкий спектр мер по ликвидации бруцеллеза, проводимых во всем мире, на сегодняшний день он остается эндемичным во многих регионах мира, с преобладанием в Центральной Азии и некоторых развивающихся странах. Целью данного исследования была оценка клинических проявлений у армянских пациентов с бруцеллезом. Исследования проводились на 783 пациентах с диагностированным бруцеллезом в инфекционной больнице «Норк» в течение 13 лет. Наиболее распространенные симптомы

включают усталость, повышенное потоотделение, боль в горле / болезненное глотание, лихорадку, сопровождающуюся артралгией / артритом и т. д. Симптомы чрезмерного потоотделения и боли в спине были зарегистрированы в значительной степени среди мужчин. Бруцеллез оказывает существенное влияние на общественное здравоохранение. Ошибочный диагноз бруцеллеза человека часто приводит к задержкам в лечении и последующим медицинским осложнениям, если их не лечить. Кроме того, ошибочный диагноз также приводит к незарегистрированным случаям заболевания людей, маскируя масштабы бремени общественного здравоохранения и требуемых ответных мер.

References

1. *Al-Eissa Y., Al-Nasser M.* Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection*, 1993, 21:23–26.
2. *Alp E., Doganay M.* Current therapeutic strategy in spinal brucellosis. *Int J Infect Dis.*, 2008, 12:573–7.
3. *Colmenero J.D., Reguera J.M., Martos F. et al.* Complications associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1996, 75:195–211.
4. *Crosby E., Ilosa L., Miro Q.M. et al.* Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis*, 1984, 150:419–424.
5. *Eini P., Keramat F., Hasanzadehhoseinabadi M.* Epidemiologic, clinical and laboratory findings of patients with brucellosis in Hamadan, west of Iran. *J Res Health Sci.*, 2012, 12:105–8.
6. *Kose S., Senger S.S., Cavdar G., Yavas S.* Case report on the development of a brucellosis-related epidural abscess. *J Infect Dev Ctries.*, 2011, 5:403–5.
7. *Namiduru M., Gungor K., Dikensoy O. et al.* Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: A prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract* 2003, 57:20–24.
8. *Pappas G., Kitsanou M., Christou L., Tsianos E.* Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of *Brucella*-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004, 75:139–141.
9. *Pappas G., Papadimitriou P., Akriditis N., et al.* The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6:91–99.
10. *Peter G., editor.* Summaries of infectious diseases. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997, p. 157–159.
11. *Sanaei Dashti A., Karimi A.* Skeletal involvement of *Brucella melitensis* in children: A systematic review. *Iran J Med Sci.*, 2013, 38:286–92.
12. *Ulu-Kilic A., Karakas A., Erdem H., Turker T., Inal A.S., Ak O. et al.* Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 20:O75–82.
13. *Young E.S.* *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principals and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995, p. 2053–2060.

UDK 616.94+616.72-002

Adenosine Deaminase at Septic Arthritis

L.G. Karapetyan

*H. Buniatyan Institute of Biochemistry of Armenian NAS
5/1 P. Sevak St., Yerevan 0014,
Armenia. E-mail: biochem@biochem.sci.am*

Key words: septic arthritis, rheumatoid arthritis, citrullinated adenosine deaminase, synovial fluid

Adenosine deaminase (ADA, EC 3.5.4.4) is an important enzyme in purine metabolism [7]. The small isoform of the enzyme (SADA) is a catalytically active protein with a molecular mass of 36–40 kDa. [9]. The large ADA isoform (LADA, Mm of 280–300 kDa) represents a non-covalent complex between the catalytic unit and an ADA-binding cell membrane enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPPIV). The enhanced ADA activity was registered in different diseases, e.g. tuberculosis, rheumatoid arthritis, etc. (reviewed in [4]. The ADA substrate, adenosine, is known as anti-inflammatory agent. It suppresses the inflammation by decreasing of pro-inflammatory and increasing of anti-inflammatory cytokines, regulating the inflammatory function of endothelial cells [6].

Arthritis is one of the most common causes of people's disability in the world. There are 100 different forms of arthritis. Inflammatory joint diseases are heterogeneous group of disorders afflicting not only joint tissues but often multiple organs in the body. The group of the joint disorders includes septic arthritis (SA), rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA), ankylosing spondylitis (AS), reactive arthritis (ReA), etc. [23]. RA is one of the most common types of arthritis. It affects 0.5–1% of the world population. It is an autoimmune disease accompanied with inflammation, causing chronic synovitis and progressive destruction of joints. The prevention or at least retardation of irreversible joint damage is a principal therapeutic aim in RA [20, 25].

Acute bacterial arthritis or “septic arthritis” is a rheumatologic emergency. Bacterial replication in the joint and the ensuing inflammatory process can lead to local joint destruction, and may be accompanied by systemic infection [22]. The predominant causative pathogens in septic arthritis are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus*, accounting for up to 91% of cases [11]. *Staphylococci* (*S. aureus* and coagulase-negative staphylococcus species) account for more than half of cases of prosthetic-hip and prosthetic-knee infection [24]. Typically septic arthritis presents with a short 1–2 week history of pain,

swelling, heat and restricted movement in the affected joint(s). There is a common misconception that septic arthritis affects one joint only, but evidence suggests that in up to 22% of cases the presentation is poly-articular [10].

Protein citrullination (deimination) catalyzed by enzymes of peptidyl arginine deiminase (PAD) family is a posttranslational modification, converting arginine residues in proteins into citrulline residues [12]. PAD enzymes and the citrullinated proteins are implicated in numerous pathological disorders, so citrullination is considered as one of crucial process in the context of inflammation [16], particularly, linked to the pathogenesis of RA [14]. The citrullinated ADA was suggested as an ACPA antigen in RA synovitis [18]. Generally, the investigation of protein citrullination is an urgent, actual task in the medical biochemistry.

There are several works devoted to the ADA activity application for differential diagnosis of joint diseases [19]. Preliminary we demonstrated that in RA SFs the increasing of the ADA activity is accompanied with the increasing of SADA/LADA ratio. It was significantly higher as compared to the SFs from patients with ankylosing spondylitis (AS), gout (G), juvenile idiopathic arthritis (JIA) and reactive arthritis (ReA) [2]. SADA and LADA isoforms from the SFs of RA, G, AS, ReA and JIA were separated and their comparative amounts were evaluated. In the SFs from the most of studied arthritis types, the LADA isoform was prevailing over the SADA isoform. Actually, only in the SFs from patients with RA, the SADA isoform was presented in the substantial amount. The isolated ADA isoforms were purified and their citrullination states were analyzed. The LADA samples from the SFs of all the studied arthritis types were not citrullinated [13]. As to the SADA, only in the case of purified from RA SFs, SADA was citrullinated [3]. Considering, that one of 17 arginine residues in SADA [8], Arg-142, participates in SADA binding to DPPiV [21], we suggested the prevention of the SADA-DPPiV interaction because of Arg-142 citrullination. Occurring of these phenomena in RA SF, obviously, result in hindering of SADA transformation to LADA and to the registered accumulation of SADA especially in RA SF.

The present work demonstrates that from the 7 studied samples of septic arthritis (SA) SFs, only in one case the SADA was citrullinated similar to the SADA from RA SF.

Material and Methods

The synovial fluids from the patients diagnosed according to the accepted classification criteria and stored before use at -20°C. L-citrulline, diacetylmonoxime (DAMO), thiosemicarbazide (TSC) and adenosine was purchased from Sigma (USA). All the used reagents were of the highest available purity.

The ADA activity was assayed by the phenol hypochlorite colorimetric method. The amount of ammonia, liberated in the catalyzed deamination of

adenosine was evaluated from the absorbance of the assay mixture at 630 nm [1, 17]. SADA and LADA isoforms were separated from SFs using gel-filtration chromatography procedures as described earlier [2].

The presence of citrulline in the proteins was shown using the colorimetric assay based on the specific reaction of DAMO with ureido group under highly acidic conditions [5]. The protein sample was subjected to acidic hydrolysis by incubating in a water bath for 1.5 hours in the presence of 3 N HCl. To 0.5 ml of hydrolyzed protein, 1.5 ml of freshly prepared chromogenic solution was added. The chromogenic solution in 30 ml contained 1 mg TSC, 10 ml 0.5 % DAMO in water and 20 ml 0.025% FeCl₃ solution in 15 % H₂SO₄. The mixture of hydrolyzed protein and chromogenic solution in a capped test tube was incubated for 15 min in a water bath. After cooling, the quantity of citrulline was measured as optical absorbance at 530 nm. In the work it was expressed as A_{530}/A_{280} ratio.

The spectral measurements were carried out on the spectrophotometer Cary 60 (USA).

Results and Discussion

The present work characterizes one SF sample from 7 studied septic arthritis (SA) samples, in which the SADA isoform was citrullinated. The patient was diagnosed by SA of shoulder joints, infected with *Staphylococcus aureus*. He took Metformin as he had type II diabetes mellitus. The physical examination showed obvious swelling of shoulder and limitation of movement (both actively and passively) cause of severe pain. Initial laboratory investigations (C reactive protein, 35 mg/L; white blood cell count $12 \times 10^3/\mu\text{l}$; erythrocyte sedimentation rate 50 mm/hour) evidenced acute inflammation process. Because the rheumatoid factor and anti-CCP tests were negative, the patient was not diagnosed as RA.

The total ADA activity in the SF from shoulder joints of this patient was equal to 66.5U/L, the highest among 7 of the SA SF samples and being an additional indication of inflammation. We studied this SF sample more rigorously. After dialysis against 7mM phosphate buffer (pH 7.4), it was concentrated on the ion-exchange DEAE-cellulose. An aliquot from the central protein fraction, eluted from this column was subjected to gel-filtration through Sephadex G-200sf. In all the eluted fractions, the protein (A_{280}), the ADA activity (A_{630}), and the level of protein citrullination (A_{530}/A_{280}) were evaluated. Figure 1 shows the results of this gel-filtration. The diagram for the ADA activity (-●-) evidences the significant level in the region of LADA molecular mass (250 kDa) and the lower level in the region of SADA molecular mass (35-40 kDa). The diagram for the level of citrullination (-Δ-) evidences the absence of citrullination in the high-molecular region fractions, and noticeable citrullination in the small-molecular fractions with low ADA activity. This

result evidences the protein citrullination in SADA fractions separated from shoulder SA SF.

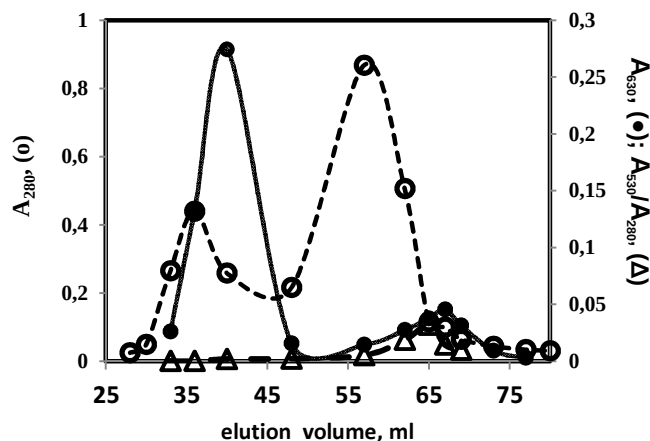


Fig. 1. The elution diagram of gel filtration of SA SF

As it was noted in the Introduction, earlier, we registered that SADA in RA SF is usually citrullinated. For comparison with the SADA from shoulder joints SA SF, Figure 2 shows the result of identical gel filtration on Sephadex G-200sf of RA SF with separation of small and large isoforms of ADA. The obtained picture evidences some protein citrullination in the LADA preceding fractions ($M_m > 300\text{kDa}$), and significant citrullination in protein fractions in the region of SADA activity ($M_m \sim 35\text{-}40\text{ kDa}$).

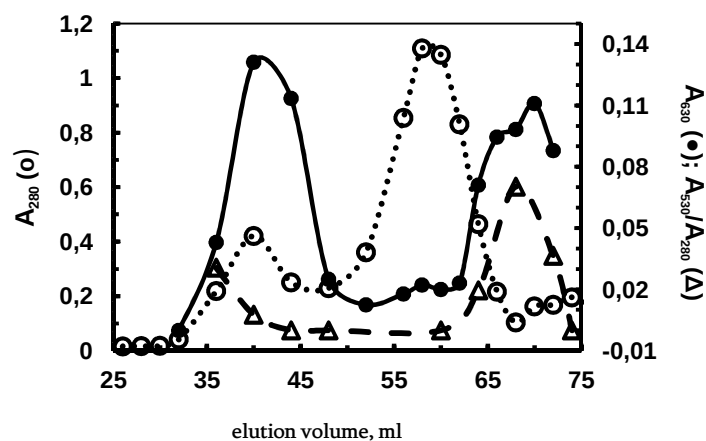


Fig. 2. The elution diagram of gel filtration of RA SF

Figure 3 compares the results from the diagrams in Figures 1 and 2. This picture evidences: a) in RA SF the specific activity of SADA fraction, A_{630}/A_{280}

ratio, averaged through all the activity possessing fractions, is 2.7 times higher than at SA SF; b) the averaged SADA/LADA ratio at RA is 3.2 times as higher as compared with SA; c) the averaged citrullination state of all the SADA fractions expressed as A_{530}/A_{280} ratio, is nearly the same (1.1) at two, SA and RA samples. Hence, in the single case of SF from SA with an acute inflammation, even being presented in the lower level compared to the RA SF, the citrullination state of SADA is close to the citrullination of SADA in RA SF.

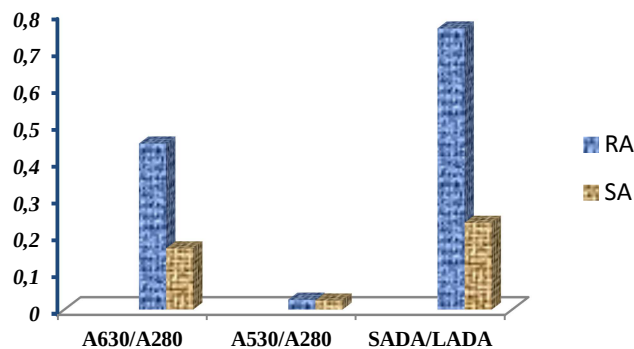


Fig.3. The comparison of the data from diagrams in Fig. 1 and Fig.2

Conclusion

Septic arthritis is a medical emergency which can lead to serious complications and mortality. For this reason, the prompt accurate diagnosis and the correct treatment are critical to ensuring a good result.

Therefore, along with the bacteriological analysis, the biochemical investigations of SFs, as protein citrullination can be very informative and valuable.

Acknowledgments

This work was supported by the Ministry of Education and Science of Republic of Armenia, Agreement № 15.

Accepted 21.10.20

Աղենոգինդեամինազան սեպտիկ արթրիտի դեպքում

Լ.Գ. Կարապետյան

Պեպտիդիլարգինինի դեիմինացմամբ (ՊԱԴ) հետաքննարկումն ձևափոխումը սպիտակուցներում արգինինի մնացորդները վերածվում են ցիտրուլինի: Ցիտրուլինացված սպիտակուցներ են գրանցվում մար-

դու մի շարք լուրջ հիվանդությունների ժամանակ՝ Ալցհայմերի և Պարկինսոնի հիվանդություններ, ռևմատոիդ արթրիտ (ՌԱ) և այլն: ՌԱ-ի սինյովալ հեղուկում (ՍՀ) ադենոզին դեամինազի (ԱԴԱ) ակտիվության զգալի աճ է գրանցվել, որն ուղեկցվում էր ցածր մոլեկուլային ձևի աճով (ՑԱԴԱ): Ավելին, հինգ տարբեր արթրիտների ՍՀ-ից անջատված ՑԱԴԱ և ԲԱԴԱ (բարձրամոլեկուլային ԱԴԱ) իզոմերներից ցիտրուլինացված էր միայն ՌԱ ՍՀ-ից անջատված ՑԱԴԱ-ն: Այս աշխատանքում ներկայացված տվյալները ցույց են տալիս սեպտիկ արթրիտի ՍՀ-ում ՑԱԴԱ-ի ցիտրուլինացված լինելը:

Аденозиндезаминаза при септическом артрите

Л.Г. Карапетян

Посттрансляционная модификация пептидиларгининдеаминазами (ПАД) превращает остатки аргинина в белках в цитруллин. Цитруллинированные белки регистрируются при некоторых тяжелых заболеваниях человека, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, ревматоидный артрит (РА) и др. Было показано значительное повышение активности аденозиндезаминазы (АДА) в синовиальной жидкости (СЖ) ревматоидного артрита (РА), сопровождающееся увеличением его низкомолекулярной формы (НАДА). Более того, среди НАДА и ВАДА (высокомолекулярная АДА) изоформ из СЖ пяти типов артрита была цитруллинирована только НАДА из СЖ РА. Данные, представленные в настоящей работе, свидетельствуют о цитруллинировании НАДА в СЖ септического артрита.

References

1. Antonyan A.A., Haroyan A.A., Harutyunyan R.A., Sharoyan S.G. and Mardanyan, S.S. Adenosine deaminase activity in synovial fluid at arthritis. Proceedings of the YSU. Chemistry and Biology, 3, 28-32, 2013.
2. Antonyan A.A., Sharoyan S.G., Haroyan A.A., Harutyunyan R.H. and Mardanyan S.S. Adenosine deaminase isoforms in synovial fluid at rheumatoid arthritis. Proceedings of the YSU. Chemistry and Biology, 2, 54 -58, 2014.
3. Antonyan A., Sharoyan S., Karapetyan L., Harutyunyan R. and Mardanyan S. Citrullination of adenosine deaminase isoforms in rheumatoid arthritis. "EULAR 2017" Ann. Rheum.Dis., 76, (Supplement 2):787(SAT0051); 2017
4. Antonyan A. Adenosine deaminase: a target enzyme in differential pathologies-a review. World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences, 3; 6-18, 2017.
5. Boyde, T.R. and Rahmatullah M. Optimization of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetylmonoxime, Anal. Biochem, 107, 424- 431, 198.
6. Chan E.S.L., Fernandez P., Cronstein B.N. Adenosine in inflammatory joint diseases, Purinergic Signalling, 3, 145–150, 2007.
7. Daddona P. E., Human adenosine deaminase, J. Biol. Chem., 256, 12496-12501, 1981.

8. Daddona P.E., Shewach D.S., Kelley W.N., Argos P., Markham A.F. and Orkin S.H. Human adenosine deaminase DNA and complete primary amino acid sequence, *J. Biol. Chem.*, 259, 12101-12106; 1984.
9. Dong R. P., Kameoka J., Hegen M., Tanaka T., Xu Y., Schlossman S. F. and Morimoto C. Characterization of adenosine deaminase binding to human CD26 on T cells and its biologic role in immune response, *J. Immunol.*, 156, 1349-1355, 1996.
10. Dubost J.J., Fis I., Denis P. et al. Polyarticular septic arthritis. *Medicine (Baltimore)*, 72: 296-310, 1993.
11. Gupta M.N., Sturrock R.D., Field M. A prospective 2- year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 40: 24-30, 2001.
12. Gyorgy B., Toth E., Tarcsa E. et al. 2006, Citrullination: a posttranslational modification in health and disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 38(10), 1662-1677.
13. Karapetyan L., Sharoyan S., Vardanyan V., Antonyan A., Mardanyan S. Adenosine deaminase in synovial fluid at rheumatoid arthritis is citrullinated. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology Research* 2019, 4(1), 225-22.
14. Kinloch A., Lundberg K., Wait R. et al. 2008, Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*; 58(8): 2287-95.
15. Korpela M., Laasonen L., Hannonen P. et al. 2004, Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FINRA Costudy. *Arthritis Rheum.*; 50: 2072-81.
16. Makrygiannakis D., af Klint E., Lundberg I.E. et al. 2006, Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann. Rheum. Dis.*, 65(9), 1219-1222.
17. Mardanyan S., Sharoyan S., Antonyan A., Armenyan A., Cristalli G., Lupidi G. Tryptophan environment in adenosine deaminase: enzyme modification with N-bromosuccinimide in the presence of adenosine and EHNA analogs. *Biochem. Biophys. Acta* 1546, 185-195; 2001.
18. Mitsui H., Arito M., Sato, T., Yokoyama M.K., Suematsu N., Okamoto K., Kurokawa M.S., Yudo K., Nakamura H., Beppu M., and Kato T., Novel anti-citrullinated peptide autoantibodies identified by proteomics with in vitro citrullinated proteins in patients with rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration*, 33, 121-130, 2013.
19. Nakamachi Y., Koshiba M., Nakazawa T., Hatachi S., Saura R., Kurosaka. M., Kusaka H., Kumagai S. Specific Increase in Enzymatic Activity of Adenosine Deaminase 1 in Rheumatoid Synovial fibroblasts. *Arthritis & Rheumatism*, 48, 668-674; 2003.
20. O'Dell J.R. 2002. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum.*; 46: 283-5.
21. Richard E., Alam S.M., Arredondo-Vega F.X., Patel D.D. and Hershfield M.S. Clustered charged amino acids of human adenosine deaminase comprise a functional epitope for binding the adenosine deaminase complexing protein CD26/dipeptidyl peptidase IV, *J. Biol. Chem.*, 277, 19720, 19726, 2002.
22. Ross J.J. Septic arthritis. *Infect Dis Clin North Am.*; 19: 799- 817; 2005.
23. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W., Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 376 (9746): 1094-1108, 2010.
24. Trampuz A., Piper K E., Jacobson M.J., Robin Patel et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.*, 357: 654-63, 2007.

УДК 612:018

Оценка функционального состояния армянских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с помощью методов системного статистического анализа

А.Г. Карапетян

*Национальный ожоговый центр МЗ РА
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25*

Ключевые слова: ликвидаторы аварии, методы системного анализа, моделирование стресса, структурные взаимодействия

Организм является системой, представляющей собой совокупность взаимодействующих структур, связанных с окружающей средой. Структуры подразделяются на 5 уровней: органный, тканевый, клеточный, клеточных органелл, молекулярный. Исследование организма может осуществляться на любом из уровней в зависимости от целей и необходимости детализации изучения. Особую проблему составляет исследование взаимодействия структур, их влияния друг на друга в процессе жизнеобеспечения организма и приспособления к меняющимся условиям окружающей среды, а также при развитии различных видов патологических процессов [3,5,6].

Целью нашей работы являлось выявление взаимодействия структур организма после воздействия на ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС малых доз ионизирующей радиации (ИР).

Материал и методы

Учитывая чувствительность кроветворной системы к действию ионизирующих излучений, в число изученных показателей были включены результаты биохимических и эндокринных исследований, свертывающей системы, иммунного статуса 250 ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Анализировались также результаты по общему анализу крови. Было исследовано более 20 показателей, в том числе: ТТГ, Т3, Т4, общий белок, холестерин, липиды общие, прогестерон, альдостерон, соматотропин, кортизол, инсулин, глюкоза, Т- и В-лимфоциты, уровень эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Все исследования проводились

в Национальном ожоговом центре с помощью стандартных унифицированных методов.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью ряда компьютерных программ, предназначенных для статистической обработки массивов цифровых данных. Наряду с разработанными нами программами, использованы специализированные статистические пакеты Statsoft-7, SPSS-10.0, MedCalc и StatGraphics Plus. Проведены корреляционный, регрессионный методы анализа [1,2]. Мы воспользовались также основами модели структурных взаимодействий, предложенных Славиным М.Б. и Селье Г.Г. [4,5].

Результаты и обсуждение

Если изменение структуры x вызывает изменение структуры y , то это обозначается следующим образом: $x \xrightarrow{a} y$ (т.е. $y=ax$), где стрелка направлена от причины к следствию (где a – структурный коэффициент). При этом, если увеличение x вызывает увеличение y , то над стрелкой ставят знак «плюс» (в обратном случае «минус»). В большинстве случаев в результате взаимодействия между структурами изменяются какие-либо характеристики этих структур. В предлагаемой модели можно связывать друг с другом или сами взаимодействующие структуры, или непосредственно их характеристики. Это является безусловным преимуществом такого подхода, так как на одной и той же схеме можно показать взаимосвязь и показателей, и характеристик.

Следует отметить, что вследствие наличия в организме огромного числа как прямых, так и опосредованных (через другие структуры) связей между структурами, независимых воздействий практически не встречается. В тех случаях, когда некоторая структура не просто испытывает воздействие другой структуры, но и в свою очередь на нее влияет, образуется обратная связь, которая носит название *петли обратной связи*.

Возмущающее воздействие на исходную структуру в петле приводит к тому, что в петле появляется постоянный поток взаимодействий между структурами, который уже непосредственно не связан с первоначальным воздействием.

Обычно при моделировании стресса структурные взаимодействия описывались с помощью небольшого числа взаимодействующих звеньев. Но при системном моделировании изменений, происходящих в организме при стрессе, необходимо учитывать многие реально наблюдаемые и сопутствующие стрессу явления:

- резкое повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, сопровождающееся повышением секреции глюкокортикоидов и минералокортикоидов;

- резкое повышение активности симпатико-адреналовой системы, сопровождающееся увеличением продукции норадреналина и адреналина;
- острая инволюция тимико-лимфатической системы;
- возникновение кровоточащих язв желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном и достаточно сильном действии стрессоров.

Указанные явления, по Г.Селье, – неспецифические признаки и составляют общий адаптационный синдром. Модель структурных взаимодействий при стрессе должна учитывать динамику развития общего адаптационного синдрома, в котором выделяют 3 последовательные стадии: мобилизация защитных реакций организма, резистентная стадия и стадия истощения.

Достоинством принципа моделирования, предложенного М.Б.Славиним, является вовлечение только исследованных показателей с возможностью пропускать пока не исследованные промежуточные структуры. Неоспоримым преимуществом этого принципа является также возможность дальнейшего дополнения модели новыми показателями по мере новых исследований.

Согласно [3-6], при стрессе определяющую роль играют углеводный и белковый обмен. На рис. 1 представлен фрагмент полученной нами схемы, где показаны основные неспецифические взаимодействия, которые на макромолекулярном уровне возникли при стрессе от ИР в малых дозах. В схеме опущено большое число промежуточных (в основном ферментативных) воздействий, которые относятся к структурам, имеющим в схеме только две связи – входящую и исходящую. Также здесь не рассмотрены взаимодействия, относящиеся к психоэмоциональной сфере реагирования на стресс. В качестве конечных структур, изменение характеристик которых должно служить показателем динамического развития реакции организма на стресс, выбраны «белковый синтез», характеризующий потенциальные возможности иммунной системы, и «утилизация глюкозы», характеризующая интенсивность общих энергетических процессов, протекающих в организме. В схеме числовые данные, полученные при регрессионном анализе (коэффициенты регрессии – структурный коэффициент), свидетельствуют о наличии положительной или отрицательной связи между структурами или показателями. В случае, когда не отмечены значения структурных коэффициентов, это означает, что не было обнаружено достоверной корреляционной взаимозависимости.

К важным промежуточным регуляторам неспецифических реакций организма на стресс относят ядра переднего, заднего и среднего отделов гипоталамуса. Возбуждение ядер вызывает усиленную секрецию соматостатина, что ингибирует продукцию соматотропного гормона (СТГ) гипофизом. Снижение поступления в кровь СТГ в свою очередь инактивирует синтез белков в организме и увеличивает интенсивность их распада.

При этом следует учитывать, что значительное увеличение содержания в крови кортикостероидов, наблюдающееся при стрессе, усиливает катаболический эффект снижения концентрации СТГ. Подавление белкового синтеза снижает иммунную активность организма.

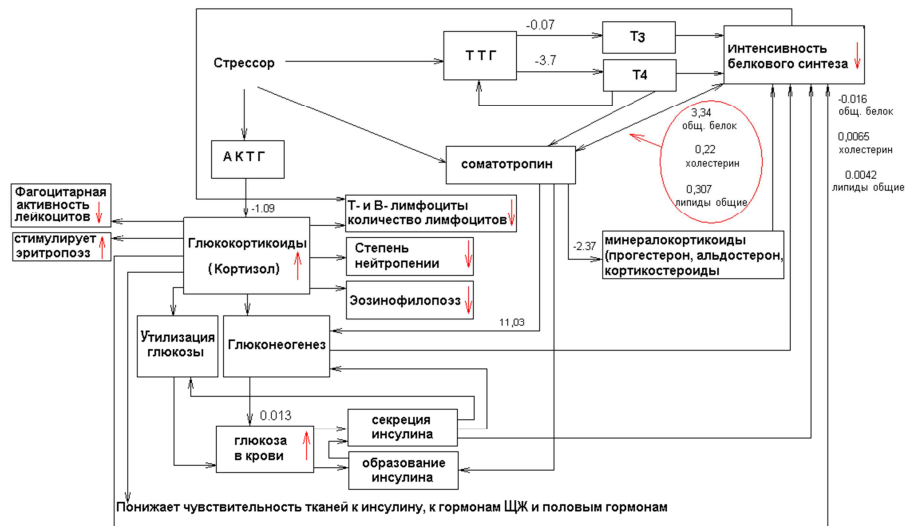


Рис. 1. Основные взаимодействия, наблюдаемые при длительном стрессе

В следующей цепи взаимодействия уменьшение концентрации СТГ дезактивирует секрецию α -клетками поджелудочной железы глюкагона, что в свою очередь при постоянных энергозатратах организма уменьшает содержание в крови глюкозы. Если оно становится ниже нормы, стимулируется образование глюкагона и, таким образом, в центре цепи образуется петля обратной связи. Снижение уровня глюкозы в крови тормозит образование и секрецию инсулина, что, с одной стороны, понижает интенсивность утилизации глюкозы тканями, а с другой – создает условия для усиления процессов глюконеогенеза. Последнее приводит к дальнейшему уменьшению содержания глюкозы в крови. Два последних процесса, таким образом, играют противоречивую роль: первый из них не дает понижаться в крови концентрации глюкозы, второй, наоборот, вызывает это уменьшение. В результате образуются две новые петли обратной связи.

Снижение продукции СТГ непосредственно влияет на глюконеогенез. При этом уменьшается интенсивность глюконеогенеза, что препятствует повышению концентрации глюкозы в крови. Естественно, что непосредственное уменьшение глюконеогенеза при воздействии на ткани СТГ происходит в более короткий промежуток времени после стрессового воздействия, а увеличение его за счет цепи, где посредником является глюкагон, протекает значительно позже. Интенсификация глюконеогенеза, происходящая за счет большего потребления белка, приводит, в част-

ности, к уменьшению выработки антител и, следовательно, снижению сопротивляемости организма, замедлению заживления ран и др.

Уменьшение продукции СТГ приводит к снижению поступления в кровь минералокортикоидов, являющихся, в отличие от глюкокортикоидов, стимуляторами белкового синтеза. Таким образом, интенсивность белкового синтеза снижается за счет как уменьшения уровня глюкокортикоидов, так и увеличения количества минералокортикоидов.

На уровне гипофиза под действием увеличения синтеза соматостатина ингибируются образование тиреотропного гормона и, как следствие, секреция тироксина в щитовидной железе. При этом уменьшение в крови уровня тироксина стимулирует мозговой слой коры надпочечников к продуцированию катехоламинов и повышает соотношение интенсивностей процессов синтеза и распада белков.

Возникший под действием возмущающего воздействия сигнал, попадая в гипоталамус, обуславливает повышенную секрецию в нем кортиколиберина, обладающего функцией АКТГ-рилизинг-фактора. Попадая в гипоталамо-гипофизарную систему, кортиколиберин стимулирует в передней доле гипофиза возрастание секреции АКТГ. АКТГ в свою очередь является мощным регулятором активности коры надпочечников, повышение его концентрации в крови вызывает резкое увеличение секреции глюкокортикоидов кортизола и кортикостерона. При повышении их содержания усиливается глюконеогенез в результате увеличения активности аминотрансфераз и важнейшего фермента глюконеогенеза – фосфоенолпируват-карбоксилазы. Вызванное этим снижение интенсивности белкового синтеза «подкрепляется» тем, что кортикостероиды оказывают на него и непосредственное угнетающее действие. Это, в частности, происходит в результате подавления синтеза белка в плазматических клетках и связанного с этим торможения образования антител. Одновременно глюкокортикоиды, обладая катаболическим действием, вызывают усиленный распад белка.

Глюкокортикоиды связаны с АКТГ отрицательной обратной связью. Наряду с этим глюкокортикоиды активно участвуют и в других видах углеводного обмена. В частности, при их повышенной концентрации снижается утилизация глюкозы в тканях. Все эти виды воздействий глюкокортикоидов обеспечивают достаточно высокий уровень глюкозы в крови.

В целый ряд цепей взаимодействия входит инсулин. Это вполне естественно, если учитывать разнообразные изменения углеводного и белкового обмена, происходящие при стрессе. В частности, повышение секреции инсулина увеличивает проницаемость клеточных мембран для аминокислот, что способствует синтезу белка и снижает уровень глюконеогенеза. Уменьшение секреции инсулина приводит к противоположному результату. Эффект влияния некоторой структуры или входного

воздействия на структуру, принятую за конечную, определяется по формуле:

$$T = \left[\frac{\sum_{i=1}^{i=n} E_i \cdot \prod_{j=1}^{j=m} (1 - L_j)}{\prod_{j=1}^{j=m} (1 - L_j)} \right],$$

где n – количество эффектов открытых путей между влияющей структурой (входным воздействием) и структурой, принятой за конечную, m – число петель, входящих в релевантную обратную связь между влияющей структурой (входным воздействием) и структурой, принятой за конечную.

На рис. 2 представлены зависимости от времени рассмотренных эффектов влияния непрерывного стресса на продукцию глюкокортикоидов, инсулина и интенсивность белкового стресса (соответственно кривые T_t^g , T_t^u и T_t^b).

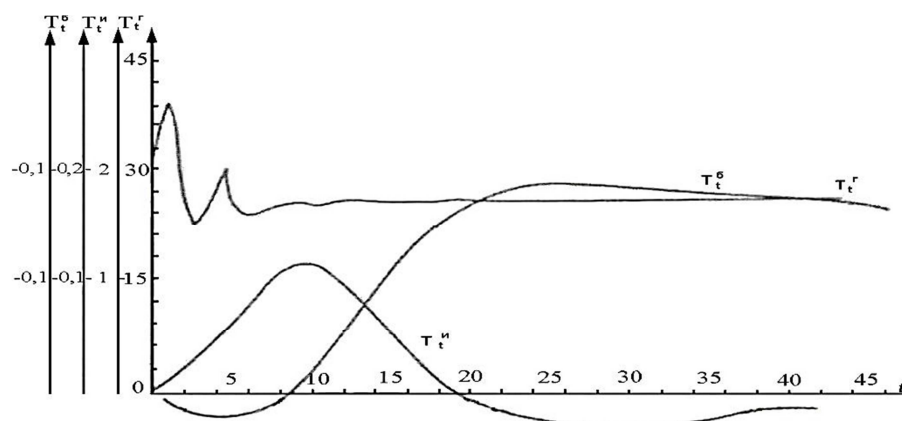


Рис. 2. Зависимость изменений эффекта влияния длительного стресса на продуцирование глюкокортикоидов (T_t^g), инсулина (T_t^u) и интенсивности белкового синтеза (T_t^b) от времени t

Пример моделирования взаимодействия структур при стрессе показывает, что сложные процессы, происходящие в организме при тех или иных воздействиях на него, патологических явлениях и др., без детальных исследований физиологических и биохимических механизмов, сопровождающих эти процессы, можно объяснить с помощью системного анализа происходящих при этом взаимодействий структур. Сложные зависимости характеристик отдельных структур от времени объясняются при этом особенностями структурных схем взаимодействий, соотношениями структурных коэффициентов и времен запаздывания, характеризующих связи между структурами. В зависимости от соотношений показав-

телей, характеризующих связи между взаимодействующими структурами, наличия тех или иных открытых петель и путей обратных связей получаемые зависимости характеристик конечных структур от возмущающего воздействия могут быть сколь угодно сложными – линейными, экспоненциальными, степенными, колебательными, гиперболическими, параболическими, комбинированными (т.е. могут включать суперпозиции различных законов) и в большем или меньшем приближении отражать закономерности, получаемые в реальности.

Таким образом, одним из преимуществ представленной модели является возможность пропускать структуры и комплексы, не учтенные при исследовании, и с помощью известных блоков представить только показатели, участвовавшие в исследовании.

С помощью имеющихся у нас показателей построена модель взаимосвязи и взаимозависимости эндокринной, иммунной систем, биохимических и иных показателей крови. Модель дает возможность проследить взаимодействие между структурами, благодаря структурным коэффициентам, понять как влияют друг на друга характеристики структур (отрицательно или положительно), какая из структур раньше реагирует на факторы внешней среды, в нашем случае при радиационном воздействии, а какие из них подключаются на более позднем поставарийном сроке. Структурные коэффициенты дают возможность также оценить степень взаимовлияния структур или характеристик даже при незначительном их изменении, которые невозможно зафиксировать с помощью стандартных статистических методов.

Поступила 08.07.20

**Չեոնոբիլյան ԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը
մասնակցած հայ լիկվիդատորների ֆունկցիոնալ վիճակի
գնահատումը համակարգային վիճակագրական վերլուծության
մեթոդների միջոցով**

Ա.Գ. Կարապետյան

Մեր աշխատանքի նպատակն է պարզել մարմնի կառուցվածքների փոխազդեցությունը Չեոնոբիլի վթարի հետևանքների լիկվիդատորների փոքր չափաբաժիններով իոնացնող ճառագայթման ենթարկվելուց հետո:

Ա.Բ. Սլավինի առաջարկած մոդելավորման սկզբունքի առավելություններից մեկը, որը մենք կիրառել ենք, անհայտ կառույցներն ու համալիրներն անտեսելու և միայն ուսումնասիրության մեջ ներգրավված ցուցանիշները ներկայացնելու հնարավորությունն է:

Օգտագործելով մեր ունեցած ցուցանիշները՝ մենք ստեղծել ենք էնդոկրին, իմունային համակարգերի, կենսաքիմիական և արյան այլ ցուցանիշներով պայմանավորված փոխկապվածության մոդել: Մոդելը հնարավորություն է տալիս հետևելու կառուցվածքների միջև փոխգործակցությանը՝ կառուցվածքային գործակիցների շնորհիվ հասկանալու, թե ինչպես են կառուցվածքների բնութագրերն ազդում միմյանց վրա (բացասական կամ դրական), կառույցներից որն է ավելի վաղ արձագանքում շրջակա միջավայրի գործոններին ճառագայթահարման ազդեցության դեպքում:

Կառուցվածքային գործակիցները հնարավորություն են տալիս գնահատելու կառուցվածքի կամ բնութագրերի փոխադարձ ազդեցության աստիճանը նույնիսկ մի փոքր փոփոխության դեպքում, ինչը հնարավոր չէ ստանդարտ վիճակագրական մեթոդների կիրառման ժամանակ:

Assessment of Functional Condition of Armenian Liquidators Involved in the Operation of Reducing the Consequences of the Chernobyl NPP Accident Using Systematic Statistical Methods

A.G. Karapetyan

The aim of our work was to identify the interaction of body structures after exposure to liquidators of the consequences of the Chernobyl accident of small doses of ionizing radiation (IR).

One of the advantages of the modeling principle proposed by M. B. Slavin, which we used, is the ability to skip structures and complexes that were not taken into account in the study and, using known blocks, present only the indicators involved in the study.

Using the indicators we have, we have built a model of the relationship and interdependence of the endocrine, immune systems, biochemical and other blood parameters. The model makes it possible to trace the interaction between structures, due to structural coefficients, to understand how the characteristics of the structures influence each other (negatively or positively), which of the structures previously reacts to environmental factors, in our case, under radiation exposure, and which of them are connected to more late delivery. Structural coefficients also make it possible to assess the degree of mutual influence of structures or characteristics even with a slight change, which cannot be fixed using standard statistical methods.

Литература

1. *Боровиков В.П.* Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. М., Телеком, 2013, 288 с., ISBN 978-5-9912-0326-5.

2. Вуклов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel, М., 2004.
3. Селье Г.Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
4. Селье Г.Г. Стресс без дистресса. М., 1982.
5. Славин М.Б. Методы системного анализа., М., 1989.
6. Selye H.H. The Stress of Life. McGraw-Hill, New York, 1976, [ISBN 978-0070562127](https://www.isbn-international.org/view/title/978-0070562127).

ՀՏԴ 616-0,36.2+616.441

Յողի անբավարարությանը չպայմանավորված վահանաձև գեղձի հիվանդությունների ռիսկի գործոնները Երևան քաղաքի բնակիչների շրջանում

Ա.Գ. Խոռյան¹, Ե.Մ. Աղաջանովա¹, Ս.Է. Բաղդասարյան¹,
Գ.Գ. Դավաթյան², Ա.Է. Թադևոսյան¹

¹ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի 2

² Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

Բանալի բառեր. Յողի անբավարարություն, վահանաձև գեղձի հիվանդություններ, յոդացված աղ, վահանագեղձ

Հայտնի է, որ վահանաձև գեղձի հիվանդությունների հիմնական ռիսկի գործոնը յողի անբավարարությունն է, ինչն արտահայտված կապ ունի աշխարհաքիմիական տարածքների հետ: Հայաստանը յողի անբավարարության առումով համարվում է Էնդեմիկ շրջան, ինչի հաղթահարման համար հաջողությամբ կիրառվում է զանգվածային կանխարգելման միջոցառում՝ կերակրի աղի յոդացման տեսքով: Չնայած նրան, որ հեղինակավոր միջազգային կազմակերպությունները փաստում են ծրագրի հաջողության մասին, և Հայաստանը ճանաչվել է որպես յողի անբավարարությունը հաղթահարած երկիր, սակայն հանրապետությունում աճում է վահանաձև գեղձի հիվանդությունների թվաքանակը:

Հայաստանն օվկիանոսից հեռու գտնվող լեռնային երկիր է, ինչն էլ յողի անբավարարության պատճառն է: ԽՍՀՄ-ի տարիներին Հայաստանում, ինչպես նաև ԽՍՀՄ ողջ տարածքում, կատարվել է զանգվածային, խմբային և անհատական յոդային անբավարարության կանխարգելում՝ աղի յոդացում: Սակայն 1988 – 2000թթ. աղը չի յոդացվել, քանի որ աղի յոդացման համար ստանդարտացված յոդը Ավանի՝ աղի կոմբինատը ստանում էր Մումգայիթից: Որպես հետևանք՝ Հայաստանի ամբողջ տարածքում գրանցվել էր վահանաձև գեղձի հիվանդությունների աճ: Կատարված հետազոտություններից հետո UNICEF-ի աջակցությամբ վերասարքավորվել է Ավանի աղի

կումբինատը, որը 2001թ.-ից արտադրում է յոդացված աղ՝ եվրոպական ստանդարտներով (50 գ կալիումի յոդիդ՝ 1 տոննա աղին):

1995թ.-ին Հայաստանի Հանրապետությունում կատարված ուսումնասիրության արդյունքում բացահայտվել է վահանաձև գեղձի գերաճ (խալիպ)՝ հետազոտությամբ ընդգրկված հղի կանանց 50.4%-ի և 6-12 տարեկան երեխաների 40%-ի մոտ: Արձանագրվել է նաև կրետինիզմի 37 դեպք:

Կանանց և երեխաների առողջության ազգային հետազոտությամբ (1998թ.) վերաբրտադրողական տարիքի (15-45 տ.) 2649 կանանցից շուրջ 30%-ի մոտ հայտնաբերվել է I կամ II աստիճանի խալիպ (6%-ը՝ նկատելիության փուլում), իսկ հետազոտված 0-5 տարեկան 3433 երեխաներից՝ յոդի անբավարարությամբ պայմանավորված խանգարումներ են դիտվել 31%-ի մոտ:

Հայաստանում էնդեմիկ խալիպի (ԷԽ) տարածման առաջին ուսումնասիրությունն իրականացվել է 1946-1950թթ.: Հիվանդության տարածումը հասնում էր 25-30%-ի: 1955թ.-ից Հայաստանի՝ հիվանդության ամենաբարձր ցուցանիշներ արձանագրած տարածքներում ձեռնարկվեցին խալիպի վերահսկման միջոցառումներ, որոնք ենթադրում էին յոդացված աղի մատակարարում ԷԽ-ի տարածքներ և յոդի հաբերի տրամադրում ռիսկային խմբերին (հղի կանանց, կերակրող մայրերին և երեխաներին):

1970թ.-ին Ավանի աղի կումբինատն (ԱԱԿ) սկսեց «Էքստրա» տեսակի յոդացված աղի արտադրությունը, որը բավարարում էր երկրի կարիքները և արտահանվում էր ԽՍՀՄ-ի այլ տարածաշրջաններ: Միննույն ժամանակ արտադրվում և սպառվում էր նաև չյոդացված աղ: 1990թ.-ին ԱԱԿ-ը արտադրել էր 33 հազար տոննա յոդացված աղ: Այդ ժամանակ աղի հարստացման համար օգտագործվում էր կալիումի յոդիտ (KI)՝ թույլ կայունությամբ հարստացնող բաղադրիչը, և աղի յոդացման մակարդակը համեմատաբար ցածր էր (23 ± 11 մգ/կգ), [5]:

Միջազգային կազմակերպությունների (ԱՀԿ, Նախաձեռնություն սննդային միկրոտարրերի անբավարարության ոլորտում, Սննդային միկրոտարրերի անբավարարության հետևանքների դեմ պայքարի ծրագիր, Յոդի անբավարարությամբ պայմանավորված հիվանդությունների դեմ պայքարի միջազգային խորհուրդ և այլն) փորձագետների գնահատմամբ բնակչության շրջանում յոդի անբավարարությամբ պայմանավորված խանգարումների 30% և ավելի տարածվածության դեպքում դրանց դեմ պայքարի միջոցառումները կարող են արդյունավետ լինել միայն կանխարգելիչ համատարած միջոցառումներ իրականացնելու դեպքում [1,6]:

2004թ. փետրվարին Հայաստանի կառավարությունը որոշում ընդունեց կերակրի աղի պարտադիր յոդացման մասին, ինչպես նաև արգելեց չյոդացված աղի ներմուծումը: Միննույն ժամանակ կառավարությունը որոշում կայացրեց հետազոտություն անցկացնել Հայաստանում յոդային սնուցման վերաբերյալ և այդ նպատակով տեխնիկական աջակցության համար դիմեց UNICEF -ին [4]:

Հայաստանի բնակչության յոդային սնուցման վերաբերյալ ներկայացուցչական հետազոտությունն իրականացվել է 2005թ. մայիս-հունիս ամիսներին՝ 1996թ. երկրում մեկնարկած «Յոդի անբավարարության վերացման ազգային ծրագրի» շրջանակներում: Հետազոտության տվյալները ցույց են տալիս, որ երկիրը հաղթահարել է աղի յոդացման միջոցով բնակչության յոդային անբավարարության խնդիրը: Ստանդարտ յոդի կոնցենտրացիան աղի մեջ սկզբում դրվել է 50 ± 15 մգ/կգ, բայց 2005-ին իջեցվել է 40 ± 15 մգ/կգ-ի, երբ Ազգային հետազոտությունը ցույց տվեց, որ դպրոցական տարիքի երեխաների շրջանում յոդի միջին կոնցենտրացիան մեզում կազմել էր 313 մկգ/լ, ինչը վկայում է ավել յոդի քանակ ընդունելու մասին այս տարիքային խմբի համար՝ ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) առաջարկությունների [22]:

2006թ. օգոստոսին UNICEF-ը, Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպությունը (ԱՀԿ), Յոդի անբավարարությամբ պայմանավորված հիվանդությունների միջազգային խորհուրդը Հայաստանը ճանաչեցին յոդի անբավարարությունը հաղթահարած երկիր: Յոդի անբավարարության հաղթահարման մասին են վկայում նաև 2017թ. համատեղ հետազոտությունների տվյալները՝ կատարված Կոլումբիայի համալսարանի, ԱՄՆ-ի, ԵՊԲՀ-ի, Հայաստանի կողմից Iodine Global Network-ի աջակցությամբ [2,3,7,21,28]:

Միաժամանակ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի պաշտոնական տվյալներով վերջին տարիներին գրանցվել է վահանաձև գեղձի հիվանդությունների զգալի աճ: Այսպես, հիվանդացության ցուցանիշը 100 000 բնակչի հաշվով 1995 թ. եղել է 12,3; 2000թ.՝ 15,2, իսկ 2016թ.՝ արդեն 20,4, ինչը կազմում է շուրջ 66 տոկոս ավելացում վերջին քսան տարվա ընթացքում: Առողջապահության նախարարության տվյալներով 2006թ.-ին հանրապետությունում հիպերթիրեոզ ախտորոշվել է 2563 մարդ՝ 368 հիվանդով ավելի, քան 2005թ.-ին: Նույն 2006թ.-ին առաջին անգամ հիվանդությունն ախտորոշվել է 724 մարդու մոտ՝ շուրջ 300-ով ավելի, քան 2005թ.-ին: Հայաստանում 2007թ.-ին հիպերթիրեոզ առաջին անգամ ախտորոշվել է 458 մարդու մոտ, հիվանդների ընդհանուր թիվը հանրապետությունում եղել է 2334 հոգի [8-9], սակայն չկան մանրամասներ հիպերթիրեոզի մասին:

Բացի յոդի անբավարարության ազդեցության մասին տվյալներից, գրականության մեջ առկա են սակավաթիվ տվյալներ վահանաձև գեղձի վիճակի և դրա հիվանդությունների զարգացման վրա ազդող այլ գործոնների վերաբերյալ: Դրանց շարքում են դասվում մի շարք էկոլոգիական և արտադրական վնասակար գործոններ, այդ թվում՝ ծանր մետաղները, վնասակար ռադիացիոն ազդեցությունը, ինչպես նաև վարքագծային գործոնները՝ ծխելը, սննդակարգը և այլն (11): Քննարկվում է նաև մարմնի զանգվածի հնարավոր ազդեցության հարցը վահանաձև գեղձի ֆունկցիայի խանգարման վրա [13,15,18, 24,30]: Վերջերս շատ մեծ տեղ է տրվում սելենի նշանակությանը Հաշիմոտոյի հիվանդության զարգացման մեջ, քննարկվում են այդ միկրոտարրի անբավարարության հարցերը, դրա հասանելիության և յուրացման վրա ազդող գործոնները [16,21,29]:

Այսպիսով, ներկայումս մասնագետների ուշադրության կենտրոնում են յոդի անբավարարությամբ չպայմանավորված վահանագեղձի հիվանդությունները՝ վահանաձև գեղձի նորագոյացությունները, հանգուցավոր ոչ տոքսիկ խալիպը, բազմահանգուցավոր տոքսիկ խալիպը, տոքսիկ ադենոման, աուտոիմուն թիրեոիդիտը:

Հասանելի գրականության համառոտ ակնարկը վկայում է այն մասին, որ չնայած յոդի անբավարարության հաղթահարմանն ուղղված ադի յոդացման հաջողված ծրագրին՝ վահանաձև գեղձի հիվանդությունների տարածվածությունը Հայաստանի Հանրապետությունում շարունակում է աճել: Այս իրավիճակի պատճառը կարող է լինել այլ ռիսկի գործոնների՝ յոդի անբավարարության հետ չկապված, ազդեցությունը, որոնց տարածվածությունը և առանձնահատկությունները Հայաստանում դեռևս ուսումնասիրված չեն:

Նշված հիվանդությունների տարածման դեմ պայքարն արդյունավետ դարձնելու համար անհրաժեշտ է ուսումնասիրել դրանց կառուցվածքը, աշխարհագրական (տարածաշրջանային) տարածվածության օրինաչափությունները և առաջացմանը նպաստող գործոնները:

Հետազոտության նպատակն էր յոդի անբավարարությամբ չպայմանավորված վահանաձև գեղձի հիվանդությունների ռիսկի գործոնների ուսումնասիրությունը Երևան քաղաքի մեծահասակների շրջանում:

Նյութը և մեթոդները

Կատարվել է ոչ էքսպերիմենտալ՝ դեպք-ստուգիչ քանակական հետազոտություն:

Հետազոտության դեպքերը հավաքագրվել են Երևան քաղաքի հինգ հիվանդանոցներից՝ «Մուրացան» և «Հերացի» համալսարանական հիվանդանոցներից, «Իզմիրյան», «Արմենիա» և «Մբ. Գր. Լուսավորիչ» բժշկական կենտրոններից: Հետազոտության մասնակիցները Երևան քաղաքի 12 վարչական շրջաններից էին: Հետազոտության շրջանակներում դեպքերը կազմել են 355, իսկ ստուգիչները՝ ևս 355: Հարցաթերթիկի օգնությամբ ուսումնասիրվել են ժողովրդագրական, սոցիալ-տնտեսական, ընտանեկան նախատրամադրվածության, վարքագծային, շրջակա միջավայրային և այլ գործոնների վերաբերող հարցեր: Տվյալները մուտքագրվել և վերլուծվել են SPSS 16,0 և EpiInfo 7 փաթեթների միջոցով: Հետազոտության ընտրանքի ծավալի հաշվարկը կատարվել է համապատասխան վիճակագրական մեթոդով և հաշվի առնելով α -սխալի հավանականությունը՝ 5%, թեստի հզորությունը՝ 80%, կազմել է 624 միավոր (312 դեպք, 312 ստուգիչ), (20):

Փուլն ուղղված է պացիենտների բժշկական փաստաթղթերի հիման վրա, ինչպես նաև հատուկ մշակված հարցաթերթիկների միջոցով հիվանդության հնարավոր ռիսկի գործոնների բացահայտմանը: Հետազոտության ընթացքում օգտագործվելու են նաև պաշտոնական վիճակագրական տվյալները վահանաձև գեղձի հիվանդությունների տարածվածության վերաբերյալ:

Հետազոտության գլխավոր գործիքը կիսակառուցվածքայնացված հարցաթերթիկն էր: Հարցաթերթիկի օգնությամբ ուսումնասիրվել են ժողովրդագրական, սոցիալ-տնտեսական, ընտանեկան նախատրամադրվածության, վարքագծային, շրջակա միջավայրային և այլ գործոնների վերաբերող հարցեր: Հարցաթերթիկը ներառում է մեծամասամբ 52 փակ հարց:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտության շրջանակներում դեպքերը կազմել են 355, իսկ ստուգիչները՝ ևս 355:

Երկու խմբերում էլ մասնակիցների ճնշող մեծամասնությունը կանայք էին՝ 96.6 % դեպքերի և 90% ստուգիչների խմբում (տե՛ս աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1

Մեռով պայմանավորված ռիսկ

Խումբ	Արական, n (%)	Իգական, n (%)
Հիվանդներ	12 (3.4)	343(96.6)
Առողջներ	36 (10.1)	319 (89.9)

$$\chi^2 = 12.87, p < 0.0000$$

Հարցազրույցի մասնակիցների և ստուգիչների միջին տարիքը համապատասխանաբար 43.6 և 37.6 էր: Դեպքերի 74.1%-ը և ստուգիչների 60.8%-ը ամուսնացած էին: Մասնակիցների մեծամասնությունն ուներ բարձրագույն կամ միջին մասնագիտական կրթություն՝ դեպքերի 74.6%-ը և ստուգիչների 73.5%-ը: Դեպքերի և ստուգիչների կեսից ավելին աշխատում էին լրիվ կամ կես դրույքով, համապատասխանաբար՝ 54.9% և 53.5%:

Ստուգիչների (N=355) գրեթե 50 %-ը կամ 174-ը օգտագործում էին ծովամթերք, մինչդեռ դեպքերի (N=355) միայն 5.6 %-ը կամ 20-ն էր օգտագործում ծովամթերք (տե՛ս աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

Ծովամթերքի ազդեցության վերլուծությունը

Խումբ	Օգտագործել են, n (%)	Չեն օգտագործել, n (%)
Հիվանդներ	20 (5.6)	343(96.6)
Առողջներ	174 (50)	319 (89.9)

$$\chi^2 = 165, p < 0.000$$

355 դեպքերից 14.7 %-ը կամ 52-ը ունեին ուռուցքային հիվանդություններ, այնինչ 355 ստուգիչներից միայն 4.2%-ը կամ 15-ը ունեին: Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 78.8-ի ($\chi^2 = 78.8, P < 0.000$), ($OR = 3.91 (2.2-7.1)$):

Ստուգիչներից (N=355) 75 %-ը կամ 277-ը օգտագործում էր ընդեղեն, իսկ դեպքերի (N=355)՝ 55 %-ը կամ 196-ը: Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 41.5-ի ($\chi^2 = 41.5, P < 0.000$), ($OR = 2.9 (2-4)$):

355 դեպքերից 263-ի կամ 74 %-ի և 355 ստուգիչներից 218-ի կամ մոտ 61 %-ի ընտանիքներում կային ծխողներ: Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 12.5-ի ($X^2 = 12.5$, $P < 0.000$), ($OR = 1.8$ (1.3-2.5):

Ներկա պահին ծխում էին 355 դեպքերից 26-ը կամ մոտ 7%-ը, իսկ 355 ստուգիչներից՝ մոտ 35-ը կամ 10%-ը: Հավաստի տարբերություն չկա ($P > 0.05$):

Ընտանիքում վահանաձև գեղձի հիվանդություններ ունեին 355 դեպքերից մոտ 57%-ը կամ 204-ը, իսկ 355 ստուգիչներից՝ մոտ 37%-ը կամ 134-ը (տե՛ս աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Խումբ	Ընտանեկան դեպքեր կան, n (%)	Ընտանեկան դեպքեր չկան, n (%)
Հիվանդներ	204 (57)	151(43)
Ստուգիչներ	134 (37)	221(63)

$$\chi^2 = 26.8, p < 0.000$$

Դեպքերից ($N=355$) 283-ի կամ մոտ 80 %-ի շրջապատում կային վահանաձև գեղձով հիվանդներ, ինչը գրեթե չի տարբերվում ստուգիչ խմբի ($N=355$) տվյալներից՝ մոտ 78 % կամ 274: Այստեղ էական տարբերություն չի հայտնաբերվել ($P > 0.05$):

Հավկիթ օգտագործելու պարագայում դեպքերի և ստուգիչների մոտ գրեթե չկար ոչ մի հավաստի տարբերություն ($P > 0.05$):

Սսամթերք օգտագործում էին 355 ստուգիչներից 335-ը կամ մոտ 95 %-ը, իսկ 355 դեպքերից՝ 306-ը կամ մոտ 86%-ը: Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 13.5-ի ($X^2 = 13.5$, $P < 0.000$), ($OR = 2.6$ (1.5-4.6):

Կաթնամթերք օգտագործում էին 355 ստուգիչներից 320-ը կամ մոտ 90 %-ը, իսկ 355 դեպքերից՝ մոտ 87 %-ը կամ 307-ը: Այս դեպքում հավաստի տարբերություն չի հայտնաբերվել ($P > 0.05$):

Ստուգիչներից 341-ը կամ մոտ 96 %-ը և դեպքերից 287-ը կամ 80%-ը օգտագործում էին բանջարեղեն: Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 40.2-ի ($X^2 = 40.2$, $P < 0.000$), ($OR = 5.8$ (3.1-10.5):

Ստուգիչներից ($N=355$) արևադարձային մրգեր օգտագործում էին 260-ը կամ մոտ 73 %-ը, իսկ դեպքերից ($N=355$)՝ 226-ը կամ մոտ 63 %-ը:

Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 7.5-ի ($X^2=7.5$, $P<000$), ($OR=1.5$ (1.1-2.1):

Փորոտիքի (կենդանական լյարդ, սիրտ, երիկամ) օգտագործումն էապես չի տարբերվում համեմատվող խմբերի միջև:

Տարբերություն չէր գրանցվել նաև ծլած ցորեն, հնդկաձավար, վարսակաձավար, եգիպտացորեն օգտագործողների տվյալների միջև:

Ստուգիչներից ($N=355$) 303-ը կամ մոտ 85 %-ը, իսկ դեպքերից 247-ը կամ մոտ 69%-ը օգտագործում էին *լու/իկ*: Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 25.3-ի ($X^2=25.3$, $P<000$), ($OR=2.5$ (1.7-3.7):

Միստոր օգտագործում էին 355 ստուգիչներից 195-ը կամ մոտ 55 %-ը, իսկ 355 դեպքերից՝ 124-ը կամ մոտ 35 %-ը: Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 28.6-ի ($X^2=28.6$, $P<000$), ($OR=2$ (1.7-3):

Չիրթապտղի ձեթ օգտագործում էին 355 ստուգիչներից 198-ը կամ մոտ 56 %-ը, իսկ 355 դեպքերից՝ 125-ը կամ մոտ 35 %-ը: Համապատասխանության գործակիցը Յեթսի ճշգրտումով հավասար է 30.3-ի ($X^2=30.3$, $P<000$), ($OR=2.3$ (1.7-3.1):

355 դեպքերից 49-ը կամ մոտ 14 %-ը օգտագործում էին խոզի ճարպ, իսկ 355 ստուգիչներից՝ 41-ը կամ մոտ 12%-ը: Հավաստի տարբերություն չի հայտնաբերվել ($P>0.36$):

«Վահանաձև գեղձի հիվանդությունների տարածվածությունը Հայաստանում, որիսկի գործոնները և սոցիալ-տնտեսական հետևանքները» ծրագրի շրջանակներում կատարվել է առաջին պիլոտային հետազոտությունը, որի հիմնական նպատակն է նախապատրաստել մեծ հետազոտություն և փորձել գտնել որոշակի որիսկի գործոններ, որոնք ենթակա են հետագա մանրամասն ուսումնասիրության:

Հայտնաբերել ենք, որ դեպքերի ճնշող մեծամասնությունը կանայք են, այսինքն՝ գտել ենք արտահայտված սեռային տարբերություն (տե՛ս աղյուսակ 1), որի մասին փաստում է նաև բրիտանական հետազոտական խումբը իր ուսումնասիրության շրջանակներում: Ընտանիքում վահանաձև գեղձով հիվանդների առկայությունը, ըստ մեր հետազոտության արդյունքների, թեև նվազ չափով (մոտ 2 անգամ), մեծացնում է այս հիվանդությամբ հիվանդանալու որիսկը (տե՛ս աղյուսակ 3): Այս մասով մեր հետազոտության արդյունքները համընկնում են արտասահմանյան մեկ այլ հետազոտության արդյունքների հետ, որն իրականացրել են Անգլիայի Բիրմինգհեմի համալսարանի հետազոտողները, որոնց հետազոտության արդյունքները նույնպես վկայում էին, որ ընտանիքում վահանագեղձով հիվանդների առկա-

յությունը մեծացնում է հիվանդանալու ռիսկը աուտոիմուն թիրեոդիտով (6):

Մեր հետազոտության տվյալները ցույց են տալիս, որ ծովամթերք օգտագործելը 16 անգամ նվազեցնում է հիվանդանալու հավանականությունը (տե՛ս աղյուսակ 2): Մեր ստացած արդյունքը կարելի է հիմնավորել այն փաստերով, որ ծովամթերքը հարուստ է բազմաթիվ օգտակար միկրոտարրերով (սելեն, օմեգա 3 ճարպաթթուներ, յոդ, երկաթ և այլն), որոնք մեծապես մասնակցում են վահանագեղձի հորմոնների արտադրությանը՝ կարգավորելով էնդոկրին համակարգի աշխատանքը, իսկ Հայաստանը օվկիանոսից հազարավոր կիլոմետրեր հեռավորության վրա գտնվող էնդեմիկ տարածաշրջան է, ինչպես նաև մեր բնակչության սոցիալ-տնտեսական վիճակը թույլ չի տալիս բնակչության լայն շերտերին օգտագործել ծովամթերք: Այդ իսկ պատճառով ծովամթերք չօգտագործելը կարող է հանդիսանալ ռիսկի գործոն: Ամերիկայի Առողջապահության ազգային ինստիտուտի ամսագրում հրատարակված հոդվածում Հյուսիսային Կորեայի՝ քաղցկեղի ազգային կենտրոնի հետազոտական խմբի կողմից իրականացված հետազոտության մեջ նշվում է, որ ծովամթերք չօգտագործելը հիվանդության ռիսկի գործոն չէ (22):

Ծովի աղ օգտագործողների հիվանդանալու հավանականությունը մոտ 3 անգամ նվազում է, քան չօգտագործողներինը: Քանի որ ծովի աղը ևս հարուստ է կարևոր միկրոտարրերով, ինչպիսիք են սելենը, բրոմը, ուստի ստացված արդյունքը կարելի է արժևորել:

Հետազոտության արդյունքում պարզ դարձավ, որ մսամթերք օգտագործելը կարող է մոտ 2 անգամ նվազեցնել հիվանդանալու հավանականությունը: Ամերիկայի Առողջապահության ազգային ինստիտուտի ամսագրում հրատարակված հոդվածում ԱՄՆ-ի Լոմա Լինդայի համալսարանի հետազոտական խմբի կողմից իրականացված հետազոտության մեջ նշվում է, որ մսամթերք չօգտագործելը հիվանդության ռիսկի գործոն չէ, սակայն կարող է պաշտպանել այլ աուտոիմուն հիվանդություններից (23):

Հետազոտության արդյունքում պարզեցինք նաև, որ բանջարեղեն օգտագործելը նվազեցնում է հիվանդանալու հավանականությունը մոտ 5 անգամ, իսկ արևադարձային մրգերը՝ 1.5 անգամ: Շվեդիայում և Նորվեգիայում անցկացրած դեպք-ստուգիչ հետազոտության արդյունքները ևս մրգերի և բանջարեղենի օգտագործումը դրականորեն են ասոցացնում վահանագեղձի հիվանդությունների ռիսկի նվազման հետ (23):

Վահանագեղձի հիվանդություններով հիվանդանալու հնարավորությունը սխտոր օգտագործողների մոտ 2 անգամ ավելի քիչ է, քան

չօգտագործողների մոտ: Հայտնի բժիշկ, էնդոկրինոլոգ, սննդաբան Էրիկ Օսանսկին նշում է, որ սխտորը ոչ միայն նվազեցնում է հիվանդանալու հավանականությունը, այլև օգտակար է վահանագեղձով հիվանդների համար (27):

Ձիթապտղի ձեթի օգտագործումը, ըստ մեր հետազոտության տվյալների, 2 անգամ նվազեցնում է հիվանդանալու հավանականությունը, սակայն մենք չգտանք որևէ ուսումնասիրություն, որը ցույց տար, որ ձիթապտղի ձեթն ուղղակիորեն ազդում է վահանաձև գեղձի աշխատանքի վրա, այնուամենայնիվ այն կարող է թողնել անուղղակի ազդեցություն՝ օրգանիզմում նվազեցնելով բորբոքային հիվանդությունները:

Խոզի ճարպը չնայած սելենի հարուստ աղբյուր է, այնուամենայնիվ էական տարբերություն չի տվել:

Ըստ մեր արդյունքների՝ պարզվեց նաև, որ ընդդեմ օգտագործողների՝ վահանաձև գեղձի հիվանդություններով հիվանդանալու հավանականությունը 3 անգամ ցածր է չօգտագործողների հիվանդանալու հավանականությունից: Քանի որ ընդդեմը հարուստ է տարբեր կարևոր միկրոտարրերով (սելեն, օմեգա 3 և այլն), ուստի կարելի է ասել, որ ընդդեմի դերը նույնպես կարևոր է և կարող է հանդիսանալ ռիսկի գործոն (26):

Ալկոհոլ օգտագործողների հիվանդանալու ռիսկը 2.5 անգամ մեծ է, քան չօգտագործողներինը: Ամերիկայի Առողջապահության ազգային ինստիտուտի ամսագրում հրատարակված հոդվածում կորեացի հետազոտողները ևս ալկոհոլը նշել են որպես ռիսկի գործոն (17): Հետազոտությունը հավաստի տվյալներ չի հայտնաբերել ծխախոտի ազդեցության վերաբերյալ: Մեր արդյունքը չի կարելի համարել հավաստի, քանի որ մասնակիցների ճնշող մեծամասնությունը կանայք էին, և երկու խմբերում էլ ծխելու հաճախականությունը ցածր էր: Ամերիկայի Առողջապահության ազգային ինստիտուտի կողմից իրականացված հետազոտությունն իրարամերժ փաստեր է ներկայացնում վահանագեղձի վրա ծխախոտի ազդեցության վերաբերյալ (28): Մինչդեռ բրիտանական հետազոտական խումբը փաստում է դրա ռիսկի գործոն հանդիսանալը (19):

Կենդանական լյարդի և երիկամի օգտագործման պարագայում էական տարբերություն չի հայտնաբերվել, սակայն սրտի օգտագործման դեպքում մոտ 2 անգամ նվազում է հիվանդանալու հավանականությունը: Չնայած նրան, որ սելենի լավագույն աղբյուր է ծովամթերքը, սակայն սելենով հարուստ են նաև լյարդը, երիկամը և սիրտը: Ուստի այս մթերքների պարբերաբար օգտագործումը կարող է

նվազեցնել հիվանդանալու հավանականությունը, քանի որ սելենի պակասը լրացնելու լավագույն միջոցը լիարժեք սնունդն է:

Մելենով հարուստ մթերքների շարքին են պատկանում նաև ծլած ցորենը, հնդկաձավարը, վարսակաձավարը և եգիպտացորենը: Հետազոտության շրջանակներում այս մթերքների վերաբերյալ որևէ հավաստի տարբերություն չի հայտնաբերվել: Այս մթերքների մասին, ի դեպ, միջազգային գրականության մեջ չենք գտել որևէ հաստատող տվյալ՝ համեմատական անցկացնելու համար: Ուստի հետաքրքիր է շարունակել այս հարցը՝ պարզելու համար, թե ինչի հետ է սա կապված:

Ուռուցքային հիվանդություն ունեցողների՝ վահանաձև գեղձի հիվանդություններով հիվանդանալու հավանականությունը մոտ 4 անգամ ավելի բարձր է, քան ուռուցքային հիվանդություններ չունեցողների:

Հետազոտության սահմանափակումները

Հետազոտության սահմանափակում է դեպք-ստուգիչ դիզայնը: Այն առաջացնում է հսկիչ խմբի ընտրության դժվարություններ: Հնարավորություն չի տալիս հայտնաբերելու պատճառահետևանքային կապերը:

Հետազոտության սահմանափակում է նաև այն հանգամանքը, որ հետազոտվել են սահմանափակ հիվանդանոցներ:

Եզրակացություններ և առաջարկություններ

Այսպիսով, հետազոտության արդյունքում հայտնաբերել ենք, որ դեպքերի ճնշող մեծամասնությունը կանայք են, այսինքն՝ գտել ենք արտահայտված սեռային տարբերություն: Հայտնաբերել ենք նաև, որ գոյություն ունեն մի շարք ռիսկի գործոններ, որոնք նպաստում են վահանաձև գեղձի հիվանդությունների զարգացմանը: Ռիսկի գործոնների մի մասը կապված է շրջակա միջավայրի և բնակչության սոցիալ-տնտեսական վիճակի հետ: Օրինակ, հայտնաբերել ենք, որ ծովամթերք չօգտագործելը ռիսկի գործոն է վահանաձև գեղձի հիվանդությունների զարգացման համար, իսկ Հայաստանը համարվում է էնդեմիկ տարածաշրջան և ծովերից ու օվկիանոսներից գտնվում է հազարավոր կիլոմետրեր հեռավորության վրա, ինչպես նաև մեր բնակչության սոցիալ-տնտեսական վիճակը թույլ չի տալիս բնակչության լայն շերտերին օգտագործել ծովամթերք: Այդ իսկ պատճառով ծովամթերք չօգտագործելը Հայաստանում ռիսկի գործոն է: Բնակչության սոցիալ-

տնտեսական վիճակով և շրջակա միջավայրով պայմանավորված ռիսկի գործոններ են նաև պարբերական հիվանդությունը, ծով չգնալը, ծովի աղ չօգտագործելը:

Ռիսկի գործոնների մյուս խումբը պայմանավորված է վարքագծային գործոններով, ինչպես օրինակ՝ ակոհոլը, միկրոտարրերով հարուստ որոշ սննդամթերք (մսամթերք, բանջարեղեն, մրգեր, ընդդեմ, ձիթապտղի ձեթ, սխտոր, լոլիկ, փորոտիք) չօգտագործելը:

Ռիսկի գործոնների հաջորդ խումբը ընտանեկան նախատրամադրվածությունն է, այսինքն՝ ընտանիքում վահանաձև գեղձով հիվանդների առկայությունը, ըստ մեր հետազոտության արդյունքների, մեծացնում է վահանագեղձի հիվանդություններով հիվանդանալու հավանականությունը:

Այսպիսով, այս հետազոտությունը հիմք է նոր լայնածավալ հետազոտության:

Հետազոտությունն իրականացվել է ՀՀ ԿԳՆ ԳՊԿ-ի կողմից տրամադրված ֆինանսական աջակցության շնորհիվ՝ No SCS 18T-3D092 գիտական թեմայի շրջանակներում:

Ընդունված է 08.09.2020

Факторы риска заболеваний щитовидной железы, не связанных с дефицитом йода, среди жителей города Еревана

**А.Г. Хроян, Е.М. Агаджанова, С.Е. Багдасарян, Г.Г. Даллакян,
А.Е. Тадевосян**

Проведено исследование по типу случай-контроль, изучены некоторые факторы риска развития патологий щитовидной железы (ЩЖ), непосредственно не связанные с дефицитом йода. Показано, что недостаточное потребление морских продуктов, а также овощей, мяса, субпродуктов, орехов, богатых микроэлементами и витаминами, способствует повышению риска развития заболеваний ЩЖ. Особенно большое значение имеют такие продукты, как чеснок, томаты, оливковое масло. Определенное неблагоприятное значение имеет употребление алкоголя. Выявлена ассоциация заболеваний ЩЖ с семейной средиземноморской лихорадкой.

Необходимы дальнейшие широкомасштабные исследования на больших группах населения.

Risk Factors for Thyroid Diseases not Associated with Iodine Deficiency in Yerevan City Residents

A.G.Khroyan, E.M. Aghajanova, S.E. Baghdasaryan, G.G.Dallakyan, A.E. Tadevosyan

A case-control study was conducted, some risk factors for the development of thyroid diseases not directly related to iodine deficiency were studied. It has been shown that insufficient consumption of seafood, as well as vegetables, meat, offal, nuts, rich in trace elements and vitamins, contribute to an increase in the risk of developing thyroid diseases. Products such as garlic, tomatoes, and olive oil are especially important. Alcohol consumption has a certain unfavorable effect. An association of thyroid diseases with familial Mediterranean fever was revealed.

Further extensive studies in large populations are needed.

Գրականություն

1. Անդրեասյան Դ., Բազարյան Ա., Մանուկյան Ս., Մուրադյան Գ., Թորոսյան Ա., Չամանյան Ա., Բիճյան Լ., Զելվեյան Պ., ՀՀ ԱՆ Ս. Ավիալեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Առողջապահության համակարգի գործունեության գնահատում, Հայաստան 2016, էջ 109, http://nih.am/uploads/files/hspa_2016_arm.pdf
2. «Առողջության և առողջապահության» վիճակագրական տարեգիրք <http://nih.am/arm/topic/215/> Ակադեմիկոս Ս.Ավիալեկյանի անվ. ԱԱԻ:
3. Խաչատրյան Ս., Անդրեասյան Դ., Բազարյան Ա., Միմոնյան Ս., Մուրադյան Գ., Թորոսյան Ա., Չամանյան Ա., Մաթևոսյան Ս., Միմոնյան Ա., Կոստանյան Ս., Թորգոմյան Ի. (2016), «Առողջության և առողջապահության» տարեգիրք, Հայաստան, ՀՀ ԱՆ Ս. Ավիալեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, 2016, 27-30 էջ, http://nih.am/uploads/files/statbook_2016_arm.pdf
4. Կենսական մտահոգություններ. Յոդի պակասի ազդեցությունը դեռևս զգացվում է [պաշտոնապես] յոդի անբավարարությունը հաղթահարած Հայաստանում, 05.06.09թ., https://www.armenianow.com/hy/feature0s/9957/vital_concerns_impact_of_iodine_de
5. ՀՀ առողջապահության նախարարություն, ՀՀ ազգային վիճակագրական ծառայություն և ՅՈՒՆԻՍԵՖ-ի միջազգային խորհրդատու Գրիգորի Գերասիմով, Հաշվետվություն «Հայաստանում յոդային սնուցման և աղի համընդհանուր յոդացման ծրագրի իրականացման վերաբերյալ ազգային ներկայացուցչական հետազոտության արդյունքները», Երևան 2005թ.:
6. Հայաստանի Հանրապետության բնակչության սննդում յոդի անբավարարության հետևանքների դեմ պայքարի և կանխարգելման ազգային ծրագիրը, ազգային ծրագրով նախատեսված առաջնահերթ (2004-2007թթ.) միջոցառումների իրականացման ժամանակացույցը հաստատելու և Հայաստանի Հանրապետության կառավարության 2000թ. դեկտեմբերի 31-ի N 902 որոշման մեջ լրացում կատարելու մասին, Հայաստանի Հանրապետության կառա-

- վարությունը 12.02.2004թ. N353-Ն, <http://www.arlis.am/DocumentView.aspx?docid=12239>
7. Յոդի անբավարարությունը Հայաստանում վերացված է, Պաշտոնական, նոյեմբեր 17, 2006թ., <http://www.a1plus.am/15986.html>
 8. *Ивашова Ю. А.* Состояние щитовидной железы у работников резинотехнического производства в условиях комплексного воздействия производственных факторов. Медицина труда и промышленная экология, 2016, 8, с. 15-20.
 9. *Кыку П. Ф., Андрюков Б. Г.* Распространение йоддефицитных заболеваний в Приморском регионе в зависимости от геохимической ситуации. Гигиена и санитария. 2014, 93 (5), с. 97-104.
 10. *Мирошников С.В.* Изучение взаимосвязи накопления тяжелых металлов в волосах и ткани щитовидной железы у лиц, проживающих в условиях экологически неблагоприятного региона. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012, 6, с. 30-34.
 11. *Савченко М. Ф.* Патология щитовидной железы у детского населения при сочетании воздействия дефицита йода и фтористого загрязнения окружающей среды. Гигиена и санитария, 2016, 95 (12), с. 1201-1205.
 12. *Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, et al.* More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. J Endocrinol Invest, 1989, 12:733–7.10.1007/BF03350047
 13. *Dawson B., Trapp R.G.* Basic and clinical biostatistics. 3rd edition, Lange. 2001, p. 399.
 14. *Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, Triggiani V.* Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2015, 15 (4), p. 288-292.
 15. *Galanti MR, Hansson L, Bergström R, Wolk A, Hjartåker A, Lund E, Grimelius L, Ekblom A.* Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population-based case-control study in Sweden and Norway, Cancer Causes Control, 1997;8:205–214.
 16. <http://www.armstat.am/file/doc/99504343.pdf>
 17. *Jiang H, Tian Y, Yan W, Kong Y, Wang H, Wang A, Dou J, Liang P, Mu Y.* The Prevalence of Thyroid Nodules and an Analysis of Related Lifestyle Factors in Beijing Communities. Int J Environ Res Public Health. 2016 Apr 22; 13 (4): 442. doi:10.3390/ijerph13040442.
 18. *Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al.* Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4873–4880.
 19. *Köhrle J.* Selenium and the thyroid. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015 Oct., 22(5): 392-401.
 20. *Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al.* Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4873–4880.
 21. *Nicholas Hutchings, Elena Aghajanova, Sisak Baghdasaryan, Mushegh Qefoyan, Catherine Sullivan, Xuemei He.* A STRATIFIED CROSS-SECTIONAL CLUSTER MODEL SURVEY OF IODINE NUTRITION IN ARMENIA AFTER A DECADE OF UNIVERSAL SALT IODIZATION. ENDOCRINE PRACTICE. v. 25 No. 10, 2019, 987-993.
 22. *Osansky M.,* Natural treatment solutions for Hyperthyroidism and Graves' disease, 2014 February 10.
 23. *Sigurd LB.* Determinants of TSH change in a community-based cohort. Dan Med J. 2016 Jan; 63 (1): B5196.
 24. *Serena Tonstad, Edward Nathan Keiji Oda, and Gary Fraser,* Vegan Diets and Hypothyroidism, 2013 Nov 20, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135245/>.
 25. *Seung-Hee Hong, Seung-Kwon Myung, Hyeon Suk Kim, and The Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group,* Alcohol intake and risk of thyroid cancer: a meta-analysis of

- observational studies, 2016 Jul 7, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5398382/>.
26. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid*. 2010;2010:1163-1173.
 27. Ullah H, Liu G, Yousaf B, Ali MU, Abbas Q, Munir MAM, Mian MM. Developmental selenium exposure and health risk in daily foodstuffs: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018 Mar; 149: 291-306. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.11.056. Epub 2017 Dec 18.
 28. UNICEF Armenia. Prevention of Iodine Deficiencies Disorders - 2005 Annual Progress Report. Yerevan: UNICEF Armenia, 2005.
 29. World Health Organization, United Nation Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd edition. Geneva, WHO, 2007.
 30. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NHD_01.1.pdf
 31. Wook Jin Choi and Jeongseon Kim, Dietary factors and the risk of thyroid cancer. *Clin Nutr Res*. 2014 Jul; 3(2): 75–88.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Հովհաննիսյան Գ.Ա., Արիստակեսյան Ե.Ա., Վատան Ս.Բ., Ազնաուրյան Ս.Ա., Թաթոյան Մ.Ռ., Սահակով Վ.Ս., Սվիրյան Յու.Վ.</i> Էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիա և սոմնոլոգիայի հիմնախնդիրներ	3
<i>Անանյան Է. Ա., Ջնդոյան Զ. Տ., Օրդյան Ն. Ա.</i> Գլխուղեղասրտային համախտանիշ	24
<i>Խաչիկյան Խ.Ս., Ազարյան Հ.Ղ., Հարությունյան Գ.Ա., Թովչյան Ա.Պ.</i> Մաշկի ժամանակագրական ծերացման և լուսածերացման կառուցված- քագործառության ու մոլեկուլային առանձնահատկությունները	30
<i>Սուքիասյան Լ. Ս.</i> Ֆրոկտոզ-ասոցացված տոքսիկություն. դեղաբուսական հավաքածուի օգտագործման ռացիոնալությունը	43

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Ներզուլա Բ.Ա., Դանիելյան Ս.Հ., Գարապետյան Բ.Վ.</i> Էթանոլային թունավորման մոդելի վրա տաուրինի ազդեցության տակ առնետների կապույտ բծի բջջային կառույցների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի հետազոտություն	56
<i>Բաբախանյան Ս.Ա., Հովհաննիսյան Լ.Է., Ղալաչյան Լ.Ս., Նահապետյան Խ.Հ., Ջաթարյան Շ.Ս., Գյուլնազարյան Շ.Ա., Ղուկասյան Ա.Գ., Սուքիասյան Լ.Ս.</i> Միկրոտարրերի պարունակության կարգավորումը սննդային բուսա- հումքում	67
<i>Գարապետյան Ս.Ա., Սարգսյան Ռ.Շ., Ադամյան Ն.Յու., Մանուկյան Ա.Ս.</i> Թթվածնաքաղցի պայմաններում առնետի օրգանիզմի ինտեգրատիվ վիճակի վրա ծովաբողկի (<i>Armoracia rusticana</i>) տերևների և արմատի ազդե- ցության համեմատական գնահատականը	79

Կլինիկական բժշկություն

<i>Թորոսյան Լ.Ս., Յականյան Ա.Վ., Մելիք-Անդրեասյան Գ.Գ., Խաչատրյան Տ.Ս., Ակիբյան Հ.Շ., Ալեքսանյան Յու. Թ., Ավետիսյան Լ. Ս., Վանյան Ա.Վ.</i> Հոլիների շրջանում լիստերիոզի տարածվածության բացահայտումը Հա- յաստանի Հանրապետությունում	87
<i>Սարգսյան Լ.Ա.</i> 13 տարվա ընթացքում հետազոտված բրուցելլոզով հիվանդների կլինի- կական նկարագիրը	95
<i>Գարապետյան Լ.Գ.</i> Աղենոզինդեամինազան սեպտիկ արթրիտի դեպքում	101
<i>Գարապետյան Ա.Գ.</i> Չեռնոբիլյան ԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած հայ լիկվիդատորների ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատումը համակարգային վիճակագրական վերլուծության մեթոդների միջոցով	108
<i>Խոռյան Ա.Գ., Աղաջանովա Ե.Ս., Բաղդասարյան Ս.Է., Դալլաթյան Գ.Գ., Թադևոսյան Ա.Է.</i> Ցողի անբավարարությամբ չպայմանավորված վահանաձև գեղձի հի- վանդությունների ռիսկի գործոնները Երևան քաղաքի բնակիչների շրջանում	117

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Оганесян Г. А., Аристанкесян Е. А., Ватаев С. И., Азнаурян С. А., Татоян М. Р., Сааков В. С., Свиряев Ю. В.</i>	
Эволюционная физиология и проблемы сомнологии	3
<i>Ананян Э. А., Джндоян З. Т., Ордян Н. А.</i>	
Цереброкardiaльный синдром	24
<i>Хачикян Х. М., Азарян Э. К., Арутюнян Г. А., Топчян А. П.</i>	
Морфофункциональные и молекулярные особенности хронологического старения кожи и фотостарения	30
<i>Сукиасян Л. М.</i>	
Фруктозоиндуцированная токсичность: рациональность применения фито-сбора	43

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Небогова К. А., Даниелян М. А., Карапетян К. В.</i>	
Изучение морфофункционального состояния голубого пятна крыс на модели этаноловой интоксикации при воздействии таурина в динамике	56
<i>Бабаханян М. А., Оганесян Л. Э., Калачян Л. М., Нагапетян Х. О., Закарян Ш. С., Гюльназарян Ш. А., Гукасян А. Г., Сукиасян Л. М.</i>	
Регулирование содержания микроэлементов в пищевом растительном сырье	67
<i>Карапетян М. А., Саркисян Р. Ш., Адамян Н. Ю., Манукян А. М.</i>	
Сравнительная оценка влияния листьев и корней хрена (<i>Armoracia rusticana</i>) на интегративное состояние организма крыс в условиях острой гипоксии	79

Клиническая медицина

<i>Торосян Л. С., Цаканян А. В., Мелик-Андреасян Г. Г., Хачатрян Т. С., Акинян А. Ш., Алексанян Ю. Т., Аветисян Л. М., Ванян А. В.</i>	
Выявление распространенности листериоза среди беременных в Республике Армения	87
<i>Саргсян Л. А.</i>	
Клиническая характеристика пациентов с бруцеллезом, обследованных в течение 13 лет	95
<i>Карапетян Л. Г.</i>	
Аденозиндезаминаза при септическом артрите	101
<i>Карапетян А. Г.</i>	
Оценка функционального состояния армянских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с помощью методов системного статистического анализа	108
<i>Хроян А. Г., Агаджанова Е. М., Багдасарян С. Е., Даллакян Г. Г., Тадевосян А. Е.</i>	
Факторы риска заболеваний щитовидной железы, не связанных с дефицитом йода, среди жителей города Еревана	117

CONTENTS

Reviews

<i>Oganesyan G.A., Aristakesyan E.A., Vataev S.I., Aznauryan S.A., Tatoyan M.R., Saakov V. S., Sviryayev Ju.V.</i>	
The Evolutionary Physiology and Somnology Problems	3
<i>Ananyan E.A., Indoyan Z.T., Ordyan N.A.</i>	
Cerebrocardial Syndrome	24
<i>Khachikyan Kh.M., Azaryan H.Gh., Harutyunyan G.A., Topchyan A.P.</i>	
Morphofunctional and Molecular Features of Chronological Skin Aging and Photoaging	30
<i>Sukiasyan L. M.</i>	
Fructose-induced Toxicity: Rational Application of Herbal Collection	43

Experimental and Preventive Medicine

<i>Nebogova K. A., Danielyan M. H., Karapetyan K.V.</i>	
The Study of the Morphological and Functional State of the Rat Locus Coeruleus on the Model of Ethanol Intoxication under the Influence of Taurine in Dinamics	56
<i>Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Ghalachyan L.M., Nahapetyan Kh.H., Zaqaryan Sh.S., Gyulnazaryan Sh.A., Ghukasyan A.G., Sukiasyan L.M.</i>	
Regulation of Microelement Content in Nutrition Plant Raw Materials	67
<i>Karapetyan M.A., Sargsyan R.Sh., Adamyan N.Yu., Manukyan A.M.</i>	
The Comparative Assessment of Influence of Roots and Leaves of <i>Armoracia rusticana</i> on the Integrative State of the Organism of Rates in Conditions of Acute Hypoxia	79

Clinical Medicine

<i>Torosyan L. S., Tsakanyan A.V., Melik-Andreasyan G. G., Khachatryan T. S., Akinyan A.Sh., Aleksanyan Yu.T., Avetisyan L. M., Vanyan A.V.</i>	
Detection of the Prevalence of Listeriosis among Pregnant Women in the Republic of Armenia	87
<i>Sargsyan L.A.</i>	
Clinical Features of Patients with Brucellosis During 13 Years	95
<i>Karapetyan L.G.</i>	
Adenosine Deaminase at Septic Arthritis -	101
<i>Karapetyan A.G.</i>	
Assessment of Functional Condition of Armenian Liquidators Involved in the Operation of Reducing the Consequences of the Chernobyl NPP Accident Using Systematic Statistical Methods	108
<i>Khroyan A.G., Aghajanova E.M., Baghdasaryan S.E., Dallakyan G.G., Tadevosyan A.E.</i>	
Risk Factors for Thyroid Diseases not Associated with Iodine Deficiency in Yerevan City Residents	117

2020թ. N 1-4-ում հրատարակված հոդվածների ուղեցույց

Ակնարկներ

<i>Անանյան Է. Ա., Ջնրոյան Ջ. Տ., Օրդյան Ն. Ա.</i> Գլխուղեղաարտային համախտանիշ	4-24
<i>Գզրյան Ն. Ա., Ղազարյան Ա. Կ.</i> Կրծոսկրի թրածն ելունի արտացոլումը՝ որպես մոռացված անատոմիական կառուցվածք, ուսումնասիրությունների ժամանակակից փուլում	3-3
<i>Խաչիկյան Խ. Մ., Ազարյան Հ. Ղ., Հարությունյան Գ. Ա., Թովիչյան Ա. Պ.</i> Մաշկի ժամանակագրական ծերացման և լուսածերացման կառուցվածքագործառության ու մոլեկուլային առանձնահատկությունները	4-30
<i>Կարապետյան Զ. Վ.</i> Պարկինսոնի հիվանդության զարգացման պաթոգենեզը և ռիսկի գործոնները	1-16
<i>Հարությունյան Վ. Մ.</i> Միկրոէլեկտրոնային զազային սենսորներ արտաշնչած գազերի ոչ ինվազիվ վերլուծության համար	1-3
<i>Հովհաննիսյան Գ. Ա., Արիստակեսյան Ե. Ա., Վատան Ս. Բ., Ազնաուրյան Ս. Ա., Թաթոյան Մ. Ռ., Սահակով Վ. Ս., Սվիրյան Յու. Վ.</i> Էվոլյուցիոն ֆիզիոլոգիա և սոմնոլոգիայի հիմնախնդիրներ	4-3
<i>Մկրտչյան Ն. Գ.</i> Իշեմիկ միտրալ հետհոսքի առաջացման մեխանիզմները	2-3
<i>Ներոզովա Զ. Ա.</i> Ճարպակալում և ավելորդ քաշ: Դասակարգում: Ֆիզիկական բուժման և կանխարգելման ժամանակակից մեթոդները	3-17
<i>Սուքիասյան Լ. Մ.</i> Ֆրոկտոզ-ասոցացված տոքսիկություն. դեղաբուսական հավաքածուի օգտագործման ռացիոնալությունը	4-43
Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն	
<i>Աբովյան Ռ. Ա., Ալեքսանյան Յու. Թ., Մելիք-Անդրեասյան Գ. Գ., Մարգարյան Ա. Վ., Խաչատրյան Տ. Ս., Ավետիսյան Լ. Մ., Վանյան Ա. Վ.</i> Բժշկական օգնություն և սպասարկում իրականացնող կազմակերպություններում շրջանառվող մանրէների զգայունությունը ախտահանիչ նյութերի նկատմամբ	1-33
<i>Ալեքսանյան Յու. Թ.</i> Իմունաբանության որոշ փիլիսոփայական բնագավառների մասին	3-34
<i>Բաբախանյան Ա. Վ., Բաբայան Ժ. Ռ., Ալեքսանյան Յու. Թ.</i> Ամոնիումային աղի և քլորհեքսիդինի համախառնուրդի հակամանրէային ակտիվությունը	1-40
<i>Բաբախանյան Մ. Ա., Հովհաննիսյան Լ. Է., Ղալաչյան Լ. Մ., Նահապետյան Խ. Հ., Ջաքարյան Շ. Ս., Գյուլնազարյան Շ. Ա., Ղուկասյան Ա. Գ., Սուքիասյան Լ. Մ.</i> Միկրոտարրերի պարունակության կարգավորումը սննդային բուսահումքում	4-67
<i>Բաբախանյան Մ. Ա., Հովհաննիսյան Լ. Է., Սուքիասյան Լ. Մ., Նահապետ-</i>	

<i>յան Խ.Հ., Բադյան Ա.Ս., Միմոնյան Կ.Վ., Լորիկյան Ա.Գ., Չավուշյան Վ.Ս.</i> Դիաբեթիտ բուսահումքի բազմաթիրախային օգտագործման հետաքննար- ները	2-54
<i>Բազարյան Ա.Ա., Ասլանյան Հ.Յ., Ղազարյան Ա.Ս., Անդրեասյան Դ.Մ., Սուջյան Կ.Լ., Շիրվանյան Ա.Յու., Ստեփանյան Ռ.Ս., Պետրոսյան Գ.Զ.</i> Հայաստանում սովորաբար սպառվող պանրի մեջ աղի խտության գնա- հատումը	1-79
<i>Գրիգորյան Ա.Գ., Դավիդյան Վ.Ա., Վանյան Ա.Վ.</i> Հայաստանի Հանրապետությունում բոստուլիզմով հիվանդացության հա- մաճարակաբանական վերլուծությունը	1-63
<i>Դանիելյան Ս.Հ., Խաչատրյան Լ.Ս., Կարապետյան Ք.Վ., Նազարյան Օ.Հ., Պողոսյան Մ.Վ., Ավետիսյան Զ.Ա., Սարգսյան Զ.Ս.</i> Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում մելանինի ազդեցությունը սև նյութի նյարդաբջջների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա	2-28
<i>Դանիելյան Ս.Հ., Կարապետյան Ք.Վ., Նազարյան Օ.Հ., Ներզոլա Ք.Ա., Պողոսյան Մ.Վ., Սարգսյան Զ.Ս.</i> Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում գալարմինի պաշտպանիչ ազդե- ցությունը առնետների սև նյութի վրա	2-18
<i>Զաքոյան Ա. Ա.</i> Լույսի ազդեցությունը ֆոտոսենսիբիլիզատորների և մարդու ցերուլո- պլազմինի հետ դրանց կոմպլեքսների օպտիկական կլանման վրա	3-62
<i>Խաչատրյան Ն.Խ.</i> Դիաբետոզների համեմատական ազդեցությունը նյարդաակտիվ ամի- նաթթուների պարունակության վրա առնետի ուղեղում և ենթաստա- մոքսային գեղձում	2-38
<i>Կարապետյան Ա.Գ., Դավլաթյան Ա.Ս., Պետրոսյան Ժ.Հ., Հարությունյան Ն.Կ., Պոքչիա Մ., Սանտինի Կ.</i> Պերիֆերիկ արյան և բջջային և ժառանգական ցուցանիշների գնահա- տումը այրվածքային վնասվածքից հետո պոլինո-օրգանական կոմպլեքսների կիրառման դեպքում	1-46
<i>Կարապետյան Մ.Ա., Սարգսյան Ռ.Շ., Ադամյան Ն.Յու., Մանուկյան Ա.Ս.</i> Թթվածնաբացի պայմաններում առնետի օրգանիզմի ինտեգրատիվ վիճակի վրա ծովաբողկի (<i>Armoracia rusticana</i>) տերևների և արմատի ազդե- ցության համեմատական գնահատականը	4-79
<i>Կարապետյան Ք.Վ., Դանիելյան Ս.Հ., Պողոսյան Մ.Վ., Սարգսյան Զ.Ս.</i> Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելում առնետների ուղեղի դժգույն գնդի կառուցվածքային փոփոխությունները միջինասիական կորբայի թույնի և գալարմինի ազդեցության տակ	3-52
<i>Մանուկյան Բ.Ա., Ռիսովաննի Ս.Բ., Ռիսովաննայա Օ.Ս.</i> Ֆոտոդինամիկ թերապիայի տարբեր ռեժիմների ազդեցությունը ջերմաս- տիճանի փոփոխության վրա	2-45
<i>Ներզոլա Ք.Ա., Դանիելյան Ս.Հ., Կարապետյան Ք.Վ.</i> Էթանոլային թունավորման մոդելի վրա տաուրինի ազդեցության տակ առնետների կապույտ բծի բջջային կառույցների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի հետազոտություն	4-56
<i>Ներզոլա Ք.Ա., Խաչատրյան Ն.Հ.</i> Հայ էթնիկ խմբի նույն կազմաչափական կառուցվածքի տիպի, տարիքա- յին խմբի երիտասարդ աղջիկների ոտնաթաթերի մորֆոմետրիկ ցուցանիշ- ների փոփոխությունների ուսումնասիրությունը ավելորդ քաշի առկայության	

դեպքում	1-72
<i>Մահակյան Ք.Մ.</i>	
Երիտասարդ անձանց շրջանում թոքաբորբի առաջացման պատճառները, ախտաբանությունը և ծագումնաբանությունը	1-55
<i>Մահակյան Լ.Ա., Սարգսյան Ժ.Վ., Ենոքյան Բ.Զ.</i>	
Բժշկական մանկավարժական ծառայությունների դերը սովորողի գիտա-հետազոտական մշակույթի ձևավորման գործընթացում	3-71
Կլինիկական բժշկություն	
<i>Ասլանյան Հ.Յ., Բազարյան Ա.Ա., Սուջյան Կ.Լ., Շիրվանյան Ա.Յու., Պետրոսյան Գ.Զ.</i>	
Հայաստանում սովորաբար սպառվող պատրաստի մսամթերքի մեջ աղի պարունակության գնահատումը	2-112
<i>Ասլանյան Ա.Ռ., Հարությունյան Ա.Գ., Թադևոսյան Գ.Բ., Շուքուրյան Ա.Կ., Սարգսյան Գ.Վ.</i>	
Վեստիբուլյար խանգարումների բացահայտումը գրգռիչ փորձերով քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտների ժամանակ երեխաների մոտ	2-66
<i>Բարդախյան Ա.Գ., Տանանյան Ա.Հ., Մխիթարյան Ա.Գ., Զոհրաբյան Դ.Գ., Սաֆարյան Լ.Լ., Ավագյան Ա.Տ., Հարությունյան Լ.Ա., Առաքելյան Ջ.Խ.</i>	
Համակարգային բորբոքային մարկերները որպես կոլոռեկտալ քաղցկեղի ապրելիության կանխորոշիչ գործոններ	2-92
<i>Բարխուդարյան Մ.Ս., Սարգսյան Գ.Թ., Մկրտչյան Մ.Ա., Հովհաննեսյան Ռ.Դ., Սարգսյան Ա.Գ.</i>	
Ավանի աղի կոմբինատի հանքի և վարչական մասի աշխատողների արյան շրջանառության համակարգի ադապտացիոն պոտենցիալի, ծերացման տեմպի, կենսաբանական տարիքի համեմատական գնահատումը	1-99
<i>Դրամսյան Ա.Ա.</i>	
Խոր ինֆիլտրատիվ էնդոմետրիոզի հետ զուգակցված անպտղության հետազոտման ժամանակակից մոտեցումները	3-105
<i>Թադևոսյան Գ.Բ., Լուսինյան Ն.Ա., Հարությունյան Ա.Գ., Շիրինյան Կ.Ա., Պետրոսյան Գ.Բ., Շուքուրյան Լ.Ա., Շուքուրյան Ա.Կ.</i>	
Դիֆերենցիալ մոտեցում սենսոնրալ դժվարալստության ախտորոշմանը և բուժմանը կախված սուբյեկտիվ ակնհայտ ադմուլի առկայությունից	1-94
<i>Թորոսյան Լ.Ա., Ցականյան Ա.Վ., Մելիք-Անդրեասյան Գ.Գ., Խաչատրյան Տ.Ս., Ակինյան Հ.Շ., Ալեքսանյան Յու. Թ., Ավետիսյան Լ. Մ., Վանյան Ա.Վ.</i>	
Հղիների շրջանում լիստերիոզի տարածվածության բացահայտումը Հայաստանի Հանրապետությունում	4-87
<i>Խոռոյան Ա.Գ., Աղաջանովա Ե.Մ., Բաղդասարյան Ս.Է., Դավլաբյան Գ.Գ., Թադևոսյան Ա.Է.</i>	
Յոդի անբավարարությամբ չպայմանավորված վահանաձև գեղձի հիվանդությունների ռիսկի գործոնները Երևան քաղաքի բնակիչների շրջանում	4-117
<i>Ղահրամանյան Ն.Ա., Դանիելյան Ս.Հ., Թամանյան Գ.Ն., Սևոյան Ա.Դ., Տեր-Գրիգորյան Ա.Ս., Հակոբյան Ե.Կ.</i>	
Միելոդիսպլաստիկ համախտանիշներ	2-74
<i>Շաքարյան Մ.Կ., Մահակյան Ա.Ե.</i>	
Դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության համակարգի ներդրման արդյունքների գնահատումը Հայաստանի Հանրապետությունում	2-121

<i>Կամբույան Լ.Վ., Ստեփանյան Ն.Գ.</i> Տեսողական օրգանով պայմանավորված հաշմանդամության կարգավիճակ ստանալու նպատակով ԲՄՓՀ դիմած հիվանդների հետազոտության արդյունքներ (2015 թվական)	1-119
<i>Կարապետյան Ա.Գ.</i> Չեոնոբիլյան վթարի հետևանքների լիկվիդատորների օնկոլոգիական հիվանդացության գնահատում ռադիացիոն ռիսկի մոդելների կիրառմամբ ...	2-104
<i>Կարապետյան Ա.Գ.</i> Չեոնոբիլյան ԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած հայ լիկվիդատորների ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատումը համակարգային վիճակագրական վերլուծության մեթոդների միջոցով	4-108
<i>Կարապետյան Ա.Գ.</i> Համակարգային վերլուծության մեթոդների կիրառումը ճառագայթային վթարների հետևանքների լիկվիդատորների բջջագենետիկական ցուցանիշների գնահատման գործում	3-122
<i>Կարապետյան Լ.Գ.</i> Աղենոզինդեամինազան սեպտիկ արթրիտի դեպքում	4-101
<i>Մանասյան Ս. Լ., Նազանյան Ա. Խ., Պողոսյան Ա. Կ., Շուքուրյան Ա. Կ.</i> Ասպանդակի շարժման կենսամեխանիկական մոդելավորումը ստապեդոպլաստիկայի ժամանակ	1-88
<i>Մելիքյան Ե. Ա., Հովհաննիսյան Ա. Կ., Հովհաննիսյան Կ. Ա., Հովհաննիսյան Լ. Ա., Սարկիսով Ա. Ռ.</i> «Հովհաննիսյանի բալզամի» օգտագործումը հենաշարժական համակարգի հիվանդությունների ժամանակ	1-115
<i>Շահինյան Տ., Ամարյան Գ., Բրեգեր Ք.</i> Ռեֆլյուքս էզոֆագիտը կրկնվող որովայնացավերով և դիսպեպսիայով <i>Helicobacter pylori</i> դրական և բացասական հայազգի երեխաների շրջանում	3-85
<i>Սահակյան Ա. Ե.</i> Դեպրեսիայով ուղեկցվող համակցված ցրված սկլերոզի գենդերային և տարիքային առանձնահատկությունները	3-93
<i>Սարգսյան Լ. Ա.</i> 13 տարվա ընթացքում հետազոտված բրուցելոզով հիվանդների կլինիկական նկարագիրը	4-95
<i>Վարդանյան Ք. Կ., Չաքմանյան Ա. Գ., Բայրության Ա. Կ.</i> Մանկական նախադարձական հիմնարկների տարածքների կանաչապատման հիմնախնդիրը	1-106
<i>Արփիկ Աշոտի Հասարթյանի հիշատակին (25.06.1950-27.03.2020)</i>	3-129
<i>Վիլիս Անդրանիկի Մկրտչյանի հիշատակին</i>	3-132

Указатель статей, опубликованных в № 1– 4 за 2020 г.

Обзоры

<i>Ананян Э. А., Джндоян З.Т., Ордян Н.А.</i>	
Цереброкardiaльный синдром	4-24
<i>Арутюнян В. М.</i>	
Микроэлектронные газовые сенсоры для неинвазивного анализа выдыхаемых газов	1-3
<i>Гзоян Н.А., Казарян А.К.</i>	
Визуализация мечевидного отростка грудины, как забытой анатомической структуры, в исследованиях на современном этапе	3-3
<i>Карапетян К.В.</i>	
Патогенез и факторы риска развития болезни Паркинсона	1-16
<i>Мкртчян Н.Г.</i>	
Механизмы возникновения ишемической митральной регургитации	2-3
<i>Небогова К.А.</i>	
Ожирение и лишний вес. Классификация. Современные методы физического лечения и профилактики	3-17
<i>Оганесян Г. А., Аристакесян Е. А., Ватаев С. И., Азнаурян С.А., Татоян М. Р., Сааков В. С., Свиряев Ю. В.</i>	
Эволюционная физиология и проблемы сомнологии	4-3
<i>Сукиасян Л. М.</i>	
Фруктозоиндуцированная токсичность: рациональность применения фитосбора	4-43
<i>Хачикян Х.М., Азарян Э.К., Арутюнян Г.А., Топчян А.П.</i>	
Морфофункциональные и молекулярные особенности хронологического старения кожи и фотостарения	4-30

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Абовян Р.А., Алексанян Ю.Т., Мелик-Андреасян Г.Г., Маркарян А.В., Хачатрян Т.С., Аветисян Л.М., Ванян А.В.</i>	
Чувствительность бактерий, циркулирующих в организациях, осуществляющих медицинскую помощь и обслуживание, к дезинфицирующим средствам ...	1-33
<i>Алексанян Ю.Т.</i>	
О некоторых философских аспектах иммунологии	3-34
<i>Бабаханян А.В., Бабаян Ж.Р., Алексанян Ю.Т.</i>	
Антимикробная активность композиции на основе аммониевой соли и хлоргексидина	1-40
<i>Бабаханян М.А., Оганесян Л.Э., Калачян Л.М., Нагапетян Х.О., Закарян Ш.С., Гюльназарян Ш.А., Гукасян А.Г., Сукиасян Л.М.</i>	
Регулирование содержания микроэлементов в пищевом растительном сырье	4-67
<i>Бабаханян М.А., Оганесян Л.Э., Сукиасян Л.М., Нагапетян Х.О., Исоян А.С., Симонян К.В., Лорилян А.Г., Чавушян В.А.</i>	
Перспективы полимишенного использования фитосбора диабефит	2-54
<i>Базарчян А.А., Асланян Г.Ц., Казарян А.С., Андреасян Д.М., Суджян К.Л., Ширванян А.Ю., Степанян Р.С., Петросян Г.З.</i>	
Оценка содержания соли в сырах, обычно потребляемых в Армении	1-79

<i>Григорян А.Г., Давидянц В.А., Ванян А.В.</i> Эпидемиологический анализ заболеваемости ботулизмом в Республике Армения	1-63
<i>Даниелян М.А., Карапетян К.В., Назарян О.А., Небогова К.А., Погосян М.В., Саркисян Дж.С.</i> Протекторный эффект галармина на черную субстанцию крыс на модели болезни Паркинсона	2-18
<i>Даниелян М.А., Хачатрян Л.М., Карапетян К.В., Назарян О.А., Погосян М.В., Аветисян З.А., Саркисян Дж.С.</i> Влияние меланина на морфофункциональное состояние нейронов черной субстанции на модели болезни Паркинсона	2-28
<i>Закоян А. А.</i> Влияние света на оптическое поглощение фотосенсибилизаторов и их комплексов с церулоплазмином человека	3-62
<i>Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К., Порция М., Сантини К.</i> Оценка показателей периферической крови и цитогенетических показателей при использовании соединений медь-органических комплексов после ожога	1-46
<i>Карапетян К.В., Даниелян М.А., Погосян М.В., Саркисян Дж.С.</i> Структурные изменения бледного шара мозга крыс на ротеноновой модели болезни Паркинсона под влиянием яда среднеазиатской кобры и галармина	3-52
<i>Карапетян М.А., Саркисян Р.Ш., Адамян Н.Ю., Манукян А.М.</i> Сравнительная оценка влияния листьев и корней хрена (<i>Armoracia rusticana</i>) на интегративное состояние организма крыс в условиях острой гипоксии	4-79
<i>Манукян И.А., Рисованный С.И., Рисованная О.С.</i> Влияние разных режимов фотодинамической терапии на изменение температуры корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении	2-45
<i>Небогова К.А., Даниелян М.А., Карапетян К.В.</i> Изучение морфофункционального состояния голубого пятна крыс на модели этаноловой интоксикации при воздействии таурина в динамике	4-56
<i>Небогова К.А., Хачатрян Н.Г.</i> Исследование изменений морфометрических показателей стоп девушек армянской этнической группы с лишним весом, одного соматического типа и возрастной группы	1-72
<i>Саакян К.М.</i> Этиопатогенетические факторы возникновения пневмонии у лиц молодого возраста	1-55
<i>Саакян Л.А., Саргсян Ж.В., Енокян Б.Дж.</i> Роль медицинских педагогических услуг в процессе формирования научно-исследовательской культуры обучающегося	3-71
<i>Хачатрян Н.Х.</i> Сравнительное действие диабетогенов на содержание нейроактивных аминокислот в мозге и поджелудочной железе крыс	2-38

Клиническая медицина

<i>Асланян А.Р., Арутюнян А.Г., Тадевосян Г.И., Шукурян А.К., Саркисян Г.В.</i> Выявление вестибулярных нарушений с помощью провокационных методов в детском возрасте при хроническом среднем секреторном отите	2-66
--	------

<i>Асланян Г.Ц., Базарчян А.А., Суджян К.Л., Ширванян А.Ю., Петросян Г.З.</i> Оценка содержания соли в готовых мясных продуктах, обычно потребляемых в Армении	2-112
<i>Бардахчян С.Г., Тананян А.О., Мхитарян С.Г., Зограбян Д.Г., Сафарян Л.Л., Авагян А.Т., Арутюнян Л.А., Аракелян Дж.Х.</i> Маркеры системного воспаления как прогностические показатели выживаемости при колоректальном раке	2-92
<i>Бархударян М.С., Саркисян Г.Т., Мкртчян М.А., Ованесян Р.Д., Маркарян А.Г.</i> Сравнительная оценка адаптационного потенциала системы кровообращения, темпа старения и биологического возраста работников рудника и администрации Аванского солекобината	1-99
<i>Варданян К.К., Чакмания А.Г., Байбуртян А.К.</i> К проблеме озеленения территорий детских дошкольных учреждений	1-106
<i>Драмбян А.А.</i> Современные подходы к методам исследования глубокого инфильтративного эндометриоза в сочетании с бесплодием	3-105
<i>Каграманян Н.А., Даниелян С.О., Тамамян Г.Н., Севоян А.Д., Тер-Григорян А.С., Акопян Е.К.</i> Миелодиспластические синдромы	2-74
<i>Камбулян Л.В., Степанян Н.Г.</i> Результаты обследования больных, обратившихся во ВТЭК для получения статуса инвалидности по глазным заболеваниям (2015г.)	1-119
<i>Карапетян А.Г.</i> Оценка онкологической заболеваемости у ликвидаторов чернобыльской аварии с применением моделей радиационных рисков	2-104
<i>Карапетян А.Г.</i> Оценка функционального состояния армянских ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с помощью методов системного статистического анализа	4-108
<i>Карапетян А.Г.</i> Применение методов системного анализа в оценке цитогенетических показателей у ликвидаторов последствий радиационных аварий	3-122
<i>Манасян С.Л., Назанян А.Х., Погосян А.К., Шукурян А.К.</i> Биомеханическое моделирование движения стремени при стапедопластике ...	1-88
<i>Меликян Е.А., Оганесян А.К., Оганесян К.А., Оганесян Л.А., Саркисов А.Р.</i> Применение «Бальзама Оганесяна» при заболеваниях опорно-двигательного аппарата	1-115
<i>Саакян А.Е.</i> Гендерные и возрастные особенности коморбидности рассеянного склероза с депрессией	3-93
<i>Саргсян Л.А.</i> Клиническая характеристика пациентов с бруцеллезом, обследованных в течение 13 лет	4-95
<i>Тадевосян Г.И., Лусинян Н.А., Арутюнян А.Г., Ширинян К.А., Петросянц Г.И., Шукурян Л.А., Шукурян А.К.</i> Дифференциальный подход к диагностике и лечению сенсоневральной тугоухости в зависимости от субъективного ушного шума	1-94

<i>Торосян Л.С., Цаканян А.В., Мелик-Андреасян Г.Г., Хачатрян Т.С., Акинян А.Ш., Алексанян Ю.Т., Аветисян Л.М., Ванян А.В.</i>	
Выявление распространенности листериоза среди беременных в Республике Армения	4-87
<i>Хроян А.Г., Агаджанова Е.М., Багдасарян С.Е., Даллакян Г.Г., Тадевосян А.Е.</i>	
Факторы риска заболеваний щитовидной железы, не связанных с дефицитом йода, среди жителей города Еревана	4-117
<i>Шагинян Т., Амарян Г., Бреггер К.</i>	
Рефлюкс-эзофагит у <i>Helicobacter pylori</i> положительных и отрицательных де-тей армянской национальности с возвратными болями в животе и диспепсией ...	3-85
<i>Шакарян М.К., Саакян А.Е.</i>	
Оценка воздействия внедрения системы надлежащей производственной практики лекарственных средств в Республике Армения	2-121
<i>Памяти Асратян Арпик Ашотовны (25.06.1950-27.03.2020)</i>	3-129
<i>Памяти Мкртчяна Вилиса Андраниковича</i>	3-132

Index of articles published in issues № 1-4, 2020

	Reviews
<i>Ananyan E.A., Jndoyan Z.T., Ordyan N.A.</i>	
Cerebrocardial Syndrome	4-24
<i>Aroutiounian V. M.</i>	
Microelectronic Gas Sensors for Non-invasive Analysis of Exhaled Gases	1-3
<i>Gzoyan N.A., Khazaryan A.K.</i>	
Visualization of the Xiphoid Process of the Sternum as a Forgotten Anatomical Structure in Studies at the Present Stage.....	3-3
<i>Karapetyan K.V.</i>	
Pathogenesis and Risk Factors for the Development of Parkinson's Disease	1-16
<i>Khachikyan Kh.M., Azaryan H.Gh., Harutyunyan G.A., Topchyan A.P.</i>	
Morphofunctional and Molecular Features of Chronological Skin Aging and Photoaging	4-30
<i>Mkrtchyan N.G.</i>	
The Mechanisms of Occurrence of Ischemic Mitral Regurgitation	2-3
<i>Nebogova K.A.</i>	
Obesity and Overweight. Classification. Modern Methods of Physical Treatment and Prevention	3-17
<i>Oganesyan G.A., Aristakesyan E.A., Vataev S.I., Aznauryan S.A., Tatoyan M.R., Saakov V. S., Sviryayev Ju.V.</i>	
The Evolutionary Physiology and Somnology Problems	4-3
<i>Sukiasyan L. M.</i>	
Fructose-induced Toxicity: Rational Application of Herbal Collection	4-43

Experimental and Preventive Medicine

<i>Abovyan R.A., Aleksanyan Yu.T., Melik-Andreasyan G.G., Margaryan A.V., Khachatryan T.S., Avetisyan L.M., Vanyan A.V.</i>	
The Sensitivity of Bacteria Circulating in Health Care Facilities to Disinfectants ..	1-33
<i>Aleksanyan Yu. T.</i>	
On Some Philosophical Aspects of Immunology	3-34
<i>Babakhanyan A.V., Babayan Zh.R., Aleksanyan Yu.T.</i>	
Antimicrobial Activity of the Composition on the Base of Ammonium Salt and Chlorhexidyne	1-40
<i>Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Ghalachyan L.M., Nahapetyan Kh.H., Zaqaryan Sh.S., Gyulnazaryan Sh.A., Ghukasyan A.G., Sukiasyan L.M.</i>	
Regulation of Microelement Content in Nutrition Plant Raw Materials	4-67
<i>Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Sukiasyan L.M., Nahapetyan Kh.H., Isoyan A.S., Simonyan K.V., Lorikyan A.G., Chavushyan V.A.</i>	
Prospects of Poly-Targeted Use of Diabephyt Herbal Collection	2-54
<i>Bazarchyan A.A., Aslanyan H.Ts., Ghazaryan A.S., Andreasyan D.M., Sujyan C.L., Shirvanyan A.Yu., Stepanyan R.S., Petrosyan G.Z.</i>	
Assessment of Salt Concentration in Cheese Commonly Consumed in Armenia	1-79
<i>Danielyan M.H., Khachatryan L.M., Karapetyan K.V., Nazaryan O.H., Poghosyan M.V., Avetisyan Z.A., Sarkissian J.S.</i>	
Effects of Melanin on Morphofunctional State of The Substantia Nigra Neurons on Parkinson's Disease	2-28
<i>Danielyan M.H., Karapetyan K.V., Nazaryan O.H., Nebogova K. A., Poghosyan M.V., Sarkissian J.S.</i>	
Protective Effect of Galarmine on Substantia Nigra of Rats in a Model of Parkinson's Disease	2-18
<i>Grigoryan A.G., Davidyants V.A., Vanyan A.V.</i>	
Epidemiological Analysis of the Incidence of Botulism in the Republic of Armenia	1-63
<i>Karapetyan A.G., Dallakyan A.M., Petrosyan J.H., Harutyunyan N.K., Porchia M., Santini C.</i>	
Evaluation of Peripheral Blood Indicators and Cytogenetic Indicators Using Copper-organic Complex Compounds after Burning	1-46
<i>Karapetyan K.V., Danielyan M.H., Poghosyan M.V., Sarkissian J.S.</i>	
Structural Changes in the Globus Pallidus of the Rat Brain on the Rotenone Model of Parkinson's Disease under the Influence of the Venom of the Central Asian Cobra and the Galarmine	3-52
<i>Karapetyan M.A., Sargsyan R.Sh., Adamyan N.Yu., Manukyan A.M.</i>	
The Comparative Assessment of Influence of Roots and Leaves of <i>Armoracia rusticana</i> on the Integrative State of the Organism of Rates in Conditions of Acute Hypoxia	4-79
<i>Khachatryan N.Kh.</i>	
Comparative Effect of Diabetogens on the Content of Neuroactive Amino Acids in the Brain and Pancreas of Rats	2-38
<i>Manukyan I.A., Risovanniy S.I., Risovannaya O.S.</i>	
Influence of Different Modes Photodynamic Therapy on Changing in a Temperature of the Tooth's Root Dentin within Endodontic Treatment	2-45

<i>Nebogova K. A., Danielyan M. H., Karapetyan K.V.</i> The Study of the Morphological and Functional State of the Rat Locus Coeruleus on the Model of Ethanol Intoxication under the Influence of Taurine in Dynamics	4-56
<i>Nebogova K.A., Khachatryan N.H.</i> Study of Changes of Morphometric Indices Feet Girls of an Armenian Ethnic Group with Extra Weight, of the Same Somatic Type and age Group	1-72
<i>Sahakyan K.M.</i> The Etiology and Diagnostics of Pneumonia in Young Age	1-55
<i>Sahakyan L.A., Sargsyan Jh.V., Yenokyan B.J.</i> The Role of Medical Pedagogical Services in the Process of Forming the Student's Research Culture	3-71
<i>Zakoyan A.A.</i> The Effect of Light on the Optical Absorption of Photosensitizers and Their Complexes with Human Ceruloplasmin	3-62
Clinical Medicine	
<i>Aslanyan A.R., Harutunyan A.G., Tadevosyan G.I., Shukuryan A.k., Sargsyan G.V.</i> Testing with Provocation Methods Vestibular Disorders in Children with Chronic Secretory Otitis Media	2-66
<i>Aslanyan H.Ts., Bazarchyan A.A., Sujyan C.L., Shirvanyan A.Yu., Petrosyan G.Z.</i> Assessment of Salt Content in Processed Meat Products Commonly Consumed in Armenia	2-112
<i>Bardakhchyan S.G., Tananyan A.H., Mkhitarian S.G., Zohrabyan D.G., Safaryan L.L., Avagyan A.T., Harutyunyan L.A., Arakelyan J.Kh.</i> Prognostic Role of Systemic Inflammatory Markers in Colorectal Cancer Survival	2-92
<i>Barkhudaryan M. S., Sargsyan G. T., Mkrtchyan M. A., Hovhannesyan R. D., Margaryan A. G.</i> Comparative Evaluation of the Adaptive Capacity of the Circulatory System, Aging Rate, Physiological Age among the Mine Workers and Administrative Staff of Avan Salt Plant	1-99
<i>Drampyan A.A.</i> Contemporary Approaches to Diagnostic Methods of Patient with Deep Infiltrative Endometriosis and Infertility	3-105
<i>Ghahramanyan N.A., Danielyan S.H., Tamamyany G.N., Sevoyan A.D., Ter-Grigoryan A.S., Hakobyan Y.K.</i> Myelodysplastic Syndromes	2-74
<i>Kambulyan L.V., Stepanyan N.G.</i> Summary Data of the Patients Who Apply to MLEČ for Disability Status for Eye Diseases (2015)	1-119
<i>Karapetyan A.G.</i> Application of System Analysis Methods in the Evaluation of Cytogenetic Indicators of Emergency Response	3-122
<i>Karapetyan A.G.</i> Assessment of Functional Condition of Armenian Liquidators Involved in the Operation of Reducing the Consequences of the Chernobyl NPP Accident Using Systematic Statistical Methods	4-108
<i>Karapetyan A.G.</i> Evaluation of Oncological Morbidity in Liquidators of the Chernobyl Accident	

with Application of Models of Radiation Risk	2-104
<i>Karapetyan L.G.</i>	
Adenosine Deaminase at Septic Arthritis -.....	4-101
<i>Khroyan A.G., Aghajanova E.M., Baghdasaryan S.E., Dallakyan G.G., Tadevosyan A.E.</i>	
Risk Factors for Thyroid Diseases not Associated with Iodine Deficiency in Yerevan city Residents	4-117
<i>Manasyan S. L., Nazanyan A.Kh., Poghosyan A.K., Shukuryan A.K.</i>	
Biomechanical Modelling of the Stapes Movement Post-stapedoplasty	1-88
<i>Melikyan E.A., Hovhannisyan A.K., Hovhannisyan K.A., Hovhannisyan L.A., Sarkisov A.R.</i>	
The use of "Hovhannisyan Balm" in Discases of Musculoskeletal System	1-115
<i>Sahakyan A. Ye.</i>	
Gender and Age Peculiarities in Comorbidity at Diagnosis of Multiple Sclerosis Associated with Depression	3-93
<i>Sargsyan L.A.</i>	
Clinical Features of Patients with Brucellosis During 13 Years	4-95
<i>Shahinyan T., Amaryan G., Braegger CP.</i>	
Reflux Esophagitis in <i>Helicobacter pylori</i> Positive and Negative Armenian Children with Recurrent Abdominal Pain and Dyspepsia	3-85
<i>Shakaryan M.K., Sahakyan A.E.</i>	
Appraisal of Impact of Implementation of Good Manufacturing Practice System in the Republic of Armenia	2-121
<i>Tadevosyan G.I., Lusinyan N.A., Harutyunyan A. G., Shirinyan K.A., Petrosyants G.I., Shukuryan L.A., Shukuryan A.K.</i>	
Differential Approach to Perceptive Hearing Loss Depending on Subjective Ear Noise	1-94
<i>Torosyan L. S., Tsakanyan A.V., Melik-Andreasyan G. G., Khachatryan T. S., Akinyan A.Sh., Aleksanyan Yu.T., Avetisyan L. M., Vanyan A.V.</i>	
Detection of the Prevalence of Listeriosis among Pregnant Women in the Republic of Armenia	4-87
<i>Vardanyan K.K., Chaqmanyany A.G., Bayburtyan A.K.</i>	
Problem of Landscaping of Territories of Children's Preschool Institutions	1-106
In commemoration of Arpik Ashot Hasratyan (25.06.1950-27.03.2020)	3-129
In commemoration of Vilis Andranik Mkrtychyan	3-132

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редактирование и корректирование
И.Г. Апкарян, Ш.С. Геворгян
Компьютерная верстка В.Х. Папян

Изд. заказ N 1058
Сдано в производство 27.11.2020г.
Формат 70x100¹/₁₆. 9,25 печ. лист
Тираж 150
Цена договорная
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831,
E-mail: verararyanxoren@gmail.com, www.flib.sci.am
Типография Издательства “Гитутюн” НАН РА