



ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

Գ Ի Տ Ա Տ Ե Ղ Ե Կ Ա Տ Վ Ա Կ Ա Ն Հ Ա Ն Դ Ե Ս

ISSN 1829-1775



Թ.9 ՕԳՈՍՏՈՍ 2011



ՍԱԿԱՎԱՇԱՐԺՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՏԱՐԵՅ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՀԻՊՈԿԱՄՊՈՒՄ ԱՊՈՊՏՈՉԻ ՇԱՐԺԻ ՈՒՂՂԱԾՈՒԹՅԱՆ ՇՈՒՐՋ **ԷԶ 3**



ԹԹԵՆԻ ՍԵՎԻ ՏԵՐԵՎՆԵՐԻ ՀԱՆՈՒԿԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ՏԱՐԲԵՐ ՀԱՏՎԱԾՆԵՐՈՒՄ ՆԵՅՐՈԱԿՏԻՎ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԶԱՆԱԿԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ԵՎ ՏԱԳՆԱՊ-ԿԱԽՅԱԼ ՎԱՐՔԱԳԾԻ ՎՐԱ ՄԻՋԻՆ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԶԱՐԿԵՐԱԿԻ ԿԱՊՄԱՆ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ ԶԱՐԳԱՅԱԾ ՏԵՂԱՅԻՆ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ **ԷԶ 20**



ՀԱՐԱՏԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԱՅԴ ՈԼՈՐՏԻ ՀԵՏԱԳԱ ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ՈՒՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ԶԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆՈՒՄ **ԷԶ 112**



ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ԶԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER M. HERATSI

**ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ
ԳԻՏԱՏԵՂԵԿԱՏՎԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ**

**MEDICINE
SCIENCE AND EDUCATION
SCIENTIFIC AND INFORMATIONAL JOURNAL**

ՕԳՈՍՏՈՍ - № 9
AUGUST - No. 9

ԵՐԵՎԱՆ - 2011
YEREVAN - 2011

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

Գլխավոր խմբագիր, խորհրդի նախագահ՝	Ավետիսյան Լ.Ռ.
Պատասխանատու քարտուղար՝	Բայկով Ա.Վ.
Խորհրդի անդամներ՝	Աշոտյան Ա.Գ. Ավետիսյան Ա.Ս. Բաբլոյան Ա.Ս. Թադևոսյան Ա.Ա. Հարությունյան Ս.Գ. Մելքոնյան Մ.Մ. Յաղճյան Գ.Վ. Նավասարդյան Գ.Ա. Շեկոյան Վ.Ա. Սահակյան Լ.Ա.
Սրբագրիչներ՝	Հակոբյան Ա.Է. Սիսյան Ա.Բ.
Համակարգչային ձևավորող-օպերատոր՝	Աղաջանյան Ա.Ս.

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:	Avetisyan L.R.
Executive secretary:	Baykov A.V.
Editorial advisory board:	Ashotyan A.G. Avetisyan A.S. Babloyan A.S. Trchunyan A.A. Harutyunyan S.G. Melkonyan M.M. Yaghjian G.V. Navasardyan G.A. Shekoyan V.A. Sahakyan L.A.
Technical Editors:	Hakobyan A.E. Sisyan A.B.
Layout/Design:	Aghajanyan A.S.

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝
«Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական
համալսարան» ՊՈԱԿ
Հասցե՝ Երևան, Կոյունի 2, 0025
Հեռախոս՝ (+374 10) 58 25 32
Էլ. փոստ՝ msej@ysmu.am
Գրանցման վկայականի համար՝ 03 Ա 054456,
տրված՝ 07.06.2002թ.
Տպաքանակ՝ 200
Համարի թողարկման պատասխանատու՝
Բայկով Ա.Վ.
Թողարկման տարեթիվ՝ 2011

Տպագրումը՝ «Լեզալ Պլուս» իրատարակչություն
Հասցե՝ ք. Երևան, Հակոբ Հակոբյան 3
Հեռ.՝ 23 11 09, 27 69 92

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ	
ՍԱԿԱՎԱՇՈՐԺՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՏԱՐԵՑ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՀԻՊՈԿԱՄ- ՊՈՒՄ ԱՊՈԴՏՈՉԻ ՇԱՐՔԻ ՈՒՂԴԱՇՈՒԹՅԱՆ ՇՈՒՐՋ	3
ВЛИЯНИЕ ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА НА УРОВЕНЬ И АКТИВНОСТЬ ИЗОФОРМ NADPH-ОКСИДАЗЫ IN VITRO И EX VIVO	8
ВЛИЯНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО МОДУЛЯТОРА НА УРОВЕНЬ И АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ У КРЫС ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ	13
ԹՅԵՆԻ ՍԵՎԻ ՏԵՐԵՎՆԵՐԻ ՀԱՆՈՒԿԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԳԼ- ԽՈՒՂԵՐԻ ՏԱՐԲԵՐ ՀԱՏՎԱԾՆԵՐՈՒՄ ՆԵՅՐՈԱԿՏԻՎ ԱՍԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇՈՐԺԵՐԻ ԵՎ ՏԱԳՆԱԴ-ԿԱԽՅԱԼ ՎԱՐՔԱԳԾԻ ՎՐԱ ՄԻ- ՋԻՆ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՉԱՐԿԵՐԱԿԻ ԿԱՊՄԱՆ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ ՉԱՐԳԱՑԱԾ ՏԵ- ՂԱՅԻՆ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ	20
ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У НОВОРОЖ- ДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА	29
КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НО- ВОРОЖДЕННЫХ В АРМЕНИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ	32
ՍՐՏԱՄԱԿԱՆԻ ՀԻՍՏՈՖԵՐՄԵՆՏԱՅԻՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎ ՃՆՇՄԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ	35
ՄԻՈԿԱՐԴԻ ԵՎ ՆՐԱ ՄԻԿՐՈՇՐԱՆԱՌՈՒ ՀՈՒՆԻ ԱՆՈՑՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱ- ԿԱՆ ՈՒՏՐԱԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԱՅԻՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎ ՃՆՇՄԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ	38
ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՄԻ ՇԱՐՔ ԿԱՏԻՈՆԱՅԻՆ ՊՈՐՖԻՐԻՆՆԵՐԻ ՖԻ- ԶԻԿԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ	42
ԴՈՔՍՈՌՈՒԲԻՅԻՆԻ ՓՈԽԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՋՐԻ ՀԵՔՍԱԳՈՆԱԼ ԿԱՌՈՒՑ- ՎԱԾՔԻ ՏԱՏԱՆՈՒՄՆԵՐԻ ՌԵՉՈՆԱՆՍԱՅԻՆ ՀԱՃԱԽՈՒԹՅԱՄԲ ՃԱՌԱԳԱՅԹ- ՎԱԾ ԴՆԹ-Ի ՀԵՏ	49
ՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ՄԵԼԱՆԻՆԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՆԱՍՎԱԾՆԵՐԻՑ ՀԵՏՈ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԼՈԿՈՄՈՑԻԱՅԻ ՎԵ- ՐԱԿԱՆԳՆԱՆ ՎՐԱ	53
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ	58
ՕՆԿՈՍԱՐԿԵՐՆԵՐԻ ՈՐՈՇՄԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ՔԱՂՑ- ԿԵՐԻ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԳՈՐԾՈՒՄ	63
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ	67
ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА В ДИАГНОСТИКЕ ЕГО СОСТОЯНИЯ	72
ՎԵՍՏԻԲՈՒԼԱՐ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՀԵՏԱՉՏՈՒՄԸ ԶՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՄԻ- ՋԻՆ ՍԵՎԵՐՏՈՐ ՕՏԻՏԻ ՏԱՐԲԵՐ ԶԵՎԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ	76
MUSCULOSKELETAL ULTRASOUND: PRESENT AND FUTURE PERSPEC- TIVES	79
ՌԵՖՐԱԿՏԻՈՆ ԵՎ ԷԶՄԻՄԵՐԼԱՉԵՐԱՅԻՆ ՎԻՐԱԲՈՒԺՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԽՆԴԻՐՆԵՐԸ, ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ ԵՎ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ՊԱՏՃԱՌԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆԸ	86
ԼՈՒ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ 15-18 ՏԱՐԵՎԱՆ ՊԱՏԱՆԻՆԵՐԻ ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ՀԻԳԻԵՆԻԿ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ	95
ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ	
ՀՀ ԵՎ ԼՂՀ ԲՈՒՀԵՐՈՒՄ ՍՈՎԱՐՈՂ ՌԻՄԱՆՈՂՆԵՐԻ ԱՌՈՂՋԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿԻ ԱՆԲԱՐԵՆՊԱՍՏ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՊԱՅՄԱՆԱԿՈՐՈՂ ՊԱՏՃԱՌԱԳԵ- ՏԵՎԱՆՔԱՅԻՆ ԿԱՊԵՐԻ ՀԻԳԻԵՆԻԿ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ	102
ՀՀ ԵՎ ԼՂՀ ԲՈՒՀԵՐՈՒՄ ՍՈՎԱՐՈՂ ՌԻՄԱՆՈՂՆԵՐԻ ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ՉԱՐԳԱՑ- ՄԱՆ ՆԵՐԴԱՇՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՀԻԳԻԵՆԻԿ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ	106
ՀԱՐԱՏԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԱՅՂ ՈԼՈՐՏԻ ՀԵՏԱԳԱ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ՈՒՂ- ՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇ- ԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆՈՒՄ	112
ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱ- ՐԱՆԻ ՇԱՐՈՒՆԱԿԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐՈՒՄ ՌԻՍԻՄ- ՆԱԿԱՆ ՍՈՂՈՒՆՆԵՐԻ ՆԵՐԴՐՄԱՆ ՀԱՅԵՑԱԿԱՐԳ ԵՎ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ	117

ՅՏԴ: 612.82:616.31-009.2+616-092.9

ՍԱԿԱՎԱՇԱՐԺՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՏԱՐԵՑ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԶԻՊՈԿԱՄՊՈՒՄ ԱՊՈՊՏՈՉԻ ՇԱՐԺԻ ՈՒՂՂԱԾՈՒԹՅԱՆ ՇՈՒՐՋ

Նավասարդյան Գ.Ա., Չիլֆյան Ա.Վ., Սաֆարյան Կ.Ս., Գրիգորյան Ա.Ս., Ավագյան Ս.Ա.
ԵՊԲՀ, ախտաֆիզիոլոգիայի ամբիոն, գիտահետազոտական կենտրոն

Բանալի բառեր՝ տարեց առնետներ, սակավաշարժություն, հիպոկամպ, ապոպտոզ, ցիտոքրոմ C, նիտրիկ օքսիդ սինթետազ

Ժամանակակից ծերացող հասարակության և մարդու կենսակերպի փոփոխության պայմաններում համապարփակ ռիսկի գործոնների ցանկում առաջնահերթ են դարձել սակավաշարժությունը և տարիքը: Գրականության տվյալները վկայում են, որ կրկնվող սակավաշարժությունը (ԿՍ) որոշակի պատճառական դերակատարում ունի առողջության խաթարման տարբեր դրսևորումներում, հատկապես, սիրտ-անոթային հիվանդությունների, վարքային-իմացական և այլ գործընթացների ախտածնության մեջ [1, 5, 7, 8, 9, 18]:

Արդի հասարակության սոցիալ-տնտեսական խնդրահարույց հարցերից մեկը վերաբերում է տարիքային գործոնին: Ծերացող և ցածր ծնելիություն ունեցող հասարակության պայմաններում տարեցների աշխատունակության և կյանքի որակի պահպանումը առաջ է մղվում որպես կարևոր սոցիալ-առողջապահական խնդիր և պահանջում կառավարման համապատասխան ծրագրերի մշակում: Ասվածի համատեքստում հարաճուն հետաքրքրության առարկա է դարձել սակավաշարժության (ՍՇ) պայմաններում տարիքային գործոնի ռիսկայնության ախտածնական մեխանիզմների պարզաբանումը: Վերջինս հնարավորություն կտա մշակելու որոշակի բուժական-կանխարգելիչ միջամտություններ՝ ուղղված հասարակության այդ մասի կյանքի որակի բարելավմանը: Մեր կողմից կատարված նախկին ուսումնասիրությունները վեր են հանել հիպոկամպի և ուղեղիկի մասնաբաժինը հիպոկինետիկ տարեց առնետների ուսուցման, հիշողության, տագնապայնության և վարքային այլ դրսևորումների ձևավորման մեջ, ինչպես նաև ուղեղի նշված բաժիններում, զարգացող անոթահյուսվածքային, շրջանառային, բջջային մորֆոֆունկցիոնալ, կենսաքիմիական տեղաշարժերի առանձնահատկությունները [1, 3, 10, 15]:

Ներկա աշխատանքի նպատակն է ՍՇ տարբեր ժամկետներում տարեց առնետների հիպոկամպում ուսումնասիրել ապոպտոզի, Էնդոթելիալ նիտրիկ օքսիդ սինթետազի (eNOS), ցիտոքրոմ C-ի տեղաշարժերը, դիտարկելով դրանք որպես հիպոկամպալ բջջա-անոթային հոմեոստազի խանգարման առաջնային մեխանիզմներ:

Հարկ է նշել, որ գրականության մեջ հիշյալ կտրվածքով և համատեքստով ուսումնասիրությունները գրեթե բացակայում են:

Փորձարարական մոդելը և ուսումնասիրությունների մեթոդները

Փորձարարական մոդելը

ՍՇ առաջ է բերվել՝ առնետներին տեղադրելով նեղ անհատական վանդակների մեջ (20սմ երկարությամբ, 8սմ լայնությամբ և 7սմ բարձրությամբ), օրվա ընթացքում 22 ժամ տևողությամբ: Փորձարարական վանդակը սահմանափակում է առնետների շարժումները բոլոր ուղղություններով, ամբողջովին բացառելով ռեյնինգը (հետին ոտքերի վրա ուղղահայաց դիրք): Միաժամանակ, առնետները պահպանում են բնական դիրքեր ընդունելու հնարավորությունը և կարողանում կատարել մարմնամասերի գրումինգ (խնամք) [17]: Օրվա ընթացքում երկու ժամով կենդանիները դուրս են բերվել նեղ վանդակներից՝ նրանց տալով ազատ տեղաշարժվելու հնարավորություն: Պատահական ընտրանքի սկզբունքով կենդանիները բաժանվել են տարբեր փորձարարական խմբերի: Ստուգիչ խումբը այդ ընթացքում ունեցել է ազատ տեղաշարժվելու հնարավորություն:

Նկարագրված ՍՇ մոդելը [2, 7] որակապես տարբերվում է ՍՇ ընդունված այլ մոդելներից, ինչպիսիք են ռեսթրեյնթը, հետին վերջույթների ֆիքսումը [14], պոչից կախումը: ՍՇ մեր մոդելը շահեկանորեն տարբերվում է վերոնշյալներից, քանի որ նրանում պահպանվում է կենդանու արյան խոռոչի շրջանառությունը, ապահովվում է բնական գրավիտացիան, չեն խախտվում մարմնի անատոմիական առանձնահատկությունները:

Սակավաշարժային վանդակները պատրաստվել են օրգանական ապակուց: Վանդակների կառուցվածքային առանձնահատկությունները (հարևան առնետների տեսանելիություն) մասնակիորեն կանխում են սոցիալ մեկուսացումը: Վանդակների օդափոխումն ապահովում են նրա պատերին առկա անցքերը, որոնց ընդհանուր մակերեսը կազմում է 21 սմ² [4]: ՍՇ ընթացքում կենդանիները ունեցել են ջրի մշտական ու սննդի երկանգամյա հասանելիություն:

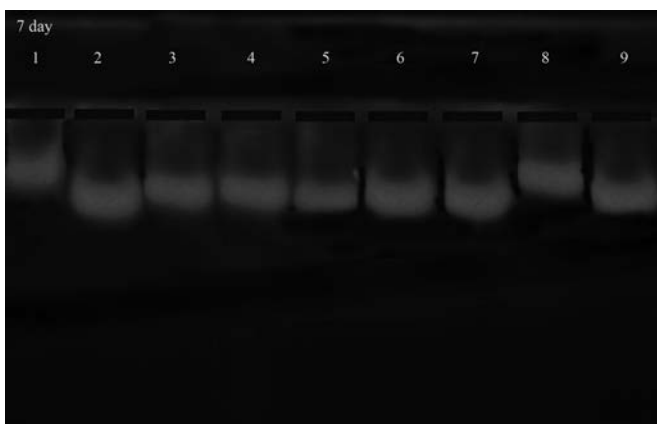
Հիպոկամպում ապոպտոզի գնահատումը կատարվել է ԴՆԹ-ի հատվածավորման հել ագարոզային էլեկտ-

րաֆորետիկ վերլուծության մեթոդով: Գրականության և հետազոտության մեթոդի հեղինակների տվյալներով ԴՆԹ հատվածավորման պատկերն արտահայտում է ապոպտոզին բնորոշ ԴՆԹ-ի էնդոնուկլեազային ճեղքումը [13]: Ապոպտոզ մակածող գործոնի և eNOS-ի որոշումը կատարվել է իմունոֆլուորեսցենտային մեթոդով: Ցիտոքերոմ C-ի քանակի որոշումը կատարվել է իոնափոխանակային [11], նրա առավելագույն օպտիկական կլանման խտության հաշվարկի միջոցով: Նորմալ բաշխվածությամբ տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է ըստ Ստյուդենտի և համապատասխանության գործակիցների միջոցով, իսկ գործոնների փոխազդեցությունները վերհանվել են ANOVA մեթոդով: Նորմալ բաշխված հավասար վարիացիաներով տվյալների համար կիրառվել է «Post hoc Dunnett» թեստը: Ոչ պարամետրիկ մեթոդներից կիրառվել է Ֆրիդմանի թեստը ու օգտագործվել են որակական կորելյացիոն գործակիցներ: Տվյալները հավաքագրվել ու մշակվել են SPSS 16 վիճակագրական ծրագրով:

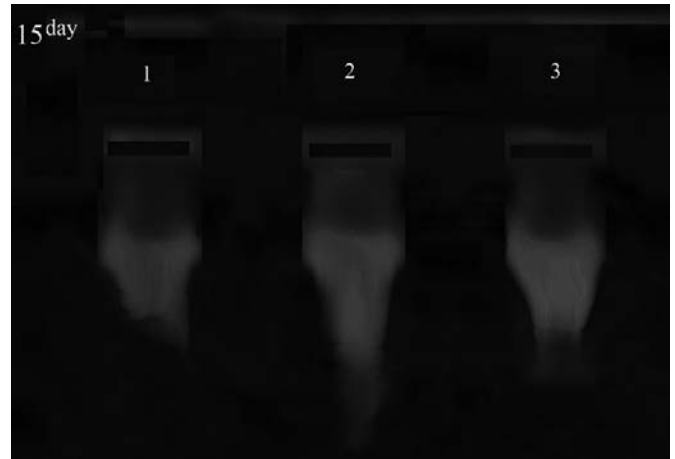
Արդյունքները

Ա. ԴՆԹ-ի հատվածավորման հետազոտության արդյունքները

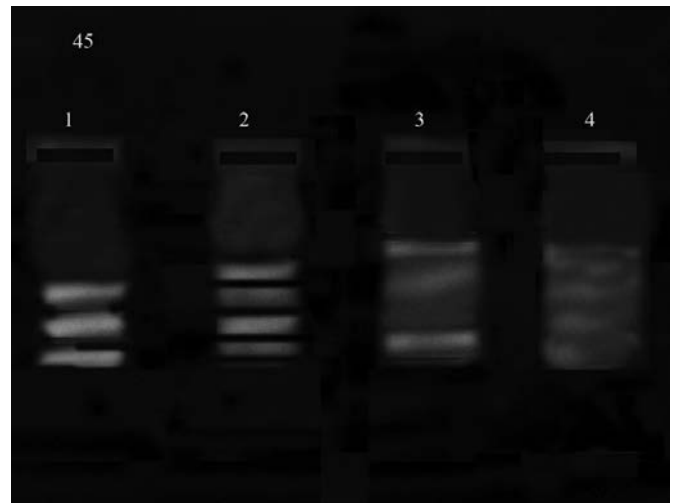
Հիպոկամպալ հյուսվածքից անջատված բջիջների ԴՆԹ-ի հել էլեկտրաֆորեզի արդյունքները ցույց են տալիս հետևյալ դինամիկան (Նկ. 1, 2, 3) Նկատելի է, որ 7 օրյա ՍՇ դեպքում էլեկտրաֆորետիկ դաշտերում բացակայում է ԴՆԹ-ի հատվածավորման պատկերը: 15 օրյա ՍՇ պայմաններում ԴՆԹ-ն էլեկտրաֆորետիկ դաշտում պատկերվում է առանց հատվածավորումների, նորմալից շեղված լայնական զույի տեսքով: 45 օրյա սակավաշարժության պայմաններում ԴՆԹ միջնուկլեոսոմային հատվածների սանդղակավորումը զգալի արտահայտվածություն է դրսևորում:



Նկ. 1 ԴՆԹ-ի միջնուկլեոսոմային հատվածների սանդղակավորումը յոթօրյա ՍՇ պայմաններում (1-5) և ստուգիչ խմբում (6-9) հիպոկամպի փորձանյութում



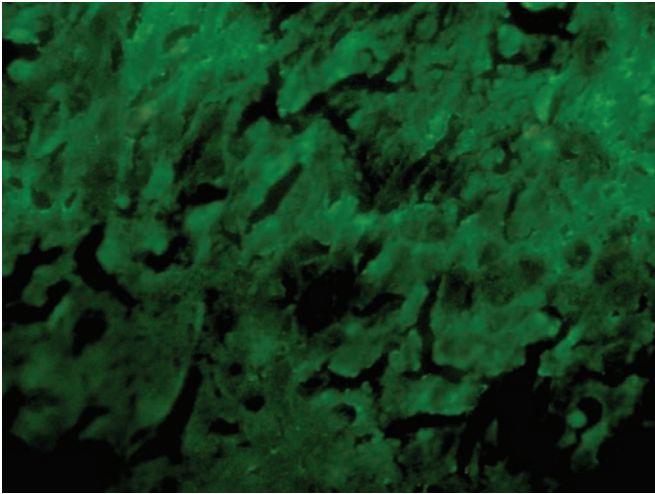
Նկ. 2 ԴՆԹ-ի միջնուկլեոսոմային հատվածների սանդղակավորումը 15 օրյա ՍՇ պայմաններում հիպոկամպի փորձանյութում



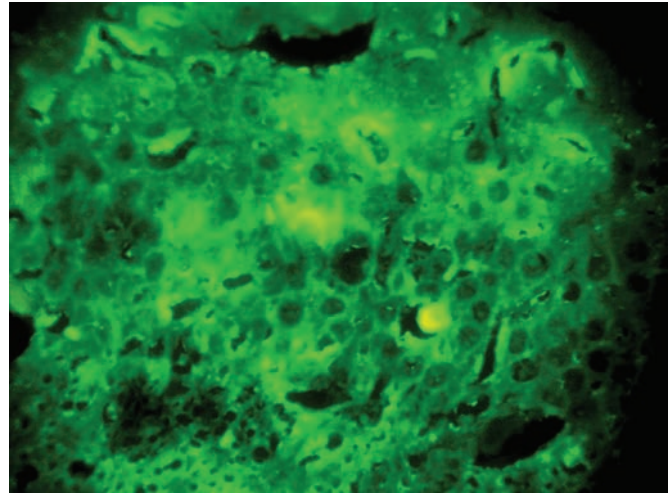
Նկ. 3 ԴՆԹ-ի միջնուկլեոսոմային հատվածների սանդղակավորումը 45 օրյա ՍՇ պայմաններում հիպոկամպի փորձանյութում

Բ. Ապոպտոզ մակածող գործոնի և ցիտոքերոմ C-ի տեղաշարժերը հիպոկամպի բրգածն նեյրոններում

Հայտնի է, որ ապոպտոզի լիարժեք ընթացքը և վերջնարդյունքները էապես պայմանավորված են միտոքոնդրիալ գործընթացներով: Մեր գիտափորձի պայմաններում բջիջների ծրագրավորված մահվան մասնաբաժնի պատկերը վերհանելու նպատակով իմունոսաֆյուրեսցենտային անալիզի եղանակով (կոմերցիոն պրեպարատ հակաAIF կիրառմամբ) ուսումնասիրվել են հիպոկամպի բրգածն նեյրոններում ապոպտոզ մակածող միտոքոնդրիալ գործոնի տեղաշարժերը: Ինչպես ցույց են տվել իմունոֆլուորեսցենտային անալիզի արդյունքները (Կունսի անուղղակի ռեակցիա) 7 օրյա ՍՇ պայմաններում CA3 և CA1 ենթաշրջանների յուրատիպ լուսարձակում ինչպես նեյրոններում, այնպես էլ գլիալ բջիջներում չի դիտվել: Փորձարարական առնետների 45 օրյա ԱՇ պայմաններում հիպոկամպի այն նեյրոններում,



Ա - Հիպոկամպի CA3 ենթաշրջանը 7 օրյա սակավաշարժության պայմաններում: Բրգածն քիչների ցիտոպլազմայում սպեցիֆիկ լուսարձակման բացակայություն, օր.՝ 40 օկ.՝ 10.



Բ - Հիպոկամպի CA3 ենթաշրջանը 45 օրյա սակավաշարժության պայմաններում: Պահպանված կառուցվածքով բրգածն նեյրոնների ցիտոպլազմայում առկա է յուրահատուկ լուսարձակում: Կարիոպիկնոզի ենթարկված առանձին նեյրոնների ցիտոպլազմայում ինտենսիվ սպեցիֆիկ լուսարձակման առկայություն, օր.՝ 40 օկ.՝ 10

Նկար 4. Հիպոկամպի CA3 ենթաշրջանի բրգածն քիչների ապոպտոզ մակածող գործոնի առկայությունը: Իմունոֆլուորեսցենցիայի անուղղակի ռեակցիա

Աղյուսակ 1

Տարեց առնետների հիպոկամպում ցիտոքրոմ C-ի փոփոխությունները

Խումբ	Ստուգիչ	ԿՍ 7 օր	ԿՍ 15 օր	ԿՍ 45 օր
Ցիտոքրոմ C-ի բացարձակ արժեքներ	0,015±0,002	0,013±0,003*	0,012±0,004*	0,011±0,002**

Աղյուսակ 2

Ցիտոքրոմ C-ի հարաբերական փոփոխությունները ստուգիչ խմբի 100% ցուցանիշի համեմատ

Խումբ	ԿՍ 7 օր	ԿՍ 15 օր	ԿՍ 45 օր
Ցիտոքրոմ C-ի հարաբերական արժեքներ	-12,7±1,5*	-16,4±2,2*	-25,0±2,1**

Աղյուսակ 3

Ցիտոքրոմ C-ի փոփոխությունները ամբողջական ուղեղի (կիսագնդերի) հյուսվածքում

Խումբ	Ստուգիչ	7 օր	15 օր	45
Ցիտոքրոմ C	0,048±0,03	0,065±0,06***	0,059±0,005*	0,048±0,072***

Ծանոթություն. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p > 0,05$ ստուգիչ խմբի համեմատ

որոնցում մեր կողմից արձանագրվել էին կարիոպիկնոզի պրոցեսներ, իմունոֆլուորեսցենսային ռեակցիայով դիտվել է ինտենսիվ սպեցիֆիկ լուսարձակում, որը վկայում է CA3 ենթաշրջանում բրգածն նեյրոնների ապոպտոզը թողարկող գործոնի առկայության մասին:

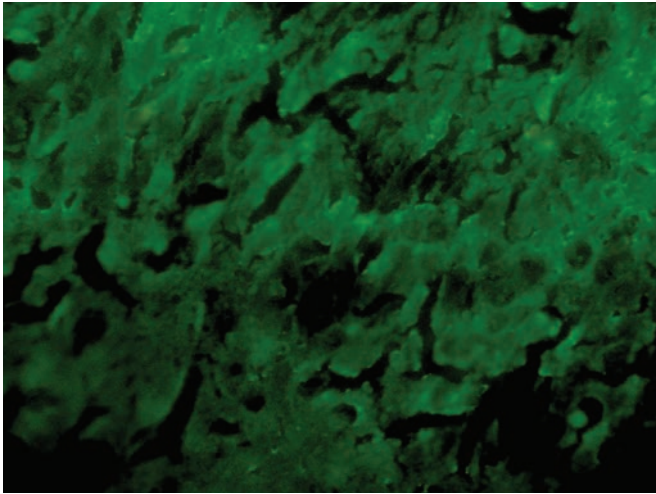
Ապոպտոզի զարգացման մեխանիզմում (ներքին ուղի) ցիտոքրոմ C-ի նշանակությունն աներկբա է: Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել ցիտոքրոմ C-ի հետևյալ ընթացքով տեղաշարժերը (աղյուսակ 1, 2, 3)

Հիպոկամպում ցիտոքրոմ C-ի հարաճուն նվազման մասին վկայող վերոբերյալ տվյալները խոսում են միտոքոնդրիալ դիսֆունկցիայի և ԱԵՖ-ի սինթեզի ինտենսիվության անկման մասին:

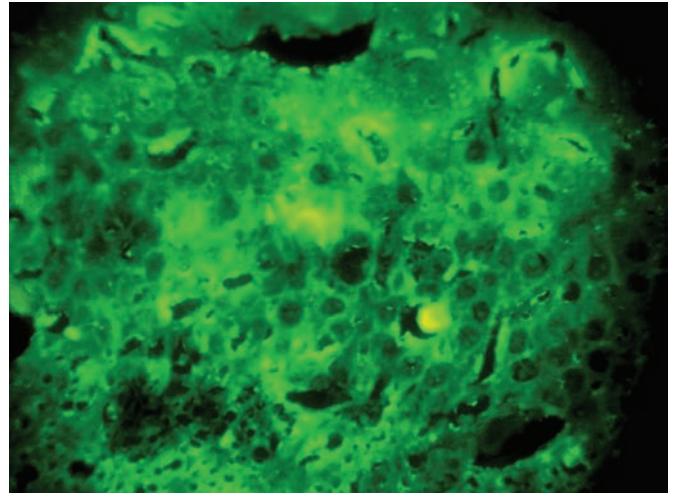
Գ. eNOS-ի որոշումը հիպոկամպի միկրոանոթներում

Նկատի ունենալով, որ մեր գիտափորձի պայմաններում (տարիքային գործոն և կրկնվող սակավաշարժություն) չի բացառվում ապոպտոզի ինդուցման տեղային նիտրիկ օքսիդ (NO) կախյալ մեխանիզմը, փորձարարական կենդանիների հիպոկամպի միկրոանոթների էնդոթելիոցիտներում որոշել ենք eNOS ֆերմենտի տեղաշարժերը: Նշյալ էնզիմի որոշումը կատարվել է իմունոֆլուորեսցենցիայի անուղղակի ռեակցիայով, eNOS-ի հանդեպ հակամարմինների կիրառմամբ (Sigma-Anti Nitric oxide syntase, endothelial)

Հետազոտության արդյունքները պարզորոշ ցույց են տալիս, որ ստուգիչ և առաջին փորձարարական խմ-



7 օրյա սակավաշարժության պայմաններում առնետների հիպոկամպի բրգաձև բջիջների և «stratum radiatum» գոտիներին հարող եզակի միկրոանոթների պատի սպեցիֆիկ օջախային չափավոր ֆյուրոբեստենցիա, օր.՝ 40 օկ.՝ 10



45 օրյա սակավաշարժության պայմաններում առնետների հիպոկամպի բրգաձև բջիջների և «stratum radiatum» գոտիներին հարող բազմաթիվ միկրոանոթների արտահայտված սպեցիֆիկ ֆյուրոբեստենցիա, օր.՝ 40 օկ.՝ 10

Նկար 5. Իմունոֆյուրոբեստենցիայի անուղղակի ռեակցիա

բի առնետների հիպոկամպի եզակի անոթներում են հայտնվել օջախային չափավոր և/կամ թույլ յուրատիպ ֆյուրոբեստենցիա: Մինչդեռ 45 օրյա ՍՇ պայմաններում հիպոկամպում զգալիորեն աճել է միկրոանոթների բանակը, որոնց պատում դիտվել է օջախային և/կամ անոթի ամբողջ շրջագծով արտահայտված ֆյուրոբեստենցիա, որը in situ NO ուժգնացած սինթեզի վկայություն է: Այս տեղաշարժը մի կողմից կարող է համարվել հարմարվողական՝ հաշվի առնելով ազոտի օբսիդի հալազրեգանտային և անոթալայնիչ ազդեցությունը:

Դա հատկապես կարևոր դեր կարող է խաղալ, քանի որ առնետների գլխուղեղում ՍՇ պայմաններում զարգանում են միկրոցիրկուլացիայի խանգարումներ միկրոթրոմբոզի տարրերով [1, 5]: Սակայն էնդոթելիալ ծագման NO-ի ավելցուկը կարող է նաև խորացնել օբսիդատիվ և նիտրոզային սթրեսը գլխուղեղի նեյրոններում:

Ամփոփում

Այսպիսով, մեր գիտափորձի արդյունքները և նրանց համադրումը գրականության տվյալների հետ հաստատում են սակավաշարժության ազդեցության փուլայնության ու ժամկետակախյալության իրողությունը [2, 7, 12, 16]: Ընդ որում սակավաշարժության վաղ (7-15) շրջանը գնահատվում է որպես սթրեսային, իսկ ուշ ժամկետները (30, 45, 70 օր)՝ ՍՇ համախտանիշի ձևավորման կամ ալլոստազի փուլ [6]:

Համեմատելով կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքները՝ կարելի է եզրահանգել, որ կրկնվող սակավաշարժության վաղ շրջանում (7 օրյա ՍՇ) չեն գործում ապոպտոզի հրահրման ներքին միտոքոնդրիալ ուղիների մեխանիզմները, սակայն ուշ շրջաններում (45 օրյա ՍՇ) այն իրագործվում է ինչպես ներքին, այնպես էլ արտաքին մակածող մեխանիզմների խթանման ճանապարհով: Այս դեպքում որոշակի դերակատարում ունի միտոքոնդրիալ ապոպտոզ մակածող գործոնի ակտիվացումը, հնարավոր է նաև՝ NO-ի բարձր քանակները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Գրիգորյան Ա.Ս. Առնետների ուղեղիկակախյալ վարքային ռեակցիաները, ուղեղիկում լիպիդային գերօքսիդացման ակտիվությունը և բջջակառուցվածքային տեղաշարժերը սակավաշարժության պայմաններում, թեկնածուականատենախոսություն, Երևան, 2009
2. Նավասարդյան Գ., Երիցյան Ն., Գրիգորյան Ա., Սաֆարյան Կ. Հիպոկամպ- և ուղեղիկակախյալ գործընթացների մասնաբաժինը սակավաշարժության համախտանիշի ձևավորման մեջ, ԵրԴԲ՝ գիտաժողովի նյութեր, Երևան, 2007, էջ 14-17
3. Սաֆարյան Կ. Տարեց առնետների հիպոկամպ-կախյալ իմացական որոշ ցուցանիշների տեղաշարժերը սակավաշարժության պայմաններում, Հայաստանի բժշկագիտություն, 2009, XLIX, N1, էջ 87-94
4. Ավետիսյան Ս.Ա. Основные детерминанты развивающихся изменений в условиях сочетанного воздействия хронической гипокинезии и белковой нагрузки. // Дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. Ереван, 1999. – 107 с.
5. Аюбян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М. Медицина, 1999.
6. Григорян А., Навасардян Г., Симонян М., “Перекисное окисление липидов в мозжечке крыс при экспериментальной гипокинезии”, Медицинская Наука Армении, т. XLVI, N1, 2006, стр. 31-35.
7. Ерицян Н. Морфофункциональная взаимосвязь кожи и гипокампа при гипокинезии”, канд. мед. наук, Ереван, 2005
8. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия, М. Медицина, 1980
9. Манукян А.А. “Гипокинетический стресс и система ГАМК”, автореферат док. дис., Ереван, 2004
10. Навасардян Г., Ерицян Н. Влияние гипокинезии на условно-рефлекторную

деятельность крыс", Вестник МАНЭБ ISSN 1605-4369. 2003, Т. 8, N 7. С. 167-171

11. Симонян Г.М., Бабаян М.А. и др. Активация супероксид продуцирующего липопотеина ионами Fa^{3+} и Cu^{2+} in vitro и in vivo. Биол. журнал Армении, 1999, 52(1), стр. 18-21
12. Akopian V.P., Balian L.S., Avetisyan N.A. The effect of hypokinesia on depression and on the central GABA-A receptor complexes in the rat brain// Eksp. Klin. Farmakology, 2006, 69(2) p.10-13
13. Eldadah BA, Yakovlev AG, Faden AI. A new approach for the electrophoretic detection of apoptosis.// Nucleic Acids Res. – 1996. Vol. 24. – P. 4092-4093.
14. Langlet C., Canu M.-H., Falempin M. Short-term reorganization of the rat somatosensory cortex following hypodynamia-hypokinesia. // Neuroscience

Letters. – 1992. - Vol. 66. – P. 145-148.

15. Navasardyan G, Yeritsyan N, Safaryan K. Spontaneous firing activity of hippocampus neurons in lasting hypokinesia// Behavioural Pharmacology, 2004, Vol. 15, Issue 56. p.29.
16. Shtemberg A.S. Combined effect of hypokinesia of various duration and gamma radiation on central nervous system activity in rats // Aviakosm Ekolog. Meg. 1997, 31,5, 70-5
17. Tsiamis C., Kakuris K., et al. Potassium loss with tissue potassium deficiency in rats during hypokinesia //Archives of Medical Research 2008, 39, 292-298
18. Wilson I.A., Konen S., Gureviciene I. et al, Cognitive Aging and the Hippocampus How old rats represent New Environments // The Journal of Neuroscience, 2004, 24(15)3870-78

SUMMARY

APOPTOSIS RELATED CHANGES IN HIPPOCAMPUS OF AGED RATS EXPOSED TO EXPERIMENTAL HYPOKINESIA

Navasardyan G.A., Zilfyan A.V., Safaryan K.S., Grigoryan A.S., Avagyan S.A.
YSMU, Department of Pathophysiology and Scientific Research Center

The study of universal hazardous factors such as limitation of motor activity (hypokinesia, HK), aging, etc. is essential for development of scientifically substantiated organization of healthy lifestyle. The aim of this study was to investigate the influence of hypokinesia on the rate of apoptosis, endothelial nitric oxide synthesis and cytochrome C in the hippocampus of aged rats.

Experimental HK was achieved by placing aged rats (18-20 months old) in narrow individual cages for 7, 15, and 45 days with 22 hour exposure to HK each day. In various terms of hypokinesia the rate of apoptosis was assessed via electrophoretic method, since apoptosis is characterized by internucleosomal cleavage of genomic DNA, which exhibits a distinctive ladder upon electrophoresis.

It was revealed that apoptosis related changes in the hippocampus are mostly evident on the 45th day of hypokinesia when

characteristic ladder of DNA is observed. Similarly, data of immunofluorescence analysis show intensive specific fluorescence of hippocampal cells of CA3 and CA1 regions for apoptosis inducing factor (AIF) on the 45th day but not on the 7th and 15th days. At the same time increased activity of eNOS in hippocampal endothelial cells was observed in the 45-day hypokinesia group. The role of eNOS-derived NO in apoptosis in the nervous system is not clear yet: its increased production may be protective in terms of beneficial effect on local blood flow, but also may have a harmful effect due to potentiation of oxidation and nitrosative stress, eventually contributing to apoptosis.

We consider the acute phase of hypokinesia (7-15 days) as a stress related condition, while 45-day hypokinesia is considered as an allostatic condition reached. In this new state apoptotic removal of injured neurons seems to play an important role.

РЕЗЮМЕ

АПОПТОТИЧЕСКИЕ СДВИГИ В ГИППОКАМПЕ ПОЖИЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

Навасардян Г.А., Зильфян А.В., Сафарян К.С., Григорян А.С., Авагян С.А.
ЕГМУ, кафедра патофизиологии и научно-исследовательский центр

Изучение универсальных факторов риска, таких как ограничение двигательной активности (гипокинезия) является необходимым для научно обоснованной организации здорового образа жизни. Целью данного исследования являлось изучение влияния гипокинезии на систему апоптоза, эндотелиальную NO-синтазу (eNOS) и цитохром С в гиппокампе пожилых крыс.

Гипокинезия (ГК) моделировалась помещением пожилых крыс (18-20 месячных) в специальные узкие клетки-пеналы на 22 часа в сутки на 7, 15 и 45 дней. Апоптотические сдвиги оценивались электрофоретическим методом.

Было обнаружено, что наиболее выраженные апоптотические сдвиги развиваются на 45-ые сутки ГК, что проявлялось характерной "лестницей" ДНК при электрофорезе. Данные иммунофлуоресценции также указывают на усиление специфического свечения клеток, меченых на апоптоз индуцирующий фактор (AIF) в регионах CA3 и CA1 гиппокам-

па на 45-ые сутки. На 7-ые и 15-ые сутки эти изменения отсутствовали. Более того, только в группе 45-дневной ГК было обнаружено увеличение активности eNOS в гиппокампе. Роль оксида азота (образованного в результате активации eNOS) проявляется не полностью: с одной стороны, его повышенная продукция может иметь защитно-приспособительное значение путем улучшения локального кровотока, однако, в то же время, избыточная генерация NO может иметь повреждающие последствия, способствуя оксидативному и нитрозативному стрессу, что может приводить к патологическому ускорению апоптоза.

Полученные данные позволяют рассматривать начальные сроки ГК (7 - 15 суток) как острый стресс, а процессы, развивающиеся с 45-го дня – как состояние аллостаза. При этом апоптотическое удаление поврежденных нейронов играет важную роль.

ВЛИЯНИЕ ДВУОКИСИ УГЛЕРОДА НА УРОВЕНЬ И АКТИВНОСТЬ ИЗОФОРМ NADPH-ОКСИДАЗЫ IN VITRO И EX VIVO

Мелконян Л.Г.¹, Алексанян А.С.¹, Симонян Р.М.², Симонян Г.М.², Бабалян М.А.², Секоян Э.С.³, Симонян М.А.²

¹ Гюмрийский государственный педагогический институт им. М. Налбандяна;

² Институт биохимии им Г.Х. Бунятыана;

³ НИИ курортологии и физической медицины МЗ РА, Ереван

Ключевые слова: двуокись углерода, NADPH-оксидаза, активность

В организме млекопитающих плазматическим мембранам эритроцитов принадлежит важная роль в транспорте O_2 , CO_2 и NO гемовой группой гемоглобина (Hb) [1]. Согласно современным представлениям, при изменениях окислительно-восстановительных свойств Hb оксидоредуктазами плазматических мембран Hb может продуцировать O_2^- , вызывая оксидативное повреждение эритроцитов [2]. Установлено, что связывание O_2 и CO_2 с Hb в эритроцитах носит нелинейный характер, при этом CO_2 обратимо связывается с концевыми NH_2 – группами α и β -субъединицами Hb с образованием карбамино-групп ($-NH_2 - COO^-$) [3]. Высоким сродством к CO_2 обладает и дезокси-форма Hb, в результате чего, отдача кислорода оксигемоглобином облегчается в тканях, богатых CO_2 [4]. Гемоглобин переносит значительную часть CO_2 к легким, где его оксигенация облегчается за счет отщепления CO_2 от карбамино-групп. С другой стороны, установлено, что CO_2 (37,5-146 мм рт. ст.) на 70% подавляет супероксид-продуцирующую активность лейкоцитов крови больных с бронхиальной астмой, что рассматривается в качестве положительного эффекта [5]. В указанном плане существенно, что O_2^- -продуцирующая активность NADPH-оксидазы макрофагов и фагоцитов человека и мышей под влиянием CO_2 подавляется [6, 7]. В настоящее время молекулярно-биохимические механизмы подавления O_2^- -продуцирующей активности NADPH-оксидазы, ассоциированные с характерными изменениями ее оптико-спектральных свойств и активности изоформ NADPH-оксидазы (важного фермента иммунной системы [8, 9]) in vitro и ex vivo еще не изучены, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Выделение и очистка изоформ NADPH-оксидазы (цитохрома b_{558}) из мембран клеток селезенки крыс.

NADPH-оксидазу (цит b_{558} кислой природы) из вод-

ной смеси мембран клеток селезенки (МКС) выделяли и очищали лицензированным способом без использования для солюбилизации указанных гемопротеинов детергента (использовали 30 г ткани селезенки). После промывания селезенки физиологическим раствором и взвешивания, гомогенизацию проводили в 0,25М растворе сахарозы (1г ткани в 10 мл сахарозы) стеклянным гомогенизатором с тефлоновым пестиком в течение 1 мин. при 4°C. Клеточные мембраны осаждали дифференциальным центрифугированием. Осадок мембран промывали водой (1:50 об/об) и повторно центрифугировали (10000 об/мин., 10 мин.). Очищенные от следов сахарозы и других сопутствующих водорастворимых солей МКС смешивали с водой (1:5 об/об) и повторно гомогенизировали в аналогичном режиме. После солюбилизации фракции изоформы NADPH-оксидазы из очищенных МКС, удаления нерастворимых осадков центрифугированием и диализа надосадочного раствора против воды, фракцию изоформ NADPH-оксидазы из МКС подвергали ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой КМ-52 (для удаления следов гемоглобина или других сопутствующих белков основного характера). Не задерживающиеся на колонке с КМ-52 белковые фракции далее подвергали ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой ДЕ-52. После промывания колонки сначала водой, а затем - 0,01 М калий фосфатным буфером pH 7,4 (КФБ), изоформу NADPH-оксидазы кислой природы из колонки ДЕ-52 элюировали 0,2 М КФБ. После гель-фильтрации этой NADPH-оксидазы из МКС на колонке с сефадексом G 100, центральные фракции очищались до электрофоретически гомогенного состояния [10].

Выделение и очистка изоформы NADPH-оксидазы и эритроцитарных мембран (ЭМ).

Фракцию NADPH-оксидазы выделяли лицензированным способом [11] путем их солюбилизации из ЭМ (последние выделяли из 30 мл эритроцитов крови крыс), диализа против воды, центрифугирования и ионообменной хроматографии супернатанта на колонке с целлю-

лозой KM-52 и DE-52 и гель-фильтрации на колонке с сефадексом G100- получали электрофоретически гомогенный препарат NADPH-оксидазы кислой природы.

Выделение и очистка изоформы NADPH- оксидазы из сыворотки крови (экстрацеллюлярный цит b_{558}).

После инкубирования очищенной от следов эритроцитов и плазменных клеток сыворотки в течение 4 суток при 4°C ее подвергали диализу против воды. После центрифугирования диализата (6000 об/мин., 10 мин.) и удаления из липопротеина высокой плотности – супрола, повторным центрифугированием, фракцию экстрацеллюлярной NADPH-оксидазы выделяли ионообменной хроматографией надосадочного раствора на сефадексе DEAE A-50 и элюированием 0,04 М КФБ. Далее, после разбавления элюата водой (в 40 раз) и ионообменного хроматографирования на колонке с целлюлозой DE-52, фракцию экстрацеллюлярной NADPH-оксидазы элюировали 0,04 М КФБ. Путем гель-фильтрации фракции NADPH-оксидазы на колонке с сефадексом G100, центральная фракция имела электрофоретически гомогенное состояние [12].

Уровень NADPH-оксидазы (цит b_{558}) определяли путем измерения характерной для цит b_{558} оптической плотности при 530 нм (β -полоса поглощения). Удельное содержание NADPH-оксидазы из МКС, ЭМ или сыворотки крови определяли из расчета на 1 мл раствора NADPH-оксидазы полученного из 1 г селезенки, 1 мл сыворотки и 1 мл эритроцитов.

Определение NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности изоформ NADPH-оксидаз (изоформ цит b_{558}).

NADPH-зависимую O_2^- - продуцирующую активность изоформ NADPH-оксидазы определяли нитротетразолиевым синим (НТС) методом, путем вычисления процента образующегося формазана при 560 нм в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу NADPH-зависимой O_2^- - продуцирующей активности цит b_{558} принимали количество белка (плотность оптического поглощения β -полосы цит b_{558} при 530 нм), которое стимулирует образование формазана на 50%. Удельная NADPH- зависимая активность была определена в расчете на 1 мл эритроцитов, 1 мл сыворотки или 1 г селезенки [12].

Определение ферриHb-восстанавливающей активности NADPH-оксидазы (изоформы цит b_{558}).

ФерриHb-восстанавливающую активность изо-

формы NADPH-оксидазы определяли, используя свежеполученный ферриHb цитоплазмы эритроцитов крыс с величиной плотности оптического поглощения (α -полоса поглощения) при $A_{565}=0,8$. Непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра, к 3 мл раствора ферриHb добавляли 0,2 мл цит b_{558} с $A_{530}=0,3$. После перемешивания реакционной смеси ее инкубировали в аэробных условиях в течение 15-16 ч при 30°C. Далее, после повторного перемешивания реакционной смеси определяли кинетику восстановления ферриHb до ферроHb, путем измерения снижения плотности α -полосы поглощения ферри Hb при 565 нм (это прямо пропорционально количеству образующегося ферроHb при A_{555}). За единицу ферриHb-восстанавливающей активности NADPH-оксидазы принимали количество белка, вызывающего снижение плотности максимального оптического поглощения α -полосы ферриHb величиной до 0,05 оптической единицы в течение часа при 20°C. Удельная ферриHb-восстанавливающая активность изоформы NADPH- оксидазы была определена в расчете на 1 мл эритроцитов, 1 мл сыворотки и 1 г селезенки [13].

Условия воздействия CO_2 на изоформы NADPH- оксидазы *in vitro* и *ex vivo*.

Растворы (по 10 мл) изоформ NADPH оксидазы (последние были растворены в 0,4 М калий фосфатном буфере, pH 7,4 - КФБ) продували углекислым газом (20 мм рт. ст.) в течение 10, 20, 30, 40, 50 и 60 мин., при 20°C *in vitro*. В эти же сроки осуществляли центрифугирование проб (при 12000 об/мин., 10 мин.) и определяли плотность максимального оптического поглощения изучаемых гемопротеинов при 530 нм (β -полоса поглощения) в надосадочном растворе (контрольные пробы белков оставили при 20°C, без продувания CO_2). В опытах *ex vivo* ЭМ и МКС получены из эритроцитов (по 10 мл) или из селезенки крыс (по 5 г) были смешаны с 0,4 М КФБ (по 10 мл); продувание этих смесей углекислым газом осуществляли в аналогичных условиях.

Оптические спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре "Specord UV/VI" (Германия), с длиной оптического пути 1 см. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности " p ".

Результаты и обсуждение

Установлено, что в условиях *in vitro*, при непосредственном воздействии CO_2 на электрофоретически

гомогенные изоформы NADPH-оксидазы из МКС и ЭМ, наблюдается снижение плотности максимального оптического поглощения в видимой и ультрафиолетовой (УФ) областях спектра указанных ферментов (рис. 1).

После растворения NADPH-оксидаз (из МКС и ЭМ) в 0,4 М КФБ, при pH 7,4 с большой буферной емкостью, последующее продувание CO_2 вследствие образования H_2CO_3 приводило к снижению pH белкового раствора до 7,2, с необратимой потерей растворимости исследуемых ферментов (необратимая агрегация). Существенно, что в контрольных опытах при понижении pH растворов NADPH-оксидаз до pH 6,7 с помощью 0,1 М HCl, потеря растворимости или агрегация этих ферментов не наблюдалась.

Выявлено, что после воздействия CO_2 и дальнейшего центрифугирования (12000 об/мин., 10 мин.) растворов NADPH-оксидаз, осадки ферментов теряют растворимость в КФБ. В надосадочном растворе плотность максимального оптического поглощения при 530 нм (β -полосы поглощения) снижалась неадекватным образом у NADPH-оксидазы из МКС и ЭМ (при 20°C). В зависимости от продолжительности продувания CO_2 , наблюдалось нелинейное снижение плотности поглощения при 530 нм NADPH-оксидаз из МКС и ЭМ (рис. 2).

Следует особо отметить, что в аналогичных условиях CO_2 практически не влияет на экстрацеллюлярную NADPH-оксидазу из сыворотки крови крыс, не вызывая агрегацию или снижение плотности поглощения при 530 нм (рис.1,2). Установлено, что CO_2 вызывает неадекватное снижение плотности максимального оптического поглощения при 530 нм и 280 нм (поглощение белковой части) изученных NADPH-оксидаз, при этом, плотность максимального оптического поглощения при 530 нм снижалась больше у NADPH-оксидазы из МКС-на 24%, чем из ЭМ-на 7,5% (табл. 1).

Можно допустить, что CO_2 нарушает и микроструктуру хромофорной группы этих ферментов, снижая и плотность поглощения Core (при 412 нм). Одновременно, несколько повышается и отношение A_{280}/A_{530} (оптический спектральный индекс) опытных проб (ОП) по сравнению с контрольными пробами (К), между тем в случае экстрацеллюлярной NADPH-оксидазы указанные явления отсутствуют (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют, что NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая и ферриHb-восстанавливающая активности изучаемых NADPH-оксидаз в надосадочных растворах опытных проб практически не изменяются (табл.2).

Аналогичная картина наблюдалась и в опытах ex

vivo, когда после продувания МКС, ЭМ и сыворотки крови крыс CO_2 , в результате агрегации в гетерогенной фазе (в МКС и ЭМ) NADPH-оксидаз степень солюбилизации указанных ферментов и, соответственно, их выход снижались, что не отмечалось в отношении экстрацеллюлярной NADPH-оксидазы из сыворотки крови. Одновременно выявлено, что O_2^- -продуцирующая и ферри Hb-восстанавливающая активность солюбилизированных NADPH-оксидаз из МКС и ЭМ после продувания CO_2 практически не снижалась (табл.3).

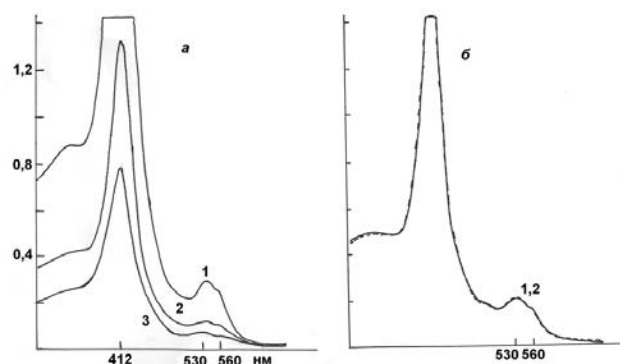


Рис. 1. Оптические спектры поглощения изоформ NADPH-оксидазы: из МКС или из ЭМ (а-1), из ЭМ, после часового продувания раствора белка углекислым газом (а-2) и после продувания углекислым газом раствора NADPH-оксидазы из МКС (а-3) в этом же режиме. NADPH-оксидаза из сыворотки крови крыс до (б-1) и после продувания раствора белка (пунктирная линия) углекислым газом (б-2).

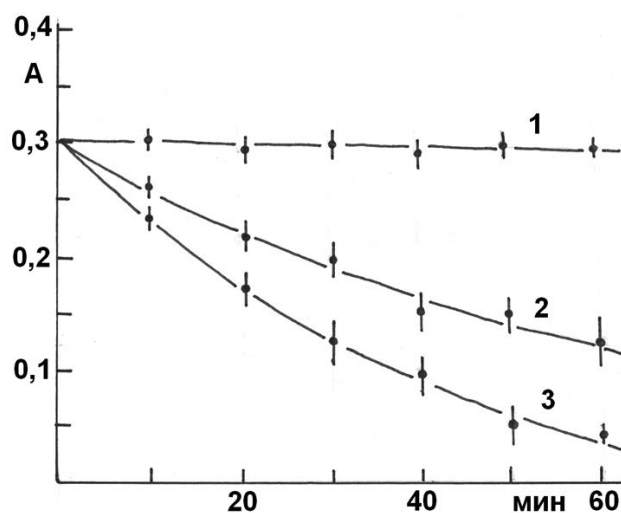


Рис. 2. Кинетические кривые изменения плотности максимального оптического поглощения изоформ NADPH-оксидазы (при 530 нм) из сыворотки крови (1), ЭМ (2) и МКС (3) после часового продувания CO_2 при 20°C.

Допускается, что необратимая агрегация двуокисью углерода изоформ NADPH-оксидаз из МКС и ЭМ в условиях in vitro и ex vivo является результатом не-

Таблица 1.

Уровень (плотность максимального оптического поглощения при 530 нм) изоформ NADPH-оксидазы у контрольных проб (К) и после их продувания углекислым газом (ОП) *in vitro* ($p<0,03$; $n = 6$)

NADPH-оксидазы из:	A_{280}	A_{530}	A_{280}/A_{530}
МКС (К)	0,74±0,03	0,08±0,007	9,25±0,14
МКС (ОП)	0,64±0,03	0,05±0,004	12,8±1,4
ЭМ (К)	0,93±0,04 ($p<0,02$)	0,14±0,02 ($p<0,02$)	6,64±0,05 ($p<0,02$)
ЭМ (ОП)	0,80±0,01	0,11±0,02	7,27±0,04
СТК (К)	1,10±0,03	0,07±0,004	15,7±1,6
СТК (ОП)	1,10±0,06	0,07±0,005	15,7±2,1

Таблица 2.

NADPH-зависимая O_2^- - продуцирующая и ферриHb-восстанавливающая активность изоформ NADPH-оксидазы до (К) и после воздействия углекислым газом (ОП) *in vitro* ($p<0,05$; $n = 6$)

NADPH-оксидаза из:	NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая активность	ФерриHb-восстанавливающая активность
МКС (К)	14,1±0,06	8,6±0,5
МКС (ОП)	13,2±0,8 ($p<0,02$)	8,5±0,02 ($p<0,02$)
ЭМ (К)	12,9±1,0	10,1±0,7
ЭМ (ОП)	12,8±0,5	10,1±0,06
СТК (К)	25,1±1,4 ($p<0,01$)	14,0±1,3 ($p<0,01$)
СТК (ОП)	24,8±1,4	14,2±1,1

Таблица 3.

Уровень (A_{530}). NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая и ферриHb-восстанавливающая активность изоформ NADPH-оксидазы из МКС, ЭМ и СТК до (К) и после продувания смесей МКС, ЭМ и СТК углекислым газом (ОП) *ex vivo* ($p<0,03$)

NADPH-оксидазы из:	A_{530}	NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая активность	ФерриHb-восстанавливающая активность
МКС (К)	0,7±0,02	14,1±1,5	8,6±0,05
МКС (ОП)	0,25±0,04	13,7±1,4	8,5±0,05
ЭМ (К)	1,40±0,4 ($p<0,01$)	12,9±1,1 ($p<0,01$)	10,7±0,2 ($p<0,01$)
ЭМ (ОП)	0,82±0,1	12,8±1,5	10,0±1,0
СТК (К)	0,15±0,02 ($p<0,02$)	25,1±2,2 ($p<0,02$)	14,6±1,2 ($p<0,02$)
СТК(ОП)	0,14±0,05	24,8±3,1	14,1±2,0

обратимого связывания CO_2 с концевыми NH_2 -группами указанных ферментов, между тем как с концевыми группами субъединиц Hb экстрацеллюлярной NADPH-оксидазы, видимо, связывание CO_2 носит обратимый характер. Толерантность изученных ферментов к CO_2

распределяется в следующей градации: экстрацеллюлярная NADPH-оксидаза (сыворотки крови) > NADPH-оксидаза мембран эритроцитов > NADPH-оксидаза мембран клеток селезенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Rosa M.C., Carelli Alinovi C., Galtieri A., Scatena R., Giardina B. The plasma membrane of erythrocytes plays a fundamental role in the transport of oxygen, carbon dioxide and nitric oxide and in the maintenance of the reduced state of the heme iron. //Gene, 2007, 398(102): 162-167.

2. Matteicci E., Giempietro O. Electron pathways through erythrocyte plasma membrane in human physiology and pathology: potential redox biomarker? // Biomark.Insight., 2007, 2: 321-329.

3. Bauer C., Baumann R., Engels U., Pacyna B. The carbon dioxide affinity of vari-

ous human hemoglobins. //J.Biol Chem., 1975, 250(6): 2173-2176.

4. Dash R.K., Bassingthwaighte J.B. Simultaneous blood-tiddue exchange of oxygen, carbon dioxide, bicarbonate, and hydrogen ion. //Ann. Biomed. Engl., 2006, 34(7): 1129-1148.

5. Kogan A.Kh., Bolevich S., Daniliak I.G. Comparative study of the effect of carbon dioxide on the generation of active forms of oxygen by leukocytes in health and in bronchial asthma. //Patol. Fiziol. Eksp.Ter., 1995, 3: 34-40.

6. Kogan A.Kh., Grachev S.V., Eliseeva S.V., Bolevich S. Carbon dioxide – a univer-

ԲԺԾԿՈՒԹՅՈՒՆ, ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ | ԾԳՈՏՈՒՄ 2011

sal inhibition of the generation of active oxygen forms by cells (deciphering one enigma of evolution). //Izv. Akad. Nauk. Ser.Biol., 1997, 2: 204-217.

7. Kogan A.Kh., Grachev S.V., Eliseeva S.V., Bolevich S. Ability of carbon dioxide to inhibit generation of superoxide anion radical in cells and its biomedical role. //Vopr. Med. Khim., 1996, 42(3), 193-202.
8. Briggs R.T., Drath D.B., Karnovski M.L., Karnovski M.J. Localization of NADH oxidase on the surface of human polymorphonuclear leukocytes by a new cytochemical method. //J.Cell Biol., 1975, 67(3):566-586.
9. Vignais P.V. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. //Cell Mol. Life Sci., 2002, 59(9): 1428-1459.
10. Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А. Способ получения цитохрома b558 из клеточных компонентов. Лицензия изобрет. Армпатента, N 2233 А., Ереван, 2008.
11. Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А. Способ получения цитохрома b558 из эритроцитарных мембран. Лицензия изобрет. Армпатента, N 908., Ереван, 2001.
12. Симонян М.А., Симонян Г.М., Симонян Р.М. Способ получения металлопротеинов крови. Лицензия изобрет. Армпатента, N 341., Ереван, 1997.
13. Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A. The reduction of hemoglobin by erythrocyte membranes cytochrome b558III at various pathological states in vitro. //Electronic J. Natural Sci. NAS RA, 2006, 2(7): 3-6.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԱՇԽԱՇՆԻ ԴԻՕՔՍԻԴԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ NADPH ՕՔՍԻԴԱԶՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԻ ԵՎ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ IN VITRO ԵՎ EX VIVO

Մելքոնյան Լ.Հ.¹, Ալեքսանյան Ա.Ս.², Սիմոնյան Ռ.Մ.², Սիմոնյան Գ.Մ.², Բաբայան Մ.Ա.², Սեկոյան Է.Ս.³, Սիմոնյան Մ.Ա.²

¹ Մ. Նալբանդյանի անվան Գյումրու պետական մանկավարժական ինստիտուտ

² Հ. Բունիատյանի անվան կենսաքիմիայի ինստիտուտ

³ ՀՀ ԱՆ կուրորտաբանության և ֆիզիկական բժշկության գիտահետազոտական ինստիտուտ

NADPH օքսիդազների՝ ստացված փայծաղի բջջաթաղանթներից (ՓԲԹ), էրիթրոցիտների թաղանթներից (ԷԹ) և արյան շիճուկից (արտաբջջային NADPH օքսիդազ)՝ ածխաթթու գազով դրանց մակարդակի և ակտիվությունների ընկճման մոլեկուլային-կենսաքիմիական մեխանիզմների որոշման համար այդ էլեկտրաֆորետիկորեն համասեռ սպիտակուցների լուծույթները in vitro, ինչպես նաև ՓԲԹ և ԷՍ (10-ական մլ 0,4 մոլ ԿՖԲ-ով) ex vivo փչվում են CO₂-ով (20 մմ Hg): ՓԲԹ-երից և ԷԹ-երից ստացված NADPH օքսիդազների անդարձելի ագրեգացման մեխանիզմները CO₂ -ով in vitro և ex vivo ավելի շուտ

առնչված են CO₂ ի անդարձելի կապման հետ այդ ֆերմենտների եզրային NH₂ խմբերի հետ (այդ երևույթը չի դիտվում արտաբջջային NADPH օքսիդազի դեպքում), ի տարբերություն հեմոգլոբինի ենթամիավորների, որոնց հետ CO₂-ը կապվում է եզրային NH₂ խմբերի հետ դարձելիորեն: Այդ NADPH-երի ագրեգացման արագությունը աճում է CO₂-ով փչման տևողության մեծացմանը զուգընթաց: Այս առումով CO₂-ի հանդեպ ունեցած դիմադրողականությունը մեծ է շիճուկից ստացված, հետո ԷԹ-ից, ապա ՓԲԹ-երից ստացված NADPH օքսիդազների մոտ:

SUMMARY

THE INFLUENCE OF CARBON DIOXIDE ON THE LEVEL AND ACTIVITY OF THE ISOFORMS OF NADPH-OXIDASES IN VITRO AND EX VIVO

Melconyan L.H.¹, Alexanyan A.S.², Simonyan R.M.², Simonyan G.M.², Babayan M.A.², Sekoyan E.S.³, Simonyan M.A.²

¹ Gyumri State Pedagogical Institute after M. Nalbandyan

² Institute of Biochemistry after G.H.Buniatyan

³ Scientific Research Institute of Balneotherapy and physical medicine of the RA MOH

For determination of the molecular-biochemical mechanisms of suppression of O₂⁻-producing and ferriHb-reducing activities, associated with the decrease of optical absorbance density (at 530 nm) of the NADPH oxidase from spleen cells membranes (SCM), erythrocytes membranes (EM), and from blood serum (extracellular NADPH oxidase), a blowing by CO₂ (20 mm Hg) of the solutions (in 10 ml) of these electrophoretically homogenous hemoproteins in the 0.4 M KPB in vitro or of the mixture of SCM or EM in this buffer ex vivo, during 1 h at 20°C is carried out. It is possible, that the mechanisms of the irreversible aggregation of the isoforms of NADPH oxidase from SCM or EM are associated

with the binding of CO₂ to the terminal NH₂ groups of these hemoproteins (this effect is absent in the case of the extracellular NADPH oxidase), unlike from the subunits of Hb, which are reversible connected to the CO₂ by binding to the terminal NH₂ groups. The rate of the aggregation of NADPH oxidase increases during the elevation of the continuance of the blowing by CO₂. In these conditions the tolerance against CO₂ is higher for the NADPH oxidase of blood serum than for NADPH oxidase of EM, and, at last, for the NADPH oxidase of SCM in vitro and ex vivo. The CO₂ also slightly changes the microstructure of the chromophore group of the observed NADPH oxidases.

УДК: 615.252.349

ВЛИЯНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО МОДУЛЯТОРА НА УРОВЕНЬ И АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ У КРЫС ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ

Агаджанова Е.М.¹, Симонян М.А.²¹ ЕГМУ, кафедра эндокринологии² Институт Биохимии им Г.Х. Бунятыана, НАН РА

Ключевые слова: эмбриональный противоопухолевый модулятор, стрептозотозин, диабет, металлопротеины.

Механизм патологических изменений при стрептозотозинном диабете (СД) обусловлен различными факторами. Стрептозотозин (СТЦ), проникая в бета-клетки поджелудочной железы с глюкозой, вызывает алкилирование ДНК, повреждение которой индуцирует активацию процесса поли-ADP-рибозилирования с истощением клеточного НАД⁺ и ADP. Повышение дефосфорилирования АТФ под влиянием СТЦ приводит к формированию субстрата для ксантин-ксантинооксидазы и образованию O₂⁻, H₂O₂ и HO· и, как результат этого, денатурации бета-клеток, вызывая их апоптоз [1]. СТЦ подавляет окисление глюкозы [2], биосинтез и секрецию инсулина [3], является донором NO·, который также повреждает бета-клетки и ДНК [4]. При СД увеличение уровня активных форм кислорода (АФК) вследствие повышения уровня изоформ NADPH - оксидазы Nox4 и p22phox вызывает нефропатию и окислительный стресс клеток почек [5, 6], а также дисфункцию эндотелия легочных артерий [7]. Эти изменения происходят на фоне существенного снижения антиоксидантного статуса организма [8, 9]. Снижение активности Nox2 апоцинином (ингибитор NADPH-оксидазы) оказывает положительное влияние на приведенные показатели у мышей при СД с повышением уровня инсулина и снижением степени деструкции бета-клеток поджелудочной железы [10]. Препараты с антиоксидантной активностью (СОД миметические комплексы, D-пинитол из соевого масла, Pinica granatum flowers) также оказывают регулирующее действие при СД [11-13].

Приведенные экзогенные защитные факторы регулируют не только метаболизм активных форм кислорода (АФК), но и иммунную систему, функционирование которой тесно связано с этим метаболизмом [14].

С этой точки зрения эмбриональный противоопухолевый модулятор Мкртчяна (ЭПОМ) [15], реализующий свой эффект путем стимулирования иммунной системы организма [16, 17], оказывающий также и нейропротекторное действие [18], может быть эффективным и при СД.

Целью работы являлось определение уровня NADPH - зависимой O₂⁻-продуцирующей [19] и ферригемоглобин (ферри Hb) - восстанавливающей активности [20] прооксидантных металлопротеинов (изоформы NADPH - оксидазы из эритроцитарных мембран, сыворотки крови, из компонентов клеток органа иммунной системы - селезенки, а также супрола, цитохрома b₅ и цитохрома C) и активности ключевых антиоксидантных металлопротеинов (суммарная фракция Cu,Zn-СОД и Mn-СОД, каталаза) [21-23] при СД в условиях введения в лечебном режиме ЭПОМ.

Материал и методы

Опыты ставили на белых беспородных крысах массой 200-220 г, по 12 крыс в каждой группе. СД вызывали однократным *в/бр* введением СТЦ (Sigma) в дозе 55 мг/кг массы крыс (ОГ-1). Животным ОГ-2 через 7 дней после введения СТЦ однократно *п/к* вводили ЭПОМ (0,5мг/100г массы крысы) - лечебный режим. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом на 21 день опыта. Кровь стабилизировали 0,2%-ным оксалатом натрия. ЭПОМ был любезно предоставлен автором Л.Н. Мкртчяном.

Выделение фракций изоформ цитохрома b₅₅₈ из селезенки

Изоформы NADPH - оксидаз (или изоформы цит b₅₅₈ кислой природы) из водных смесей ядер, митохондрий и мембран клеток (МК) получали лицензированным способом без использования детергента для солиubilизации этих гемопротеинов [20-21]. После промывания селезенки (по 4 г) физраствором и взвешивания, их гомогенизировали в 0,25 М сахарозе (1г ткани в 10 мл сахарозы) в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком в течение 1 мин. при 4°С. Ядра, митохондрии и мембраны клеток осаждали дифференциальным центрифугированием, осадки промывали двукратно раствором сахарозы (1:20) с последующим центрифугированием. Далее осадки ядер, митохондрий и мембран клеток промывали водой (1:50) и повторно центрифуги-

ровали (10000 об/мин., 10 мин.). Очищенные от следов сахарозы и других сопутствующих водорастворимых солей осадки ядер, митохондрий и МК смешивали с водой (1:5) и окончательно гомогенизировали в аналогичном режиме.

После центрифугирования супернатантов суммарной фракции изоформ цит b_{558} из ядер, митохондрий и МК их подвергали ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой КМ-52 (для удаления следов гемоглобина или других сопутствующих белков основного характера). Не задерживающиеся на колонке с КМ-52 белковые фракции далее подвергали ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой ДЕ-52. После промывания этой колонки сначала водой, далее 0,01 М калий фосфатным буфером pH 7,4 (КФБ) изоформы цит b_{558} кислой природы из колонки ДЕ-52 элюировали 0,2М КФБ.

Выделение фракций изоформ цитохрома b_{558} из эритроцитарных мембран (ЭМ)

Фракцию NADPH - оксидазы (цитохромы b_{558} кислой природы) выделяли аналогичным способом [20], путем солиubilизации фракции цитохрома b_{558} кислой природы и ионообменной хроматографии на целлюлозах КМ-52 и ДЕ-52.

Выделение супрола и фракций изоформ NADPH - оксидазы (экстрацеллюлярного цит b_{558}) из сыворотки крови

После инкубирования очищенной от следов эритроцитов и плазменных клеток сыворотки в течение 4 суток при 4°C ее подвергали диализу против воды. После центрифугирования этого диализата (6000 об/мин., 10 мин.) супрол (супероксид-продуцирующий липопро-теин высокой плотности [22]) осаждали (активировали) 0,05 М FeCl_3 и отделяли центрифугированием. Осадок фракции активированного супрола растворяли 0,04 М КФБ. Фракцию экстрацеллюлярного цит b_{558} выделяли ионообменной хроматографией этого супернатанта на сефадексе ДЕАЕ А-50 и элюированием 0,04 М КФБ. После разбавления этого элюата водой (в 40 раз) и ионообменного хроматографирования на колонке с целлюлозой ДЕ-52, фракцию экстрацеллюлярного цит b_{558} элюировали 0,04 М КФБ.

Уровень цит b_{558} определяли путем измерения характерной для цит b_{558} оптической плотности при $\lambda = A_{530}$ (бета - полоса поглощения). Удельное содержание цит b_{558} (при $\lambda = A_{530}$) из ядер, митохондрий и МК селезенки или из ЭМ, или сыворотки крови определяли из расчета

на 1 мл раствора цит b_{558} , полученного из 1 г селезенки, 1 мл сыворотки и 1 мл эритроцитов.

Определение NADPH - зависимой O_2^- - продуцирующей активности изоформ цит b_{558}

NADPH- -зависимую O_2^- - продуцирующую активность изоформ цит b_{558} кислой природы определяли нитротетразолиевым синим (НТС) методом путем вычисления процента образующегося формазана при 560 нм в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу NADPH - зависимой O_2^- - продуцирующей активности цит b_{558} принимали количество белка, которое стимулирует образование формазана на 50%.

Определение ферри Hb - восстанавливающей активности изоформ цит b_{558}

Ферри Hb-восстанавливающую активность изоформ цит b_{558} определяли, используя свежеполученный ферри Hb цитоплазмы эритроцитов крыс с величиной плотности оптического поглощения (альфа-полоса поглощения) при $A_{565} = 0,8$. Непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра к 3 мл раствора ферри Hb добавляли 0,2 мл цит b_{558} с λ при $A_{530} = 0,3$. После перемешивания реакционной смеси ее инкубировали в аэробных условиях в течение 15-16 часов при 30°. Далее, после повторного перемешивания реакционной смеси определяли кинетику восстановления ферри Hb до ферро Hb путем измерения снижения плотности альфа полосы поглощения ферри Hb при 565 нм (это снижение прямо пропорционально образующемуся ферро Hb при A_{555}). За единицу ферри Hb-восстанавливающей активности цит b_{558} принимали количество белка, вызывающего снижение величины максимального оптического поглощения альфа-полосы ферри Hb до 0,05 в течение часа при 20°.

Выделение фракции цит b_5 , СОД и каталазы из цитозоля эритроцитов и определения СОД и каталазной активности

После промывания самоосажденных эритроцитов физраствором (1:100 об/об) от следов плазменных элементов и гемолиза водой (1:10 об/об) эритроцитарные мембраны (ЭМ) осаждали центрифугированием гемолизата при pH 5,6 (6000 об/мин., 15 мин.), надосадочный раствор подвергали диализу против воды и после центрифугирования супернатант подвергали ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой ДЕ-52. Суммарную фракцию Cu,Zn-СОД и каталазы

элюировали 0,04 М КФБ, а цит b_5 – 0,2 М КФБ. Количество цит b_5 определяли путем измерения плотности при $\lambda=A_{525}$ (бета -полоса поглощения).

СОД активность определяли НТС методом путем измерения оптического поглощения формазана (при 560 нм). За единицу СОД активности принимали количество белка, вызывающего 50%-ное снижение величины оптического поглощения. Удельную СОД активность определяли из расчета на 1 мл эритроцитов.

Каталазную активность определяли перманганометрическим титрованием раствора перекиси водорода в отсутствие или присутствии каталазы. За единицу каталазной активности принимали количество белка, вызывающее расщепление 0,1 М перекиси водорода в течение 1 мин. при 20°. Удельную активность каталазы рассчитывали на 1 мл эритроцитов.

Выделение суммарной фракции Cu,Zn-СОД и Мп-СОД, а также каталазы и цит с из цитозоля клеток селезенки

После отделения осадков ядер, митохондрий и мембран клеток селезенки надосадочный раствор подвергали диализу против воды. Диализат центрифугировали, подвергали ионообменной хроматографии вначале на колонке с целлюлозой КМ-52, из которой цит с элюировали 0,2 М КФБ. Фракции СОД и каталазы не задерживаются на этой колонке, но осаждаются на колонке с целлюлозой ДЕ-52, из которой суммарная фракция СОД и каталазы элюируется 0,04 М КФБ. СОД и каталазную активности определяли вышеописанным методом, удельную активность рассчитывали на 1 г селезенки.

Оптические спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре “Specord UV/VIS” (Германия) в кювете 1 см. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности p .

Результаты и обсуждение

На конечных этапах СД (на 21 день опыта) в ОГ-1 гибель животных составляла 75%, что свидетельствует о существенном нарушении эндокринной функции поджелудочной железы и интоксикации организма. Под влиянием ЭПОМ (ОГ-2) гибель животных снизилась до 46%, при этом наблюдалась существенная нормализация внешнего вида и поведения животных, снижение полиурии и полифагии. Приведенные изменения происходили на фоне характерных сдвигов уровня метал-

лопротеинов прооксидантной активности – МПА (изоформы кислой природы NADPH - оксидазы или цит b_{558} , локализованных в сыворотке крови, ЭМ, мембранах клеток селезенки (МКС), митохондриях клеток селезенки (МИКС), ядрах клеток селезенки (ЯКС), а также цит с, цит b_5 и супероксид-продуцирующий липопротеин сыворотки – супрол) и металлопротеинов антиоксидантной активности – МАА (Cu,Zn-СОД и каталаза из цитозоля эритроцитов, суммарная фракция Cu,Zn-СОД и Мп-СОД, а также фракция каталазы из цитозоля клеток селезенки) (табл. 1). При СД (ОГ-1) уровень NADPH - оксидазы (при $\lambda=A_{530}$ бета- полоса поглощения) (или цит b_{558}) существенно повышается (от 81,5 до 225%), в ЭМ, МКС, МИКС и, особенно, в ЯКС. Существенно повышается и уровень цит с (при $\lambda=A_{520}$) из клеток селезенки, что свидетельствует о снижении стабильности митохондрий при СД. Из МПА снижается только уровень цит b_5 из цитозоля эритроцитов.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что при СД происходит снижение стабильности ЭМ, МКС и МИКС и, особенно, ЯКС и усиление процесса отщепления (рилизинга) изоформ цит b_{558} из гетерогенной фазы (из мембран) в гомогенную фазу (в раствор). Этому способствует повышение перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран при СД [24-26]. Подтверждением этому служит существенное снижение процесса рилизинга цит b_{558} из ЭМ и повышение стабильности последних под влиянием препаратов, обладающих антиоксидантной активностью (Cu,Zn-СОД, каталаза, церулоплазмин, а также синтетический аналог богатого пролином полипептида – галармин из нейросекреторных гранул гипоталамуса) [27].

Увеличение уровня сывороточного (экстрацеллюлярного) цит b_{558} , возможно, связано со снижением стабильности эритроцитов, что имеет место при различных патологических состояниях, особенно при злокачественных новообразованиях [28-29]. Механизм повышения уровня цит с в митохондриях клеток селезенки при СД может быть также следствием усиления ПОЛ.

В ОГ-2, под влиянием введенного ЭПОМ заметно нормализуются все изученные показатели (табл. 1). Механизм такого эффекта ЭПОМ не связан с его антиоксидантным действием (ЭПОМ не обладает СОД-миметической или каталаза-миметической активностью *in vitro*). Более вероятно, что такой эффект ЭПОМ связан со стимулированием активности антиоксидантных систем *in vivo*.

Как показано в табл. 2, при СД резко повышается O_2 -продуцирующая активность фракции NADPH - окси-

Таблица 1.

Относительное изменение (%) уровня МПА при стрептозотоцин-индуцированном диабете под влиянием введенного в лечебном режиме ЭПОМ ($p < 0,05$, $n = 6$)

N. п/п	МПА	СД (ОГ-1)	СД + ЭРОМ (ОГ-2)
1.	Экстрацеллюлярный цит b_{558}	$\uparrow 91,6 \pm 7,1$ ($p < 0,03$)	$\uparrow 42,0 \pm 4,4$ ($p < 0,03$)
2.	Изоформ цит b_{558} из ЭМ	$\uparrow 116,6 \pm 14,1$	$\uparrow 41,6 \pm 3,8$
3.	Изоформ цит b_{558} из МКС	$\uparrow 81,5 \pm 7,0$	$\uparrow 46,7 \pm 4,5$
4.	Изоформ цит b_{558} из ЯКС	$\uparrow 225,0 \pm 31,3$	$\uparrow 42,5 \pm 3,9$
5.	Изоформ цит b_{558} из МИКС	$\uparrow 159,0 \pm 20,1$ ($p < 0,01$)	$\uparrow 75,8 \pm 7,1$ ($p < 0,01$)
6.	Цит b_5 из цитозоля эритроцитов	$\downarrow 40,0 \pm 3,3$	$\downarrow 40,0 \pm 3,2$
7.	Цит С из цитозоля клеток селезенки	$\uparrow 80,0 \pm 6,5$ ($p < 0,03$)	$\uparrow 10,0 \pm 1,1$ ($p < 0,03$)

Таблица 2.

Относительное изменение (%) NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности МПА при стрептозотоцин-индуцированном диабете под влиянием введенного в лечебном режиме ЭПОМ ($p < 0,05$, $n = 6$)

N.п/п	МПА	Сид (ОГ-1)	Сид+ ЭПОМ (ОГ-2)
1.	Экстрацеллюлярный цит b_{558}	$\uparrow 45,3 \pm 2,8$ ($p < 0,01$)	$\uparrow 24,9 \pm 3,0$
2.	Цит b_{558} из ЭМ	$\uparrow 110,0 \pm 20,1$	$\uparrow 38,4 \pm 4,4$
3.	Цит b_{558} из МКС	$\uparrow 238,7 \pm 49,3$	$\uparrow 86,2 \pm 7,1$
4.	Цит b_{558} из ЯКС	$\uparrow 78,6 \pm 6,1$	$\uparrow 34,4 \pm 5,1$
5.	Цит b_{558} из МИКС	$\uparrow 71,2 \pm 4,9$	$\uparrow 26,4 \pm 5,1$
6.	O_2^- -продуцирующая активность супрола	$\downarrow 162,0 \pm 16,7$ ($p < 0,03$)	$\downarrow 40, \pm 3,6$

Таблица 3.

Относительное изменение (%) ферриНб-восстанавливающей активности МПА при стрептозотоцин-индуцированном диабете под влиянием введенного в лечебном режиме ЭПОМ ($p < 0,05$, $n = 6$)

N.п/п	МПА	Сид (ОГ-1)	Сид + ЭПОМ (ОГ-2)
1.	Экстрацеллюлярный цит b_{558}	$\downarrow 42,1 \pm 2,2$	$\downarrow 26,1 \pm 2,9$
2.	Цит b_{558} из ЭМ	$\downarrow 60,0 \pm 6,1$	$\downarrow 33,7 \pm 4,0$
3.	Цит b_{558} из МКС	$\downarrow 31,9 \pm 3,0$	$\downarrow 21,3 \pm 2,0$
4.	Цит b_{558} из ЯКС	$\downarrow 29,3 \pm 4,6$	$\downarrow 19,8 \pm 2,2$
5.	Цит b_{558} из МИКС	$\downarrow 27,1 \pm 3,2$	$\downarrow 16,1 \pm 2,9$

Таблица 4.

Относительное изменение (%) супероксиддисмутазной и каталазной активности МАА при стрептозотоцин-индуцированном диабете под влиянием введенного в лечебном режиме ЭПОМ ($p < 0,05$, $n = 6$)

N.п/п	МАА	Сид (ОГ-1)	Сид +ЭПМ (ОГ-2)
1.	Фракция Cu,Zn-СОД из цитозоля эритроцитов	$\downarrow 74,2 \pm 8,1$	$\downarrow 36,5 \pm 6,9$
2.	Фракция Cu,Zn-СОД и Mn-СОД из цитозоля клеток селезенки	$\downarrow 68, \pm 5,9$ ($p < 0.01$)	$\downarrow 28,7 \pm 4,9$
3.	Фракция каталазы из цитозоля эритроцитов	$\downarrow 43,7 \pm 5,5$	$\downarrow 10,1 \pm 0,2$
4.	Фракция каталазы из цитозоля клеток селезенки	$\downarrow 42,1 \pm 6,1$	$\downarrow 4,9 \pm 0,2$

дазы, выделенной из МКС. Увеличение этой активности более выражено у NADPH - оксидазы из ЭМ, ЯКС, МИКС, а также из сыворотки крови. При СД существенно снижается O_2^- -продуцирующая активность супрола. Последняя может быть ассоциирована с усилением липидной пероксидации фосфолипидных остатков супрола, продуцируемых самим супролом O_2^- [30].

ЭПОМ оказывает положительный эффект, приближая O_2^- -продуцирующую активность изоформ цит b_{558} (или NADPH - оксидаз) кислой природы с различной клеточной локализацией к норме.

Ферри Hb-восстанавливающая активность этих NADPH - оксидаз существенно снижена при СД, особенно для NADPH - оксидазы из ЭМ и для экстрацеллюлярной NADPH - оксидазы (табл.3), что свидетельствует о значительном нарушении кислородного гомеостаза. В данном случае ЭПОМ практически не изменяет кислородный гомеостаз (только ферро Hb или окси Hb, но не ферри Hb или мет Hb, способен транспортировать молекулярный кислород к клеткам).

Что касается МАА, можно заметить, что при СД активность фракции Cu,Zn-СОД из цитозоля эритроцитов и клеток селезенки (суммарная фракция Cu,Zn-СОД и Mn-СОД) снижается практически в одинаковых диапазонах (табл. 4). Аналогичным образом снижается и каталазная активность в цитозоле эритроцитов и селезенки.

ЭПОМ в лечебном режиме оказывает регулирующее действие, увеличивая активность этих ключевых антиоксидантных ферментов. Такое действие ЭПОМ

может быть стимулировано его прооксидантным действием.

Уникальность действия ЭПОМ заключается в том, что этот препарат проявляет не только противоопухолевую активность, но и обладает гипогликемическим действием при СД путем регулирования уровня и активности ключевых металлопротеиноа анти- и прооксидантной активности – регуляторов метаболизма АФК.

Можно заключить, что при СД в организме происходит не только увеличение активности NADPH - оксидаз в клетках селезенки, но в ЭМ, МКС, МИКС и ЯКС на фоне снижения активности антирадикальной защитной системы, вызывая нарушение кислородного гомеостаза и создавая дисбаланс между МПА и МАА, нарушая метаболизм этих металлопротеинов с соответствующим оксидативным повреждением крови и селезенки за счет продукции АФК, в результате чего поражается поджелудочная железа и наступает гибель животных. Введенный в лечебном режиме ЭПОМ оказывает определенный регулирующий эффект, сохраняет жизнь животных при экспериментальном сахарном диабете за счет предотвращения разрушения поджелудочной железы [31].

Таким образом, ЭПОМ оказывает лечебное действие и при экспериментальном сахарном диабете. Такая универсальность препарата обусловлена, очевидно, его способностью модулировать общие иммунные адаптационные механизмы, задействованные в развитии различных патологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Szkudelski T. // The mechanism of alloxan and streptozotocin action in beta-cells of the rat pancreas. *Physiol.Res.*, 2001, 50, 536-543.
2. Bedoya F.J., Solano F., Lucas M. // Monomethyl-arginine and nicotinamide prevent streptozotocin-induced double strand DNA break formation in pancreatic rat islets. *Experientia*, 1996, 52, 344-347.
3. Nukaysuka K., Yoshimura Y., Nishida M. // Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta-cells in the mechanism of streptozotocin-induced cytotoxicity. *J.Endocrinol.*, 1990, 127, 161-165.
4. Kroncke K.D., Fihse K., Sommer A. et al. // Nitric oxide generation during cellular metabolism of the diabetogenic N-methyl-N-nitroso-urea streptozotocin contributes to islet cell DNA damage. *Biol., Chem., Hoppe-Sayler*, 1995, 376, 179-185.
5. Etoh T., Inoguchi T., Kakimoto M., Sonoda N. Et al. // Increased expression of NADPH oxidase subunits, Nox 4 and p22 phox in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats and its reversibility by interventional insulin treatment. *Diabetologia*, 2003, 46(10), 1428-1437.
6. Luo Z.E., Fang B., Mu J., Qi W., Zeng W. Et al. // Effects of 4-phenylbutiric acid on the process and development of diabetic nephropathy induced in rats by streptozotocin: regulation of endoplasmic reticulum stress-oxidative activation. *Toxicol., Appl. Pharmacol.*, 2010, 246(1-2), 49-57.
7. Lopez-Lopez J.C., Moral-Sanz J., Frazziano G. Et al. Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. *Am.J.Physiol. Lung Cell Mol.Physiol.*, 2008, 295 (5), L727-L752.
8. Jiao S.R., Wang B., Huang C.Y., Yu S., Yin W.Y. // A diabetic model for liver oxidant damage in mice. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2007, 41, 115-118.
9. Miyamoto A., Takeshida M., Pan-Hou H., Fijimori H. // Hepatic changes in adenine nucleotide levels and adenine 3-monophosphate formation enzyme in streptozotocin-induced diabetic mice. *J.Toxicol.Sci.*, 2008, 33(2), 209-217.
10. Xiang F.L., Lu X., Strutt B., Hill D., Fand Q. // Nox2 deficiency protects against streptozotocin-induced beta-cell destruction and development of diabetes in mice. *Diabetes*, 2010, 59(10), 2603-2611.
11. Peixoto E.B., Pessoa B.S., Biswas S.K., Lopes de Faria J.P. // Antioxidant SOD mimetic prevents NADPH oxidase-induced oxidative stress and renal damage in the early stage experimental diabetes and hypertension. *Am.J.Nephrol.*, 2009, 29(4), 309-314.
12. Sivakumar S., Subramanian S.P. // Pancreatic tissue protective nature of D-pinitol studied in streptozotocin-mediated oxidative stress in experimental diabetic rats. *Eur.J.Pharmacol.*, 2009, 622(1-3), 65-70.
13. Bagri P., Ali M., Aeri V., Bhowmik M., Sultana S. // Antidiabetic effect of Punica granatum flowers: effect of hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation

- and antioxidant enzymes in experimental diabetes. Food Chem, Toxicol., 2009, 47(1), 50-54.
14. Vignais P.V.// Thr superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. Cell Mol. Life Sci., 2002, 59(9), 1428-1459.
 15. Մկրտչյան Լ.Ն. // Эмбриональный противоопухолевый модулятор Мкртчяна. Способ получения и применения. Патент РФ N 2240810, 2004.
 16. Mkrtchyan L.N.// In Fight Against Cancer the Prevention is Essential. The New Arm. Med.J., 2009, 3(1), 90-95.
 17. Mkrtchyan L.N.// On a New Strategy of Preventive Oncology. Neuchem.Res., 2010, 35, 868-874.
 18. Ենոյան Կ.Բ. Нейропротекторная роль протеогликанов эмбрионального геноза при β -амилоид индуцированной нейродегенерации путем влияния на инсулиноподобный фактор роста 1. Medicine and Education, 2009, 4, 3-10.
 19. Симонян Г.М., Симонян Р.М., Бабалян М.А., Симонян М.А., Галоян А.А. // ФАД и углеводные остатки в составе эритроцитарных мембранных цитохрома b558, его НАДФН- зависимая супероксид-продуцирующая активность и ЭПР спектральные характеристики. Мед.наука Армении, 2003, XLIII(1), 30-34.
 20. Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A. // The reduction of hemoglobin by erythrocyte membranes cytochrome b558III at various pathological states in vitro. Electronic J. Natural Sci. NAS RA, 2006, 2(7), 3-6.
 21. Симонян М.А., Симонян Г.М., Симонян Р.М. // Способ получения металлопротеинов крови. Лицензия изобрет. Армпатента, N 341, Ереван, 1997.
 22. Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А. Способ получения цитохрома b558 из эритроцитарных мембран. Лицензия изобрет. Армпатента, N 908, Ереван, 2001.
 23. Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А. Способ получения цитохрома b558 из клеточных компонентов. Лицензия изобрет. Армпатента, N 2233 А, Ереван, 2008.
 24. Soman S., Rauf A.A., Indira M., Rajamanickam C.// Antioxidant and antiglycative potential of ethyl acetate formation of Psidium guajava leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats.abdhir R. Plant Food Hum.Nutr., 2010, 65(4), 386-391.
 25. Kambij S.S., Sandhir R.// Protective effect of N-acetylcysteine supplementation on mitochondrial oxidative stress and mitochondrial enzymes in cerebral cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. Mitochondria, 2010, 11(1), 214-222.
 26. Bozturk O., Severcan M., Severcan F.// Diabetes induces compositional and functional alteration on rat skletal soleus muscle revealed by FTIR spectroscopy: a comparative study with EDL muscle. Analyst, 2010, 135(12), 3110-3119.
 27. Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабалян М.А., Симонян М.А., Галоян А.А.// Транслокация цитохрома b558 из мембран эритроцитов интактной и облученной X-лучами крови при их инкубировании in vitro. Подавление этого процесса препаратами антиоксидантного действия. Мед.наука Армении, 2003, XLIII(3), 26-31.
 28. Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А. // Образование сывороточных цитохромов b558 в результате инкубирования крови in vitro. Мед.наука Армении, 2005, XLV(2), 26-29.
 29. Симонян Г.М., Нерсисян А.К., Симонян Р.М., Бабалян М.А., Симонян М.А., Галоян А.А. // Противоопухолевый и антистрессорный эффекты обогащенного пролином пептида (БПП-1) гипоталамуса при саркоме-45: возможные биохимические механизмы. Нейрохимия, 2005, 22(2), 125-130.
 30. Симонян Р.М., Симонян Г.М., Симонян М.А.// Ингибирование цитохромом b558III супероксид-продуцирующую активность супрола и ее стимулирование тетрахлолом углерода in vitro. ДНА ПА, 2005, 105(4), 384-389.
 31. Vahedian V., Aghajanova E.M. Experimental Diabetes Mellitus and Its Prevention by Proteoglycans of Embryonal Genesis. The New Arm.Med J., 2010, 4(1), 139-140.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՍԱՂՄՆԱՅԻՆ ՀԱԿԱՌԻՈՒԹՅԱՅԻՆ ՍՈՂՈՒԼՅԱՏՈՐԻ (ՍՀՈՒՄ) ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏԻ ՀՅՈՒՄԱԿԾՔԻ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՄԵՏԱՂԱՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԻ ԵՎ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ՍՏՐԵՊՏՈԶՈՏՈՑԻՆԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Աղաքանվա Ե.Մ.¹, Միմոնյան Մ.Ա.²

¹ ԵՊԲՀ, Էնդոկրինոլոգիայի ամբիոն

² Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաբիմիայի ինստիտուտ, ՀՀ ԳԱԱ

Ստրեպտոզոտոցինով հարուցված դիաբեթի (ՍՀ) ժամանակ առնետների մոտ դիտվում է պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների – ՊՄ (թթվային բնույթի ՆԱԴՔԻՈ օքսիդազներ կամ ցիտոքրոմ b558-ի ֆրակցիաներ՝ ստացված էրիթրոցիտների թաղանթներից, փայծաղի բջջաթաղանթներից, միտոքոնդրիումներից և կորիզներից) մակարդակի և սուպերօքսիդի գոյացման ու ֆերրիիմոգլոբինի վերականգնման ակտիվության աճ: Միաժամանակ դիտվում է փայծաղի բջիջներից ստացված ցիտոքրոմ ցիտ C-ի մակարդակի աճ և էրիթրոցիտների ցիտազոլից ստացված ցիտ b5-ի և արյան շիճուկից ստացված ու բարձր խտություն ունեցող սուպերօքսիդ գոյացնող լիպոպրոտեինի՝ սուպրոլի մակարդակների նվազում: Այդ փոփոխությունները տեղի են ունենում հակաօքսի-

դանտային ակտիվությամբ օժտված մետաղապրոտեինների-ՅՄ (Cu,Zn-ՍՕԴ, Mn-ՍՕԴ և կատալազ, ստացված փայծաղի և էրիթրոցիտների ցիտազոլից), ակտիվությունների անկում, հանգեցնելով ՅՄ-երի և ՊՄ-երի միջև առկա ֆիզիոլոգիական հաշվեկշռի և թթվածնային հոմեոստազի բնութագրական խախտման: Արդյունքում դիտվում է թթվածնի ակտիվ միացությունների նյութափոխանակության խանգարում, օրգանիզմի հյուսվածության մեծացում և մահացած կենդանիների թվի աճ: Պրոֆիլակտիկ ռեժիմով ներարկված ՍՀՄ-ն ցուցաբերում է որոշակի հակաօքսիդանտային-կարգավորիչ դեր, ինչը, ամենայն հավանականությամբ, առնչվում է ՅՄ-երի մակարդակի բարձրացման հետ *in vivo*.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF EMBRYONIC ANTITUMOR MODULATOR (EATM) ON THE LEVEL AND ACTIVITY OF METALLOPROTEINS AT STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES IN RATS*Aghajanova E.M.¹, Simonyan M.A.²*¹ *YSMU, Department of Endocrinology*² *Institute of Biochemistry after G.H. Buniatyan, NAS RA*

The increase of the level and superoxide-producing and ferrihemoglobin-reducing activities of the prooxidative metalloproteins- PM (the fractions of the NADPH oxidase or cytochrome b558 of acidic nature were isolated from erythrocyte membranes, membranes, mitochondria and nucleus of the spleen cells) takes place at streptozotocin-induced diabetes (SID) of the rats. Simultaneously, increase of the level of cytochrome (cyt) C isolated from spleen cells and decrease of the levels of cyt b5 from cytozole of erythrocytes and superoxide-producing lipoprotein from blood serum, i.e. suprol, is observed. These changes take place in the conditions of decrease of the level of antioxi-

tive metalloproteins – AM (Cu,Zn-SOD, Mn-SOD, catalase from cytozole of the erythrocytes and spleen cells), which lead to the characteristic changes of the oxygen homeostasis and physiological balance between PM and AM. As a result, the metabolism of the reactive oxygen species changes and increases the exhaustion of organism and the rate of mortality of the animals. Injected in the prophylactic regime, EATM indicates the defined antistress-regulatory effect, approximating these indices to the norm. The EATM doesn't possess antioxidant activity in vitro, although its positive influence possibly relates to the increase of the AM level in vivo.

ՀՏԴ: 616.831-005.1:615-085.322:582

ԹԹԵՆԻ ՍԵՎԻ ՏԵՐԵՎՆԵՐԻ ՀԱՆՈՒԿԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏ- ՆԵՐԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ՏԱՐԲԵՐ ՀԱՏՎԱԾՆԵՐՈՒՄ ՆԵՅՐՈԱԿՏԻՎ ԱՄԻ- ՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ԵՎ ՏԱԳՆԱԴ-ԿԱԽՅԱԼ ՎԱՐՔԱԳԾԻ ՎՐԱ ՄԻՋԻՆ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՉԱՐԿԵՐԱԿԻ ԿԱՊՄԱՆ ՀԵ- ՏԵՎԱՆՔՈՎ ՉԱՐԳԱՑԱԾ ՏԵՂԱՅԻՆ ԻՇԵՄԻԱՅԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Մարգարյան Տ.Ս.¹, Զարամյան Ս.Տ.¹, Ղոջիկյան Ա.Տ.¹, Ենկոյան Կ.Բ.², Թովյան Յ.Վ.¹

¹ ԵՊԲՀ, դեղերի տեխնոլոգիայի ամբիոն

² ԵՊԲՀ, կենսաքիմիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ իշեմիա, թթենի սև, միջին ուղեղային զարկերակ, նեյրոակտիվ ամֆինաթթուներ, ԳԱԿԹ, գլյուտամինաթթու:

Ներածություն

Գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարումները մարդկանց մոտ մահվան առաջնային պատճառներից են ողջ աշխարհում և կարևոր սոցիալական ու տնտեսական խնդիր են հասարակության համար [1]: Մարդկանց մոտ իշեմիկ ինսուլտի զարգացման ամենատարածված պատճառը միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈՒԶ) խցանումն է (օկլյուզիա), և իշեմիկ ինսուլտի փորձարարական ամենալավ մոդելներից մեկը ՄՈՒԶ-ի կապումն է [2]: Իշեմիայի պաթոգենեզը դեռևս լիովին պարզաբանված չէ: Այնուամենայնիվ, պարզվել է, որ այդ պաթոգենետիկ ուղում զարգանում է դրդող ամֆինաթթուների էքսայոտոքսիկ ազդեցություն [3], ներքջային Ca^{2+} -ի ավելացում [4-5], թթվածնի ակտիվ ձևերի գերառաջացում [6-8], բորբոքում [9-10], թրոմբոցիտների ակտիվացման գործոնի ակտիվացում [11-13] և այլն: Արդյունքում, նեյրոնների իշեմիկ վնասման ժամանակ զարգացող ներքջային այտուցը, միտոքոնդրիալ դիսֆունկցիան և բջջաթաղանթի վնասումը/թայթայումը հանգեցնում են բջջի մահվան: Դրդող ամֆինաթթուները՝ գլյուտամինաթթուն և ասպարտատը, ինչպես ենթադրվում է, գլխուղեղի իշեմիայի ժամանակ, ինչպես նաև, հետիշեմիկ շրջանում կարևոր դեր են խաղում նեյրոնների վնասման և մահվան պաթոգենեզում [14-17]: Հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ գլյուտամինաթթուն և գլիցինը սիներգիկ ակտիվություն ունեն, և դրանց ավելացումը կարող է խորացնել ուղեղի վնասումը [18-21]: Միևնույն ժամանակ, ԳԱԿԹ-ը կարող է ընկճել էքսայոտոքսիկ ամֆինաթթուների ձերբազատումը կամ հակազդել դրանց էքսայոտոքսիկ ազդեցությանը [22-25]: Այդ պատճառով ամֆինաթթուների քանակական տեղաշարժերի ուսումնասիրումը թույլ կտա հասկանալ և գնահատել հակաիշեմիկ միջոցների ազդեցությունն ու արդյունավետությունը: Էքսայոտոքս-

սիկ ազդեցությունը քանակապես գնահատելու համար կիրառվում է էքսայոտոքսիկության գործակիցը (ԷԳ), որն արտահայտվում է գլյուտամինաթթվի և գլիցինի կոնցենտրացիաների արտադրյալի և ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիայի հարաբերությամբ ($[Glu] \times [Gly] / [GABA]$) [26-27]:

Մարդկանց մոտ ինսուլտը կարող է հետևանք դառնալ վերջույթների կաթվածի, զգացողական դեֆիցիտի, հիշողության և ուսուցման նվազման, դեմենցիայի և դեպրեսիայի զարգացման [28], և չնայած գիտության զարգացմանը, իշեմիկ ինսուլտի բուժման արդյունավետությունը դեռևս սահմանափակ է [29-30]:

Բույսերը, ունենալով տարբեր ակտիվ նյութերի կազմ, որոնք ծառայում են դրանց աճի, զարգացման, ինչպես նաև տարբեր սթրեսածին պայմաններում ադապտացման և պաշտպանման համար, կարող են լայն կիրառություն ունենալ մարդու առողջության պահպանման գործում:

Թթենի սևը (*Morus nigra*) բազմամյա ծառ է, որը լայն տարածում ունի հայկական ֆլորայում: Կան բազմաթիվ *in vitro* և *in vivo* հետազոտություններ, որոնք պարզել են թթենու տարբեր հատվածների (պտուղներ, տերևներ, արմատներ) բարերար ազդեցությունը տարբեր ախտաբանական վիճակներում [31-35]: Հայկական ֆլորայում աճող թթենի սևի տերևները հարուստ են նեյրոակտիվ ամֆինաթթուներով (ասպարագինաթթու, գլյուտամինաթթու, գլիցին, ԳԱԿԹ), որոնք *in vitro* պայմաններում ցուցաբերում են արտահայտված հակաօքսիդանտային ազդեցություն [36]:

Հետազոտության նպատակը

Սույն հետազոտության նպատակն է պարզել հայկական ֆլորայում աճող թթենի սևի տերևների ջրային լուծամզվածքի (ԹՍԼ) ազդեցությունը նեյրոակտիվ ամֆինաթթուների քանակական տեղաշարժերի վրա, առնետների ուղեղի տարբեր հատվածներում, հետազոտել դրա տազնապամարիչ ազդեցությունը ուղեղի տեղային իշեմիայի պայմաններում (ՈՒՏԻ):

Հետազոտության նյութն ու մեթոդները Կենդանիները

Փորձերն իրականացվել են անցեղ, սպիտակ արու առնետների վրա (240-260գ): Բոլոր կենդանիները պահվել են լաբորատոր վիվարիումում՝ սննդի և ջրի անսահմանափակ առկայության և 12/12 լույս/մութ ռեժիմի պայմաններում՝ յուրաքանչյուր վանդակում առավելագույնը 6 առնետ: Հետազոտության համար կենդանիները բաժանվել են երեք խմբի՝ կեղծ հսկիչ խումբ/տրմա (կեղծ վիրահատված առնետներ ($n=8$)), հսկիչ խումբ (իշեմիկ առնետներ ($n=8$)), փորձարարական խումբ (իշեմիկ առնետներ, որոնք ստացել են ԹUSL ($n=6$)): Ձախ ՄՈՒԲ-ի կապումից 1 ժամ անց փորձարարական խմբի առնետներին *per os* ճանապարհով գոնդի միջոցով տրվել է ԹUSL 2մլ դեղաչափով օրական մեկ անգամ, երեք օր շարունակ: Ուսումնասիրությունները կատարվել են ՄՈՒԲ-ի կապումից 6 օր անց:

Բույսի հավաքն ու չորացումը

Թթենի սևի տերևները հավաքվել են Արմավիրի մարզի Արմավիր քաղաքից պտղաբերության շրջանում: Հավաքից հետո տերևները չորացվել են սովերում, հողմահարվող տարածքում, ապա մանրացվել ըստ ֆարմակոպեայի պահանջների:

Լուծամզվածքի ստացումը

Ջրային լուծամզվածքը պատրաստվել է 1:10 հարաբերությամբ՝ ջրաբաղնիսում 3 ժամ տևողությամբ, 40°C ջերմաստիճանում, անօդ պայմաններում: Թրմումից հետո լուծամզվածքը քամվել է թանգիֆով և քամվածքը կիրառվել հետազոտության համար: Լուծամզվածքները պահվել են առավելագույնը 2 օր սառնարանային պայմաններում:

Ուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումը

Ուղեղի տեղային իշեմիայի մոդելավորումը կատարվել է ձախ ՄՈՒԲ-ի կապման միջոցով ըստ Tamura et al. [37] կողմից առաջադրված մեթոդի՝ մոդիֆիկացված Յ.Վ. Թոփչյանի կողմից [38]: Վիրահատությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում՝ բլորալ հիդրատ 400մգ/կգ, ներորովայնային:

Ամինաթթուների քանակական որոշումը

Ընդհանուր անզգայացման պայմաններում դեկապիտացիայից հետո ուղեղն անմիջապես հեռացվել է գանգատուփից և անջատվել են համապատասխան հատվածները (կեղև, հիպոթալամիկ շրջան, հիպոկամպ): Անջատված հյուսվածքները հեղուկ ազոտում

սառեցվելուց հետո կշռվել են, ապա պատրաստվել է հոմոգենատ 1:20 հարաբերությամբ 0,1Մ հիպերբորաթվով: Վերստվածքային հեղուկն առանձնացվել է հոմոգենատները ցենտրիֆուգելուց հետո (K-24, 15000պտ/ր, 20ր տևողությամբ) և պահվել սառնարանային պայմաններում ամինաթթուների որոշման նպատակով:

Ամինաթթուների քանակական որոշումը կատարվել է բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրության միջոցով (էլեկտրաֆիական դետեկտոր DՅ-108, Биохром, Россия) ըստ Pearson S.J. et al. [38], և Rowley H.L. et al. [39]:

Էքսայտոտոքսիկության գործակցի որոշումը (ԷԳ)

ԷԳ-ն որոշվել է գլյուտամինաթթվի և գլիցինի կոնցենտրացիաների արտադրյալի և ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիայի հարաբերությամբ՝ $[ԳՏ]/[ԳԼ]/[ԳԱԿԹ]$ [26]:

Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս

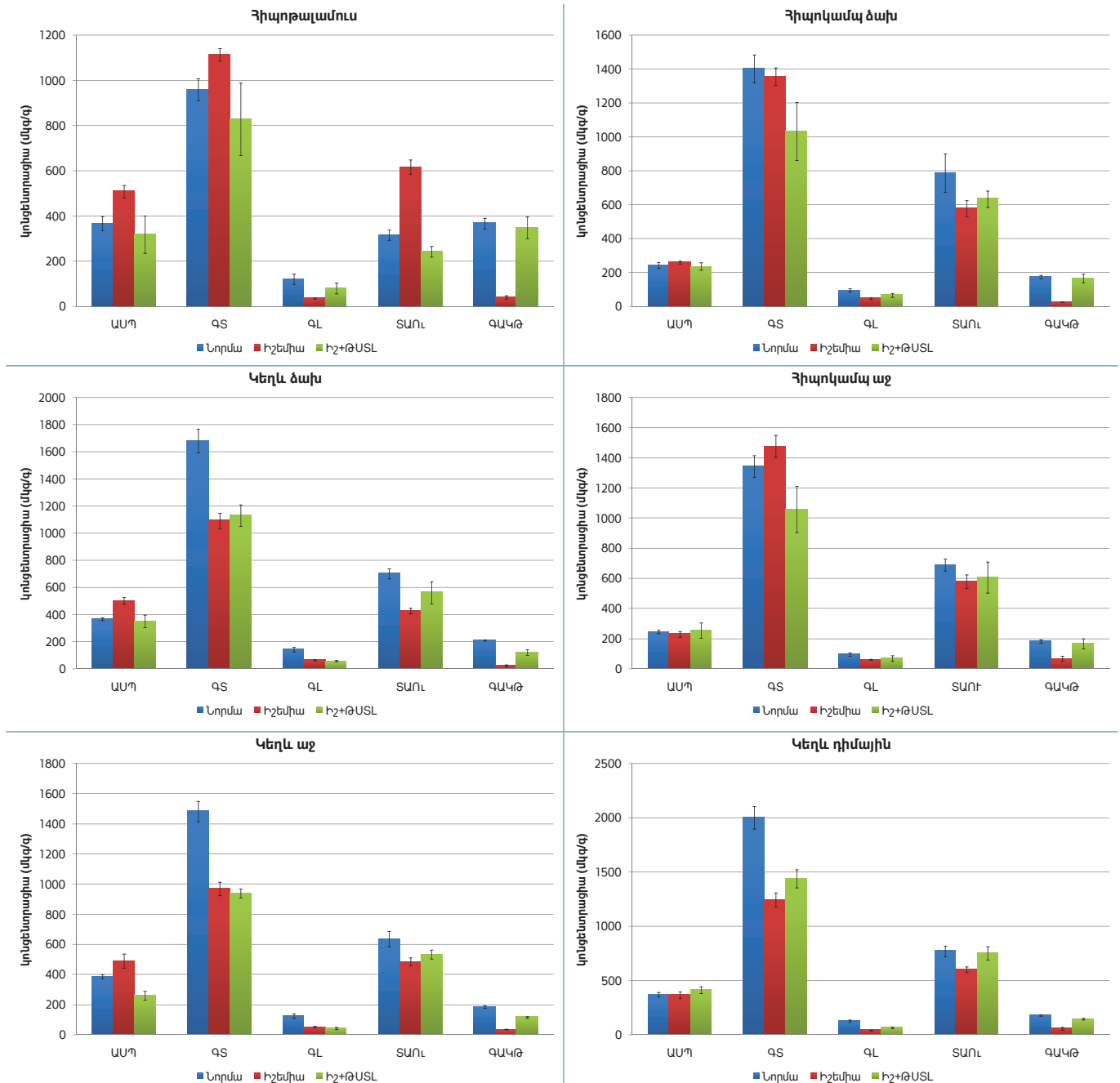
Բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոսի (ԲԽԼ) թեստը կրծողների վարքի գնահատման եղանակ է և այն վալիդացված է դեղաբանական միջոցների տազնապամարիչ ազդեցությունը գնահատելու, ինչպես նաև ուղեղի հատվածներն ու մեխանիզմները բացահայտելու համար, որոնց հիմքում ընկած է տազնապ կախյալ վարքագիծը [40]:

ԲԽԼ-ն կազմված է գետնից 50սմ բարձրության վրա գտնվող քառաթև (միմյանց ուղղահայաց թևերով) լաբիրինթոսից: Թևերից երկուսը (երկարությունը՝ 50սմ, լայնությունը՝ 10սմ) բաց են, իսկ մյուս երկուսը (երկարությունը՝ 50սմ, լայնությունը՝ 10սմ, բարձրությունը՝ 40սմ) փակ: Բաց և փակ թևերը հատվելով առաջացնում են կենտրոնական հատվածը: ԲԽԼ-ն արտաքինից և ներքինից ներկված է սև գույնով:

Վարքի հետազոտման ժամանակ կենդանիները դրվել են կենտրոնական հատվածում, կրանիալ ուղղությամբ դեպի բաց թևը և 5 րոպեի ընթացքում Smart Junior ծրագրի միջոցով գրանցվել են հետևյալ ցուցանիշները՝ յուրաքանչյուր թևում և կենտրոնում անցկացրած ժամանակը, հետագծի երկարությունը, միջին արագությունը, յուրաքանչյուր թևում մուտքերի քանակը [40]:

ԲԽԼ թեստը յուրաքանչյուր առնետի համար կատարվել է միայն մեկ անգամ:

ԹUSL-ի տազնապամարիչ ազդեցության ուսումնասիրման համար օգտագործվել է երկու դեղաչափ՝ 8մլ/կգ, 40մլ/կգ, որոնք տրվել են *per os* ճանապարհով 3 օր շարունակ, օրական 1 անգամ՝ սկսած ՄՈՒԲ-ի կապումից 1,5 ժամ անց:



Նկար 1 Ասպարազինաթթվի (ԱՍԴ), գլյուտամինաթթվի (ԳՏ), տաուրինի (ՏԱՈՒ), գլիցինի (ԳԼ) և ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիաները գլխուղեղի տարբեր հատվածներում: Տվյալները ներկայացված են $M \pm SD$ տեսքով

Արդյունքներ

ԹՄՍԼ-ի ազդեցությունը ամինաթթուների քանակական տեղաշարժերի վրա (նկար 1)

Զիպոթալամիկ շրջան

Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը գրանցվում է դրդող ամինաթթուների աճ. ասպարազինաթթվի կոնցենտրացիան ավելանում է 367 ± 31 մկգ/գ-ից 537 ± 23 մկգ/գ ($p < 0,0001$), գլյուտամինաթթուն հասնում է 1113 ± 28 մկգ/գ մակարդակին, որը գերազանցում է նորման 1,16 անգամ ($p < 0,0001$): Արգելակող ամինաթթու-

ների կոնցենտրացիաների փոփոխությունները համամասն չեն. գլիցինի քանակները 121 ± 22 մկգ/գ-ից նվազում են 3,36 անգամ ($p < 0,0001$), իսկ տաուրինին ավելանում 1,95 անգամ ($p < 0,0001$)՝ կազմելով 617 ± 31 մկգ/գ: Ամենամեծ տեղաշարժը գրանցվում է ԳԱԿԹ-ի պարագայում. իշեմիայի արդյունքում ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիան նվազում է 9 անգամ ($p < 0,0001$)՝ կազմելով 41 ± 7 մկգ/գ:

ԹՄՍԼ-ի եռօրյա ներմուծման արդյունքում իշեմիայի 6-րդ օրը, համեմատած իշեմիկ խմբի հետ, ասպարազինաթթվի և գլյուտամինաթթվի կոնցենտրացիաները համապատասխանաբար նվազում են 1,6 և 1,34 անգամ ($p < 0,01$), իսկ նորմայի հետ համեմատած՝ տարբերու-

թյունները հավաստի չեն (319 ± 82 մկգ/գ և 828 ± 160 մկգ/գ, համապատասխանաբար): Գլիցինի կոնցենտրացիան (80 ± 23 մկգ/գ) ավելանում է $2,22$ անգամ ($p < 0,0001$)՝ իշեմիայի համեմատությամբ, սակայն նորմայի համեմատ մնում է ցածր մակարդակի վրա ($p < 0,001$): Ի տարբերություն մյուս ամինաթթուների, այս դեպքում տաուրինի կոնցենտրացիան (243 ± 24 մկգ/գ) նվազում է 1.3 անգամ՝ կեղծ հսկիչ խմբի համեմատ ($p < 0,001$) և 2.54 անգամ՝ հսկիչ խմբի համեմատ ($p < 0,0001$): ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիան ԹUSL-ի ընդունումից հետո իշեմիայի պայմաններում կազմում է 349 ± 47 մկգ/գ, որը 8.5 անգամ գերազանցում է հսկիչ խմբի ցուցանիշը ($p < 0,0001$), իսկ նորմայի համեմատ տարբերությունը հավաստի չէ:

Ֆիպոկլամպ ձախ

Այստեղ հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը ասպարազինաթթվի և գլյուտամինաթթվի կոնցենտրացիաները հավաստիորեն չեն փոխվում նորմայի համեմատությամբ՝ համապատասխանաբար կազմելով 260 ± 8 մկգ/գ, 1356 ± 53 մկգ/գ: Ի տարբերություն դրոդղ ամինաթթուների, արգելակող ամինաթթուների կոնցենտրացիաները հավաստիորեն նվազում են՝ գլիցինինը 95 ± 9 մկգ/գ-ից դառնում է 48 ± 5 մկգ/գ ($p < 0,001$), տաուրինի կոնցենտրացիան 788 ± 112 մկգ/գ-ից նվազում է մինչև 577 ± 47 մկգ/գ ($p < 0,001$), իսկ ԳԱԿԹ-ինը 175 ± 10 մկգ/գ-ից նվազում է մինչև 26 ± 2 մկգ/գ ($p < 0,001$):

ԹUSL-ի ներմուծման պայմաններում իշեմիայի 6-րդ օրը ձախ հիպոկլամպում ասպարազինաթթվի քանակական տեղաշարժ չի գրանցվում, սակայն $1,31$ անգամ նվազում է գլյուտամինաթթվի կոնցենտրացիան ($p < 0,001$): Գլիցինի և տաուրինի կոնցենտրացիաներն աճում են համապատասխանաբար $1,4$ և $1,1$ անգամ ($p < 0,001$), սակայն մնում են նորմայից ցածր մակարդակի վրա ($p < 0,001$): ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիան աճում է $6,38$ անգամ, կազմելով 166 ± 26 մկգ/գ, և հասնում նորմայի սահմաններին ($p > 0,05$):

Ֆիպոկլամպ աջ

Ինչպես և ձախ հիպոկլամպում, այստեղ ևս իշեմիայի 6-րդ օրն ասպարտատի քանակական փոփոխություն չի գրանցվում, ի տարբերություն գլյուտամատի, որի կոնցենտրացիան հավաստիորեն ավելանում է ընդամենը $1,1$ անգամ՝ կազմելով 1477 ± 74 մկգ/գ: Գլիցինի, տաուրինի և ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիաները նվազում են ($p < 0,001$) համապատասխանաբար $1,56$, $1,19$, $2,7$ անգամ՝ կազմելով 61 ± 5 մկգ/գ, 579 ± 46 մկգ/գ, 67 ± 17 մկգ/գ:

ԹUSL-ի ազդեցության տակ հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը գրանցվում է գլյուտամինաթթվի նվազեցում

$1,34$ անգամ ի համեմատ հսկիչ խմբի ($p < 0,001$) և $1,28$ անգամ ի համեմատ նորմայի ($p < 0,001$): Սակայն գրանցվում է ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիայի ավելացում $2,48$ անգամ ի համեմատ հսկիչ խմբի ($p < 0,001$)՝ կազմելով 166 ± 34 մկգ/գ, որը գտնվում է նորմայի սահմաններում ($p > 0,05$):

Մինևույն ժամանակ ասպարազինաթթվի, գլիցինի և տաուրինի կոնցենտրացիաների հավաստի փոփոխություն չի գրանցվում:

Կեղև ձախ

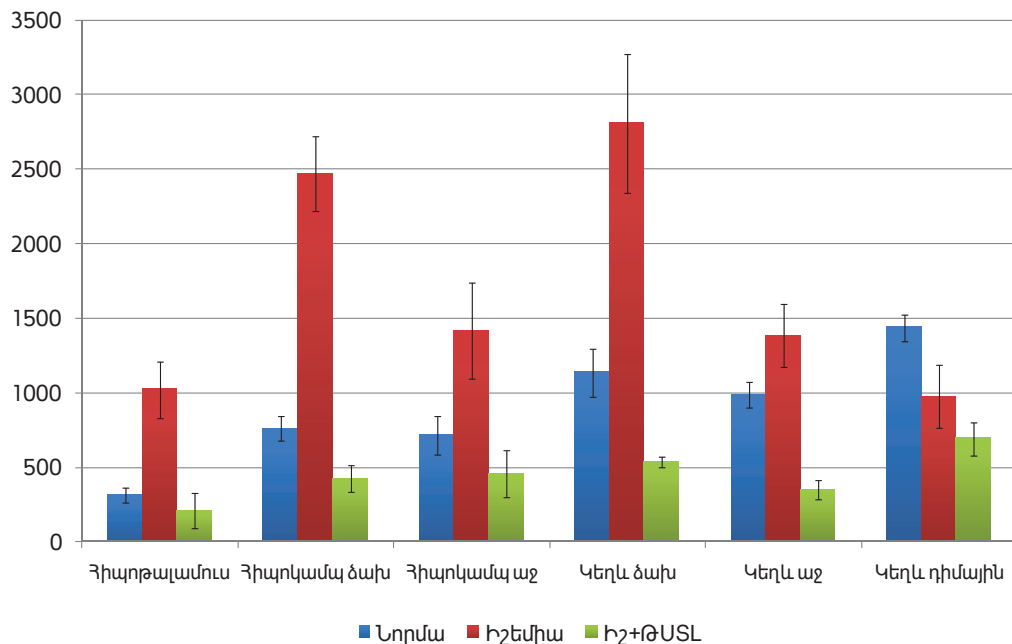
Յետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը իպսիլատերալ կեղևում տեղի է ունենում բոլոր նեյրոակտիվ ամինաթթուների կոնցենտրացիաների փոփոխություն՝ գլյուտամինաթթվի, գլիցինի, տաուրինի, ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիաները նվազում են $1,54$, $2,22$, $1,65$, $8,79$ անգամ ($p < 0,001$), իսկ ասպարազինաթթվի կոնցենտրացիան ավելանում է $1,37$ անգամ ($p < 0,001$)՝ համապատասխանաբար կազմելով 1092 ± 57 մկգ/գ, 64 ± 3 մկգ/գ, 426 ± 20 մկգ/գ, 24 ± 5 մկգ/գ, 503 ± 25 մկգ/գ:

ԹUSL-ի ներմուծման պայմաններում ասպարազինաթթվի կոնցենտրացիան հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը կազմում է 351 ± 45 մկգ/գ, որը հսկիչ խմբի համապատասխան ցուցանիշից փոքր է $1,43$ անգամ ($p < 0,001$), իսկ նորմայի համեմատությամբ՝ տարբերությունը հավաստի չէ: Գլյուտամինաթթվի կոնցենտրացիան մնում է նույն մակարդակին ի համեմատ հսկիչ խմբի ($p > 0,05$), իսկ գլիցինը նվազում է $1,13$ անգամ ($p < 0,05$): Տաուրինի կոնցենտրացիան գերազանցում է հսկիչ խմբի ցուցանիշը 1.32 անգամ ($p < 0,01$), իսկ ԳԱԿԹ-ինը՝ 5.08 անգամ ($p < 0,001$)՝ երկու դեպքում էլ ցածր մնալով կեղծ հսկիչ (նորմա) խմբի ցուցանիշներից:

Կեղև աջ

Յետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը կոնտրալատերալ կիսագնդի կեղևում նեյրոակտիվ ամինաթթուների կոնցենտրացիաների փոփոխությունները համանման են իպսիլատերալ կիսագնդի փոփոխությունների հետ՝ բացի ասպարազինաթթվից, որի կոնցենտրացիան աճում է 1.27 անգամ՝ կազմելով 490 ± 46 մկգ/գ ($p < 0,001$), մյուս ամինաթթուների՝ գլյուտամինաթթվի, գլիցինի, տաուրինի, ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիաները համապատասխանաբար նվազում են $1,53$, $2,43$, $1,32$, $5,14$ անգամ ($p < 0,001$) համապատասխանաբար կազմելով 970 ± 45 մկգ/գ, 51 ± 6 մկգ/գ, 485 ± 25 մկգ/գ, 36 ± 2 մկգ/գ:

Փորձարարական խմբում ԹUSL ստացած առնետների մոտ իշեմիայից 6 օր անց ասպարազինաթթվի կոնցենտրացիան $1,89$ և $1,49$ անգամ նվազ է ի համե-



Նկար 2 ԹUSL-ի ազդեցությունը էքսայտոտոքսիկության գործակցի (ԷԳ) վրա:
Տվյալները ներկայացված են $M \pm SD$ տեսքով

մատ հսկիչ խմբի 6-րդ օրվա և Նորմայի ցուցանիշների, համապատասխանաբար ($p < 0,001$): Գլյուտամինաթթվի կոնցենտրացիան կազմում է 939 ± 31 մկգ/գ, ինչը հավաստիորեն չի տարբերվում հսկիչ խմբում գրանցված ցուցանիշից և $1,58$ անգամ նվազ է Նորմայից ($p < 0,001$): Գլիցինի կոնցենտրացիան գրանցվել է 43 ± 6 մկգ/գ, որը $1,19$ անգամ նվազ է ԹUSL չստացած առնետների պարագայում ($p < 0,05$): Տաուրինի գրանցված 533 ± 30 մկգ/գ կոնցենտրացիան գերազանցում է հսկիչ խմբի ցուցանիշը $1,11$ անգամ ($p < 0,01$)՝ մնալով $1,19$ անգամ ցածր Նորմայից ($p < 0,01$): ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիան գրանցվել է 117 ± 5 մկգ/գ, ինչը գերազանցում է հսկիչ խմբի 6-րդ օրվա ցուցանիշը $3,25$ անգամ ($p < 0,001$), սակայն ի համեմատ Նորմայի նվազ է $1,58$ անգամ ($p < 0,001$):

րացիաները գերազանցում են իշեմիկ խմբի ցուցանիշները համապատասխանաբար $1,16$, $1,6$, $2,48$ անգամ ($p < 0,001$), սակայն Նորմայի համեմատ մնում են ցածր մակարդակի վրա ($p < 0,01$):

ԹUSL-ի ազդեցությունը ԷԳ-ի վրա

Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը ՄՈՒԶ-ի կապման հետևանքով իշեմիկ խմբում ԷԳ-ը հավաստիորեն գերազանցում է Նորմայի ցուցանիշը գլխուղեղի բոլոր հատվածներում բացառությամբ կեղևի դիմային հատվածի: ԹUSL-ի ներմուծման պայմաններում ԷԳ-ը հետազոտված բոլոր հատվածներում հավաստիորեն ավելի ցածր է համեմատած թե՛ կեղծ հսկիչ խմբի, թե՛ իշեմիկ խմբի հետ (Նկար 2):

Կեղև դիմային

Ասպարազինաթթվի կոնցենտրացիան պահպանվում է Նորմայի սահմաններում (369 ± 31 մկգ/գ, $p > 0,05$): Գլյուտամինաթթվի, գլիցինի, տաուրինի և ԳԱԿԹ-ի կոնցենտրացիաները համապատասխանաբար նվազում են 2000 ± 1041 , 28 ± 10 , 771 ± 50 , 178 ± 5 մկգ/գ-ից մինչև 1242 ± 65 , 43 ± 3 , 602 ± 25 , 58 ± 12 մկգ/գ ($p < 0,001$):

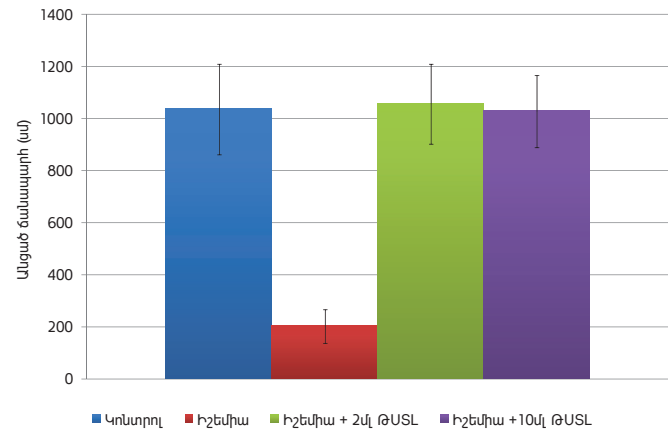
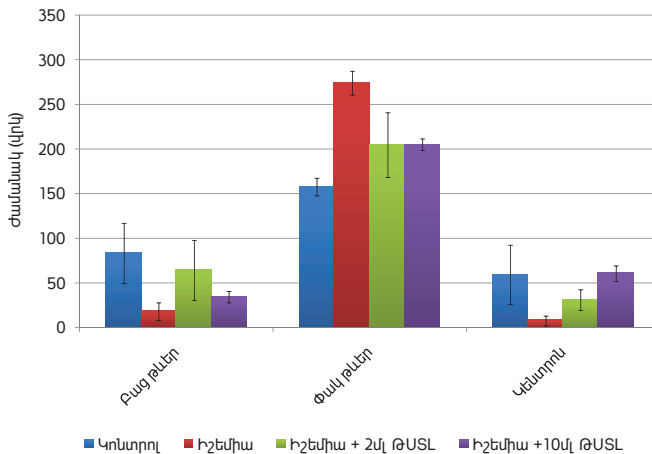
ԹUSL-ի ներմուծման պայմաններում գրանցվում է բոլոր նեյրոակտիվ ամինաթթուների կոնցենտրացիայի աճ իշեմիկ խմբի համեմատ: Ասպարազինաթթվի կոնցենտրացիան ավելանում է $1,12$ անգամ ($p < 0,01$), որը գերազանցում է Նորման $1,11$ անգամ: Տաուրինի կոնցենտրացիան մեծանում է $1,25$ անգամ ($p < 0,001$), իսկ Նորմայի հետ համեմատած տարբերությունը հավաստի չէ:

Գլյուտամինաթթվի, գլիցինի և ԳԱԿԹ-ի կոնցենտ-

ԹUSL-ի ազդեցությունը կենդանիների վարքային տեղաշարժերի վրա

Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը ՄՈՒԶ-ի կապման հետևանքով իշեմիկ խմբի առնետների մոտ զարգանում է տագնապ, որն արտահայտվում է բաց թևերում և կենտրոնում անցկացրած ժամանակի նվազմամբ ($p < 0,001$), փակ թևերում անցկացրած ժամանակի ավելացմամբ ($p < 0,001$), ինչպես նաև մուտքերի նվազմամբ՝ թե՛ բաց թևեր, թե՛ փակ թևեր, և թե՛ ընդհանուր ($p < 0,001$): Նվազում է նաև շարժողական ակտիվությունը, որն արտահայտվում է անցած ճանապարհի և միջին արագության նվազմամբ ($p < 0,01$) (Նկար 3):

Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը փորձարարական-1 խմբում (8 մլ/կգ) գրանցվել են հետևյալ արդյունքները. բաց թևերում և կենտրոնում անցկացրած ժամանա-



Նկար 3 ԹUSL-ի ազդեցությունը կենդանիների վարքային տեղաշարժերի վրա

կը մեծանում է, իսկ փակ թելերում անցկացրած ժամանակը փոքրանում՝ իշեմիկ խմբի համեմատությամբ ($p < 0,01$): Միևնույն ժամանակ ավելանում է մուռքերի քանակը դեպի բաց և փակ թելեր ($p < 0,01$), ինչպես նաև մեծանում է անցած ճանապարհին ու միջին արագությունը ($p < 0,01$): Ընդ որում, բացի կենտրոնում և փակ թելերում անցկացրած ժամանակից, մյուս ցուցանիշները մոտենում են նորմայի սահմաններին ($p > 0,05$):

Հետիշեմիկ շրջանի 6-րդ օրը փորձարարական-2 խմբում (40մլ/կգ) գրանցված բոլոր ցուցանիշները, բացի կենտրոնում անցկացրած ժամանակից, որտեղ գրանցվում է աճ ($p < 0,05$), չեն տարբերվում փորձարարական-1 խմբի 6-րդ օրվա ցուցանիշներից ($p > 0,05$):

Քննարկում

Ներկայումս բավականաչափ թվով *in vitro* և *in vivo* հետազոտություններ հաստատում են, որ դրդող ամինաթթուների գերաբեկացումը կարևոր դեր է խաղում գլխուղեղի իշեմիայի պաթոգենեզում [41]: Պարզվել է, որ կարևոր նշանակություն ունի ոչ միայն դրդող, այլ բոլոր նեյրոակտիվ ամինաթթուների ավելացումը [42], ինչը դիտվում է իշեմիայի զարգացման սկզբում [1, 21]. մասնավորապես գլիցինի ավելացումը դրականորեն կորելացվում է իշեմիկ գոտու մեծացման հետ [21]: Սա կարող է պայմանավորված լինել նրանով, որ գլիցինը, կապվելով NMDA-ընկալիչների ալոստերիկ հատվածում, նպաստում է գլյուտամինաթթվի ազդեցությանը [20, 43]: Հետագայում զարգացող մի շարք պաթոգենետիկ օղակների ձևավորումը հանգեցնում է բջիջների վնասման և մահվան [44-47]: Այն նյութերը, որոնք կարող են նվազեցնել էքսայտոտոքսիկ ամինաթթուների ձեռքբառումը, այս ճանապարհով կարող են նվազեցնել նաև զարգացող իշեմիայի ծավալները: Նեյրոակտիվ ամինաթթուների հավասարակշռության խախտումը կարելի է վերականգնել կամ գլյուտամատային համակարգի ընկճմամբ կամ ԳԱԿԹ-եր-

գիկ համակարգի ակտիվացմամբ: ԳԱԿԹ-ը, ԿՆՀ-ում լինելով համապարփակ արգելակող միջնորդանյութ, մասամբ ընկճում է դրդող ամինաթթուների ֆիզիոլոգիական և ախտաֆիզիոլոգիական ազդեցությունը, միևնույն ժամանակ մի շարք մեխանիզմներով նպաստում է ախտահարված ուղեղահյուսվածքի վերականգմանը [22-25]: Հակաիշեմիկ ակտիվությամբ օժտված նյութերի ազդեցության մեխանիզմները հասկանալու և գնահատելու համար կարևոր է ոչ միայն իշեմիայի, այլև հետիշեմիկ շրջանում զարգացող ամինաթթուների քանակական տեղաշարժերի ուսումնասիրությունը:

Սույն հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ ձախ ՄՈՒԲ-ի կապման հետևանքով զարգացող իշեմիան հետիշեմիկ շրջանում հանգեցնում է նեյրոակտիվ ամինաթթուների քանակական տեղաշարժի ոչ միայն իպսիլատերալ, այլ նաև կոնտրալատերալ կիսագնդի կառույցներում: Չնայած նրան, որ հիպոթեզավորումն անդամավորվում է ոչ թե ՄՈՒԲ-ի այլ առաջային ուղեղային զարկերակի ճյուղերով [42], ամինաթթուների կոնցենտրացիաների փոփոխությունները գրանցվում են նաև այստեղ: Հիպոթեզավորումը վեգետատիվ, ներզատիչ համակարգերի և էներգիայի փոխանակության կարևոր կենտրոններից մեկն է, որը ստանում է բազմաթիվ նեյրոնալ իմպուլսներ առաջային ուղեղից և ուղեղաբևից, իսկ նրա կորիզներից ծագող նյարդաթելերը կարգավորում են ԿՆՀ-ի բազմաթիվ շրջանների աշխատանքը: ԹUSL-ի եռօրյա ներմուծումը կանխում է բոլոր նեյրոակտիվ ամինաթթուների չափազանց տատանումները, որոշ հատվածներում պահելով վերջիններիս կոնցենտրացիաները նորմայի սահմաններում, ինչը կարևոր նշանակություն ունի իշեմիայի պաթոգենեզում [42]: ԹUSL նվազեցնում է ԷԳ-ի ավելացումը հետազոտված բոլոր կառույցներում, ինչը կարող է հավաստել դրա նյարդապաշտպան ազդեցության մասին: Այս կարգավորիչ ազդեցությունն ավելի լավ է արտահայտված

հիպոթալամիկ շրջանում, ձախ և աջ հիպոկամպերում: Կեղևը, լինելով իշեմիայի/հիպոքսիայի հանդեպ ավելի զգայուն հատված, ավել շատ է «տուժում» իշեմիայից և շտկումն ավելի թույլ է արտահայտված: Այսինքն, կարելի է ենթադրել, որ «առաջնային» պաշտպանությունն ուղղված է ենթակեղևային կառույցներին: Առանձին ամինաթթուների տեսանկյունից, ԹUSL-ի ներմուծումը կանխում է ԳԱԿԹ-ի կտրուկ նվազումը գլխուղեղի բոլոր կառույցներում, միևնույն ժամանակ պահելով գլյուտամինաթթվի և ասպարագինաթթվի կոնցենտրացիները նորմայի սահմաններում կամ նորմայից ցածր: Տաուրինի կոնցենտրացիայի փոփոխությունների վրա ԹUSL-ի ազդեցությունը համանման է ԳԱԿԹ-ի քանակների փոփոխությանը, սակայն ոչ այդքան արտահայտված: Այս շտկումներն արտահայտվում են ինչպես իպսիլատերալ, այնպես էլ կոնտրալատերալ կիսագնդերում: ԹUSL-ը ցուցաբերում է նաև արտահայտված տազնապամարիչ

ազդեցություն և կանխում է շարժողական ակտիվության խանգարումները, որն արտահայտվում է ԲԽԼ-ում բաց թևերում անկացրած ժամանակի մեծացմամբ, մուտքերի (թե՛ բաց և թե՛ փակ թևեր) թվի ավելացմամբ և անցած ճանապարհի ու միջին արագության մեծացմամբ: ԹUSL-ի տազնապամարիչ ազդեցության դրսևորումը կարող է հետևանքը լինել թե՛ ԹUSL-ի հակաիշեմիկ ազդեցության և թե՛ ամինաթթուների քանակների շտկման:

Եզրակացություն

ԹUSL-ը կանխում է իշեմիայի հետևանքով զարգացող ամինաթթուների չափից դուրս տատանումները և զարգացող էքսայոտոքսիկությունը, միևնույն ժամանակ ցուցաբերում է արտահայտված տազնապամարիչ ազդեցություն:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Yang, Z.Z., et al., Effect of ginkgolide B on striatal extracellular amino acids in middle cerebral artery occluded rats. *J Ethnopharmacol*, 2011. 136(1): p. 117-22.
2. Carmichael, S.T., Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose. *NeuroRx*, 2005. 2(3): p. 396-409.
3. Kobayashi, H., et al., Neuroprotectins A and B, bicyclohexapeptides protecting chick telencephalic neuronal cells from excitotoxicity. I. Fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activity. *J Antibiot (Tokyo)*, 2001. 54(12): p. 1013-8.
4. Xiao, Z.Y., et al., [Effects of Ginkgo biloba extract against excitotoxicity induced by NMDA receptors and mechanism thereof]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006. 86(35): p. 2479-84.
5. Xiang, J., Tang, Y.P., Cai, D.F., Glutamate receptor-independent calcium toxicity pathways in acute ischemic brain injury. *Chinese Journal of Pathophysiology* 2010. 26: p. 1124-1128.
6. Chan, P.H., Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001. 21(1): p. 2-14.
7. Wang, Q., et al., Ethanol preconditioning protects against ischemia/reperfusion-induced brain damage: role of NADPH oxidase-derived ROS. *Free Radic Biol Med*, 2007. 43(7): p. 1048-60.
8. Saleem S, Z.H., Biswal S, Christen Y, Dorn S., Ginkgo biloba extract neuroprotective action is dependent on heme oxygenase 1 in ischemic reperfusion brain injury. *Stroke*, 2008 39(12): p. 3389-3396.
9. Liou, K.T., et al., Honokiol protects rat brain from focal cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting neutrophil infiltration and reactive oxygen species production. *Brain Res*, 2003. 992(2): p. 159-66.
10. Liu, Y.G., et al., [Effects of Ginkgolide B on inflammation induced by cerebral ischemia-reperfusion in rats]. *Zhong Yao Cai*, 2010. 33(4): p. 578-80.
11. Hallenbeck, J.M. and A.J. Dutka, Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol*, 1990. 47(11): p. 1245-54.
12. Aronowski, J., R. Strong, and J.C. Grotta, Reperfusion injury: demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997. 17(10): p. 1048-56.
13. Kuroda, S. and B.K. Siesjo, Reperfusion damage following focal ischemia: pathophysiology and therapeutic windows. *Clin Neurosci*, 1997. 4(4): p. 199-212.
14. Rothman SM, O.J., Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci* 1987. 10: p. 299-302.
15. Teasdale GM, G.D., Craniocerebral trauma: protection and retrieval of the neuronal population after injury. *Neurosurgery*, 1998. 43: p. 723-738.
16. Lynch, D.R. and T.M. Dawson, Secondary mechanisms in neuronal trauma. *Curr Opin Neurol*, 1994. 7(6): p. 510-6.
17. Melani, A., et al., Striatal outflow of adenosine, excitatory amino acids, gamma-aminobutyric acid, and taurine in awake freely moving rats after middle cerebral artery occlusion: correlations with neurological deficit and histopathological damage. *Stroke*, 1999. 30(11): p. 2448-54; discussion 2455.
18. Ohtani, K., et al., Blocking the glycine-binding site of NMDA receptors prevents the progression of ischemic pathology induced by bilateral carotid artery occlusion in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*, 2000. 871(2): p. 311-8.
19. Saransaari, P. and S.S. Oja, Characteristics of hippocampal glycine release in cell-damaging conditions in the adult and developing mouse. *Neurochem Res*, 2001. 26(7): p. 845-52.
20. Heurteaux, C., et al., Alpha-linolenic acid and riluzole treatment confer cerebral protection and improve survival after focal brain ischemia. *Neuroscience*, 2006. 137(1): p. 241-51.
21. Oda, M., et al., Direct correlation between ischemic injury and extracellular glycine concentration in mice with genetically altered activities of the glycine cleavage multienzyme system. *Stroke*, 2007. 38(7): p. 2157-64.
22. Centonze, D., et al., Adenosine-mediated inhibition of striatal GABAergic synaptic transmission during in vitro ischaemia. *Brain*, 2001. 124(Pt 9): p. 1855-65.
23. Wang, X., et al., Profiles of glutamate and GABA efflux in core versus peripheral zones of focal cerebral ischemia in mice. *Neurosci Lett*, 2001. 313(3): p. 121-4.
24. Saransaari, P. and S.S. Oja, Characteristics of GABA release induced by free radicals in mouse hippocampal slices. *Neurochem Res*, 2008. 33(3): p. 384-93.
25. Jia, J., et al., Pre-ischemic treadmill training affects glutamate and gamma aminobutyric acid levels in the striatal dialysate of a rat model of cerebral ischemia. *Life Sci*, 2009. 84(15-16): p. 505-11.
26. Globus, M.Y., M.D. Ginsberg, and R. Busto, Excitotoxic index—a biochemical marker of selective vulnerability. *Neurosci Lett*, 1991. 127(1): p. 39-42.
27. Deng, X.M., Li, J.B., Liu, S.X., Zhu, C., Changes in amino acid neurotransmitters during cerebral ischemia and reperfusion in awake rats. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2004. 20: p. 660-663.
28. Mendis, S., Prevention and care of stroke in low- and middle-income countries: the need for a public health perspective. *Int J Stroke*, 2010. 5(2): p. 86-91.
29. Alberts, M.J. and B. Ovbiagele, Current strategies for ischemic stroke prevention: role of multimodal combination therapies. *J Neurol*, 2007. 254(10): p. 1414-26.
30. Goldstein, L.B., Acute ischemic stroke treatment in 2007. *Circulation*, 2007. 116(13): p. 1504-14.

31. Saeedeh Arabshahi-Delouee, A.U., Antioxidant properties of various solvent extracts of mulberry (*Morus indica* L.) leaves. Food Chemistry, 2007. 102(4): p. 1233-1240.
32. Zer-Ran Yu, C.-C.H., Yih-Ming Weng, Chun-Li Su, Be-Jen Wang., Physiochemical, antioxidant and whitening properties of extract from root cortices of mulberry as affected by membrane process LWT - Food Science and Technology, 2007. 40(5): p. 900-907.
33. Andallu, B. and N. Varadacharyulu, Antioxidant role of mulberry (*Morus indica* L. cv. Anantha) leaves in streptozotocin-diabetic rats. Clin Chim Acta, 2003. 338(1-2): p. 3-10.
34. Pornanong Aramwit, N.B., Teerapol Srichana., The properties and stability of anthocyanins in mulberry fruits. Food Research International, 2010. 43(4): p. 1093-1097.
35. Andallu, B., et al., Effect of mulberry (*Morus indica* L.) therapy on plasma and erythrocyte membrane lipids in patients with type 2 diabetes. Clin Chim Acta, 2001. 314(1-2): p. 47-53.
36. А.Т. Кочикян, А.В.Т., Т.С. Маркарян, Л.В. Ревазова., Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в некоторых лекарственных и пищевых растениях. Второй международный симпозиум "Биофарма-2010 от науки к промышленности", сборник тезисов., 2010: p. 22-23.
37. Tamura, A., et al., Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab, 1981. 1(1): p. 53-60.
38. Pearson, S.J., et al., Electrochemical detection of human brain transmitter amino acids by high-performance liquid chromatography of stable o-phthalaldehyde-sulphite derivatives. J Neural Transm Gen Sect, 1991. 86(2): p. 151-7.
39. Rowley, H.L., K.F. Martin, and C.A. Marsden, Determination of in vivo amino acid neurotransmitters by high-performance liquid chromatography with o-phthalaldehyde-sulphite derivatisation. J Neurosci Methods, 1995. 57(1): p. 93-9.
40. Walf, A.A. and C.A. Frye, The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. Nat Protoc, 2007. 2(2): p. 322-8.
41. Dohmen, C., et al., Extracellular correlates of glutamate toxicity in short-term cerebral ischemia and reperfusion: a direct in vivo comparison between white and gray matter. Brain Res, 2005. 1037(1-2): p. 43-51.
42. Hutchinson, P.J., et al., Increases in GABA concentrations during cerebral ischaemia: a microdialysis study of extracellular amino acids. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. 72(1): p. 99-105.
43. Dalkara, T., Erdemli, G., Barum, S., Onur, R, Glycine is required for NMDA receptor activation: electrophysiological evidence from intact rat hippocampus. Brain Research 1992. 576: p. 197-202
44. Pullan, L.M., et al., Excitatory amino acid receptor potency and subclass specificity of sulfur-containing amino acids. J Neurochem, 1987. 49(4): p. 1301-7.
45. Choi, D.W., J.Y. Koh, and S. Peters, Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: attenuation by NMDA antagonists. J Neurosci, 1988. 8(1): p. 185-96.
46. Butcher SP, B.R., Graham DI, McCulloch J., Correlation between amino acid release and neuropathologic outcome in rat brain following middle cerebral artery occlusion. Stroke, 1990. 21(12): p. 1727-1733.
47. Small, D.L. and A.M. Buchan, Mechanisms of cerebral ischemia: intracellular cascades and therapeutic interventions. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996. 10(1): p. 139-46.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ ЧЕРНОЙ ШЕЛКОВИЦЫ (*MORUS N.*) НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОАКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ТРЕВОЖНОСТЬ КРЫС ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Маргарян Т.С.¹, Карамян С.Т.¹, Кочикян А.Т.¹, Енкоян К.Б.², Топчян А.В.¹

¹ ЕГМУ, кафедра технологии лекарств

² ЕГМУ, кафедра биохимии

Ключевые слова: ишемия, *Morus n.*, ОСМА, нейроактивные аминокислоты, ГАМК, глутамат, индекс эксайтотоксичности

Введение. Ишемическое повреждение мозга является одной из основных причин смертности в мире. Окклюзия средней мозговой артерии (ОСМА) является частой причиной инсульта у людей. Черная шелковица (*Morus nigra*) – многолетнее растение – широко распространена в армянской флоре. Она богата нейроактивными аминокислотами (аспартат, глутамат, глицин, ГАМК) и *in vitro* проявляет выраженную антиоксидантную активность. В данном исследовании оценивается влияние водного экстракта листьев Черной шелковицы (ЭЛШ) на уровни глутаминовой кислоты (ГЛУ), аспарагиновой кислоты (АСП), глицина (ГЛ), таурина (ТАУ) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в гипоталамусе, гиппокампе и коре головного мозга у крыс при окклюзии средней мозговой артерии.

Материал и методы. В исследовании были использованы нелинейные белые крысы-самцы массой 240-260 г. Крысы были разделены на 3 группы: контрольную (условно-оперированные), ишемическую и леченную (ишемия плюс ЭЛШ). Локальная ишемия мозга была вызвана окклюзией левой СМА под наркозом хлорал гидрата (400мг/кг). ЭЛШ (8мл/кг) был введен через 1,5 часа после ОСМА. Концентрации

нейротрансмиттерных аминокислот определялись с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Нами был также рассчитан индекс эксайтотоксичности (ИЭ). Степень тревожности животных оценивалась с помощью приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ).

Результаты. Результаты исследования выявили низкий уровень ГАМК и высокое значение ИЭ на 6-ой день после ишемии во всех исследованных структурах в ишемической группе. В группе, получавшей ЭЛШ, уровень ГАМК был в 6-9 раз выше по сравнению с ишемической группой. На фоне лечения, на 6-е сутки ИЭ был ниже по сравнению с контрольной группой.

Применение ЭЛШ привело к анксиолитическому эффекту, что выражалось увеличением входов в открытые и закрытые рукава и времени, проводимого в открытых руках в ПКЛ.

Выводы. Результаты исследования постулируют, что ЭЛШ корректирует уровни нейротрансмиттерных аминокислот и снижает индекс эксайтотоксичности во всех исследованных областях головного мозга и препятствует развитию опорно-двигательной дисфункции и тревожности, вызванной ишемией.

SUMMARY

INFLUENCE OF MORUS N. LEAF EXTRACT ON QUANTITATIVE CHANGES OF NEUROACTIVE AMINO ACIDS IN DIFFERENT BRAIN STRUCTURES AND ON ANXIETY OF RATS IN FOCAL CEREBRAL ISCHEMIA

Margaryan T.S.¹, Karamyan S.T.¹, Gochikyan A.T.¹, Yenkovyan K.B.², Topchyan H.V.¹

¹ YSMU, Department of Pharmaceutical Technology,

² YSMU, Department of Biochemistry

Keywords: Ischemia, *Morus n.*, MCAO, neuroactive amino acid, GABA, glutamate, excitotoxic index

Introduction: Brain ischemic injury is one of the major causes of death in the world. Occlusion of the middle cerebral artery (MCAO) is a common cause of stroke in humans. Black mulberry (*Morus nigra*) is the perennial plant widely spread in Armenian flora. It is abundant with neuroactive amino acids (aspartate, glutamate, glycine, GABA) and exhibits antioxidant activity *in vitro*. The current study evaluated the effect of Mulberry leaf aqueous extract (MLE) on the hypothalamic, hippocampal and cortical levels of glutamic acid (Glu), aspartic acid (Asp), glycine (Gly), Taurine (Tau) and gamma-aminobutyric acid (GABA) in rats undergone middle cerebral artery occlusion (MCAO).

Materials and methods: Non-linear male albino rats weighing 240-260 g. were used for the study. The rats were divided into 3 groups: control (sham-operated), ischemic, and treated (ischemia plus MLE). Local brain ischemia was induced by oc-

cluding left MCA under chloral hydrate anesthesia (400mg/kg). MLE (8ml/kg) was given 1.5 hours after MCAO. Amino acid concentration was evaluated by high liquid performance chromatography. Behavior changes were assessed by the elevated plus maze (EPM). The excitotoxic index (EI) was calculated.

Results: The study results revealed low levels of GABA and high value of EI 6 days after ischemia in all investigated structures in the ischemic group. The GABA level in the treated group was 6-9 times higher compared to that in the ischemic group. In comparison with the control group, the EI in the treated group was lower.

MLE use in rats led to anxiolytic activity by increasing entries to both open and closed arms and increasing time spent in open arms of EPM.

Conclusion: The study results suggest that MLE correlates neurotransmitter amino acids levels and decreases excitotoxic index in all brain regions. It prevents development of anxiety and locomotor dysfunction after ischemia.

УДК: 611.3:611.8+616.34-009.11

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Петросян Р.Р.
ЕГМУ, кафедра нормальной анатомии

Ключевые слова: гемомикроциркуляторное русло, новорожденные, врожденные пороки сердца

В литературе очень мало исследований, специально посвященных изучению состояния системы гемомикроциркуляторного русла (ГМЦР) при ВПС. Вместе с тем, для клиники знание состояния этой системы крайне важно, поскольку при ее участии осуществляются все обменные процессы, определяющие характер и уровень пластического и энергетического обеспечения органов и тканей развивающегося организма [6, 7]. Опыт изучения патологии этой системы показал, что при многих болезнях человека она подвергается морфологической перестройке, характер и степень выраженности которой могут быть разными в зависимости от причин, ее вызывающих [5]. Кроме того, недостаточно изучена патоморфология системы гемомикроциркуляции у новорожденных, умерших от ВПС в ранний неонатальный период. Известно, что гематотканевой и транскапиллярный обмен осуществляется на уровне микроциркуляторного русла. Целесообразность изучения характера и особенностей расстройств системы гемомикроциркуляторного русла продиктована и тем обстоятельством, что возникающая в первую половину внутриутробного развития плода гипоксия является одной из причин врожденных пороков развития. Проблема гипоксии плода и новорожденного, которая тесно связана с состоянием микроциркуляторной системы, продолжает оставаться актуальной не только в медицинском, но и в социальном плане. Нет ни одной другой возрастной группы, столь подверженной влиянию гипоксии, как ранняя неонатальная [1, 2, 3, 4]. Решение всех этих вопросов будет способствовать дальнейшему прогрессу перинатологии и улучшению здоровья будущих поколений.

Изучение врожденных пороков сердца (ВПС) является одной из главных задач нашего исследования. Известно, что эти пороки сердца представляют собой весьма обширную и разнородную группу заболеваний.

Целью настоящего исследования явились морфологическое исследование сердца с анализом структурных преобразований ГМЦР сердца у новорожденных, умерших от врожденных пороков сердца в перинатальный период в Республике Армения.

Материал и методы работы

Патоморфологические изменения сердца (паренхимы, стромы) и состояние гемомикроциркуляторного русла исследовались на аутопсийном материале 48-ми новорожденных, умерших от врожденных пороков сердца в ранний неонатальный период. Изучался также аутопсийный материал 20-ти новорожденных, умерших от других заболеваний, в частности от травм в ранний неонатальный период, которые послужили контрольной группой. В ходе нашего исследования наиболее часто встречались следующие нозологические формы ВПС.

Нозологические формы ВПС	Выявляемость от общего числа ВПС
дефект межжелудочковой перегородки	23,30%
дефект межпредсердной перегородки	10,00%
трехкамерное сердце	16,00%
общий артериальный ствол	7,30%
транспозиция магистральных сосудов	6,00%
открытый артериальный проток	2,70%
тетрада Фалло	2,00%
остальные пороки сердца	32.7%

Из таблицы видно, что чаще всех встречался дефект межжелудочковой перегородки. Как правило, дефект располагался в верхней перепончатой части перегородки, значительно реже - в мышечной части. Нами выявлены различные формы данного ВПС: от дефекта перегородки, размером в несколько миллиметров, вплоть до полного отсутствия перегородки с образованием общего желудочка и формированием трехкамерного сердца. Макроскопически сердце имело три камеры: два предсердия и один желудочек, устье легочной артерии располагалось позади устья аорты и оба магистральных сосуда выходили из общего желудочка. Стенка общего желудочка была утолщена, а сердце было округлой формы.

Патоморфологические изменения при этих пороках сердца сопровождались выраженным отеком и g - метакромазией стромы и стенок сосудов сердца, об-

наруживались очаги вакуольной дистрофии кардиомиоцитов с появлением оптически пустых клеток, наряду с дистрофическими процессами наблюдались явления гипертрофии кардиомиоцитов с крупными ядрами с отсутствием PAS положительного вещества в цитоплазме.

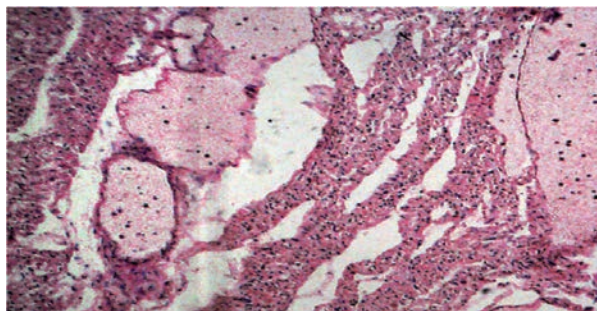


Рис. 1 Выраженный периваскулярный отек стромы миокарда с полнокровием вен, образованием белых и гиалиновых тромбов, дистрофией кардиомиоцитов (окраска гематоксилин-эозином ув.200)

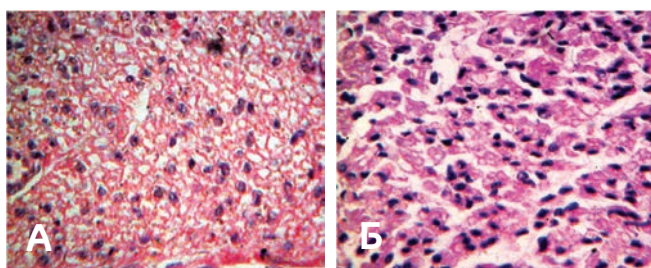


Рис. 2 (А) Выраженная вакуольная дистрофия кардиомиоцитов. Выявляются оптически пустые клетки, гипертрофированные кардиомиоциты с крупными гиперхромными ядрами (окраска по PAS методу ув. 400)

(Б) В отдельных кардиомиоцитах картина вакуольной дистрофии с отсутствием PAS положительного субстрата, по периферии рисунка в отдельных кардиомиоцитах умеренное содержание гранул гликогена (окраска по PAS методу ув. 400)

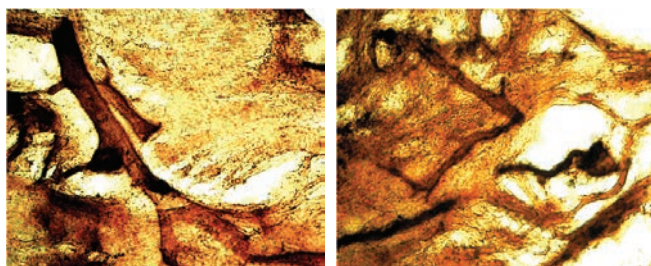


Рис. 3 Отсутствие капиллярной сети, прослеживаются свободные сосудистые выросты, отсутствие истинных капилляров. АТФ-азный метод Чилингаряна ув. 400

При микроскопическом исследовании были выявлены: выраженный периваскулярный отек стромы миокарда с полнокровием вен, образования белых и гиалиновых тромбов, дистрофия кардиомиоцитов, при окраске

пикрофуксином по Ван-Гизону выявлена выраженная дистрофия в строме миокарда и стенках сосудов, очаги пикринофилии соединительной ткани, в частности коллагеновых волокон, которые от фуксина приобрели кирпично-желтый цвет, участки зернисто-глыбчатого распада отдельных миофибрилл (рис.1, 2).

Ремоделирование конструкции гемомикроциркуляторного русла проявлялось обеднением обменного звена истинными капиллярами, их запустеванием, склерозом и редукцией. Развивалась капилляротрофическая недостаточность, с чем и были связаны вышеперечисленные дистрофические, атрофические и склеротические изменения (рис.3).

Заключение

Известно, что послеродовая адаптация к внеутробной жизни сопровождается мобилизацией процессов, обеспечивающих оптимальный метаболизм паренхиматозных и стромальных клеток миокарда в условиях его дальнейшей дифференциации и функциональной деятельности (контракtilная активность, гормональная функция и др.). Немаловажное место в этих сложных многоступенчатых процессах отводится гемомикроциркуляторному руслу, поскольку именно на уровне конечного звена сердечно-сосудистой системы осуществляется транкапиллярный обмен, обеспечивающий на всех этапах развития миокарда, и, особенно в перинатальный период, своевременное поступление питательных веществ и кислорода в миокард для столь необходимых для него энергетических затрат. Именно поэтому изучение структурных изменений в микроциркуляторном русле миокарда в постнатальный период является, на наш взгляд, задачей первостепенной необходимости, поскольку в механизме индукции пороков сердца и последующего формирования дистрофических процессов лежат именно структурные изменения гемомикроциркуляторного русла.

Целесообразность изучения характера и особенностей расстройств в системе гемомикроциркуляторного русла продиктована и тем обстоятельством, что возникающая в перинатальный период гипоксия является одной из причин врожденных пороков развития.

Выводы

1. Результаты морфологических исследований в кардиомиоцитах, строме, гемомикроциркуляторном русле сердца при более часто встречающихся врожденных пороках сердца показали выраженные дистрофические, атрофические и склеротические

изменения, которые в основном носили неспецифический характер и были более или менее выражены при разных формах пороков сердца.

2. Ремоделирование конструкции гемомикроциркуляторного русла проявлялось обеднением обменного

звена истинными капиллярами, их запустеванием, склерозом и редукцией. Развивалась капилляротрофическая недостаточность, с чем и были связаны вышеперечисленные дистрофические, атрофические и склеротические изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дашичев В.В., Воловенко В.Н., Олендарь Н.В., Лященко А.Ю. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. // Педиатрия 2004, № 1, стр. 1-3.
2. Дашичев В.В., Шорманов С.В., Олендарь Н.В., Тихонов А.А. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у недоношенных с очень низкой массой тела в периоде ранней адаптации // Педиатрия 2003, № 1, стр. 27-29.
3. Сидоров А.Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник аритмологии, 2000, №18. С. 57-60.
4. Цой Е.Г., Игишаева Л. Н., Галеев А.Р. Вариабельность сердечного ритма в оценке адаптационных процессов у новорожденных. // Педиатрия № 1, 2003 г. ст 23-27.
5. Ярыгин Н.Е., Кораблев А.В., Николаева Т.Н. Конструкция системы гемомикроциркуляции: ее моделирование в эмбриогенезе и ремоделирование в условиях патологии. – М.: Изд-во РГМУ, 2001, 248 с. // Морфология, 2002, № 4, стр. 80-83.
6. Ярыгин Н.Е., Кораблев А.В., Николаева Т.Н., Мякова М.А. Морфологические проявления патологии системы микрогемокрикуляции у недоношенных детей // Архив патологии, 1996, том 58, № 1, стр. 47-51.
7. Ярыгин Н.Е., Николаева Т.Н. Кораблев А.В. Капилляротрофическая недостаточность системы микрогемокрикуляции как одно из проявлений общей патологии // Архив патологии 1996, том 58, № 1, стр. 41-46.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՀԵՄՈՄԻԿՐՈՑԻՐԿՈՒԼԱՏՈՐ ԶՈՒՆԻ ՈՒՄՈՒՄԼԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ԲՆԱԾԻՆ ԱՐԱՏՈՎ ՆՈՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ՄՈՏ

Պետրոսյան Ռ.Ռ.

ԵՊԲՀ, նորմալ անատոմիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ սրտի բնածին արատ, հեմոմիկրոցիրկուլյատոր հուն, նորածին

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել սրտի հեմոմիկրոցիրկուլյատոր հունը վաղ նորածնային շրջանում սրտի բնածին արատներից մահացած նորածինների մոտ: Աշխատանքի ընթացքում ուսումնասիրվել է Հանրապետական մանկական ախտաբանականատոմիական կենտրոնի և Պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ինստիտուտի ախտաբանականատոմիական բաժնում վաղ նորածնային շրջանում սրտի բնածին արատներից մահացած 48 նորածինների սրտից վերցված արխիվային դիակային նյութը: Աշխատանքը ամբողջական դարձնելու նպատակով, որպես ստուգիչ խումբ ուսումնասիրվել է նաև վաղ նորածնային շրջանում այլ

պատճառներից մահացած 20 նորածինների սրտից վերցված արխիվային դիակային նյութը: Կատարվել է սրտի պարենխիմայի, հենքի և հեմոմիկրոցիրկուլյատոր հունի մորֆոլոգիական փոփոխությունների ուսումնասիրություն սրտի այն բնածին արատների դեպքում, որոնք ավելի հաճախ են հայտնաբերվել վաղ նորածնային շրջանում մահացած նորածինների մոտ: Հայտնաբերվել է մազանոթային անբավարարություն, որը պայմանավորված էր մազանոթային ցանցի, հիմնականում իսկական մազանոթների դատարկման, սկլերոտիկ փոփոխությունների և ապաճման հետ, որն էլ սրտում սնուցախանգարման, ապաճման և սկլերոտիկ փոփոխությունների առաջացման պատճառ է դարձել:

SUMMARY

STUDY OF HEMOMICROCIRCULATORY BED AMONG NEWBORNS WITH CONGENITAL HEART ANOMALIES

Petrosyan R.R.

YSMU, Department of Normal Anatomy

Keywords: hemomicrocirculatory bed, congenital heart defects, newborns

The research included the study of hemomicrocirculatory bed among the newborns who had suffered a death from congenital anomalies at the early neonatal period. The research is based on pathological dissections.

Within the framework of research, the dissection material of 48 infants was studied who had died in the neonatal period and was taken from the Center of Pathological Anatomy of the Re-

public of Armenia. The control group included the archive dissection material of 20 infants who died from other causes. We have also conducted the study of morphological alterations of myocardium, and hemomicrocirculatory bed in case of those congenital anomalies, which frequented those infants who had died at the early neonatal age. Also, hemomicrocirculatory insufficiency was discovered that caused dystrophic, atrophic and sclerotic alterations.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В АРМЕНИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ

Петросян Р.Р.

ЕГМУ, кафедра нормальной анатомии

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, новорожденные, перинатальный период

Целью исследования явились мониторинг и изучение структуры врожденных пороков развития (ВПР) в Армении за последние 5 лет.

Материал и методы работы

Настоящее исследование проводилось на базе отдела патанатомии Института перинатологии, акушерства и гинекологии, Республиканского детского патанатомического центра, а также на данных информационного отдела Министерства здравоохранения и Национального института здравоохранения имени академика С.Х. Авдалбекяна.

Актуальность изучения эпидемиологии врожденных пороков развития обусловлена рядом причин. Во-первых, данные о частоте и структуре ВПР используются при разработке организационных мероприятий по обеспечению специализированной медицинской помощи детям с ВПР. Во-вторых, профилактика ВПР как один из путей снижения перинатальной и детской заболеваемости, инвалидности и смертности недостаточно эффективна без учёта данных об эпидемиологии ВПР. В-третьих, динамический учёт частоты ВПР позволяет проводить оценку экологической напряжённости в регионе. Чрезвычайно важным является использование единых стандартных критериев учета ВПР, что позволяет проводить корректные сравнения данных разных исследователей [1, 2, 3, 5]. Особенно остро стоит проблема детской заболеваемости, одной из причин которой являются врожденные пороки развития. Их вклад в структуру младенческой смертности уже достигает 20% [4].

Частота врожденных пороков развития у новорожденных, умерших в перинатальный период в Армении за последние 5 лет, заметно возросла. Увеличилась частота врожденных пороков центральной нервной системы, множественных врожденных пороков и врожденных пороков сердца. В ходе анализа полученных данных при статистической обработке материала установлено, что за исследуемый период процентное соотношение ВПР к общему количеству перинатальных вскрытий составляет значительную величину. За эти 5 лет увели-

чился удельный вес ВПР у новорожденных, умерших в перинатальный период, достигнув 20% от общего числа вскрытий.

Значительно увеличилась и частота как врожденных пороков развития в целом (на 87%), так и его отдельных нозологических форм.

По нашим данным за 5 лет среди нозологических форм ВПР увеличилась частота врожденных пороков развития центральной нервной системы (ВПР ЦНС) на 137,1%, множественных пороков развития (МВПР) на 103,6% и ВПС. За исследуемый период частота ВПС колебалась в достаточно широких пределах. В пятилетний период общий рост показателя составил более 15,5% (рис. 1).

Одновременное увеличение и частоты, и удельного веса ВПР свидетельствует о значимой и существенной доле пороков развития в общей картине перинатальной смертности.

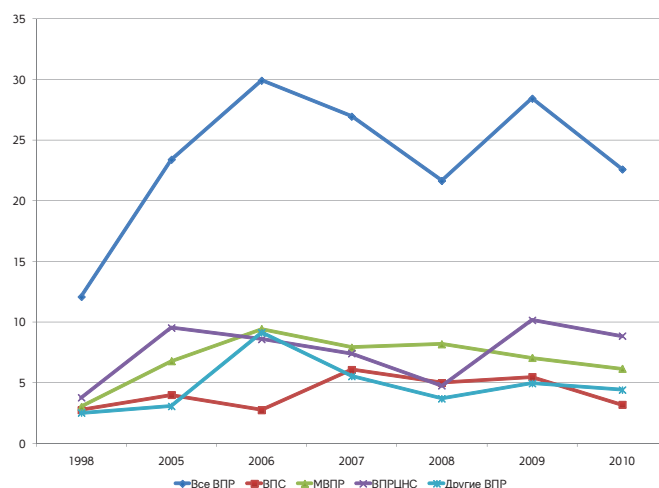


Рис. 1 Динамика частоты общих ВПР и отдельных нозологических форм на 10 000 родов (живорожденные и мертворожденные)

Сравнительный анализ новорожденных с ВПС по полу выявил преобладание случаев у мужского пола. Процентное соотношение доношенных и недоношенных новорожденных показало преобладание недоношенных новорожденных с ВПС (рис. 2).

При изучении процентного соотношения мертворожденных и живорожденных новорожденных с врожденными пороками развития явно прослеживается

тенденция к увеличению случаев мертворожденных с врожденными пороками (рис. 3).

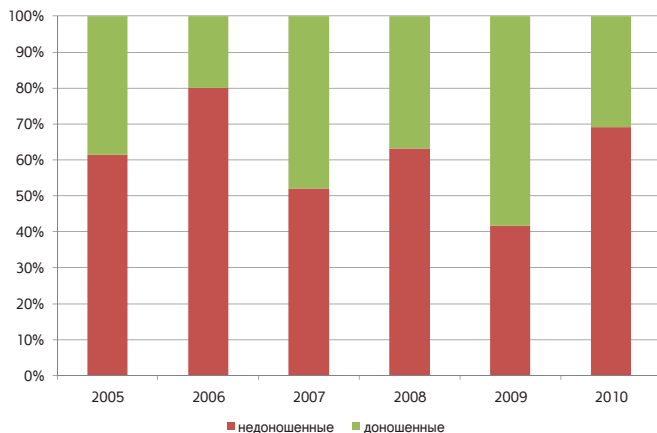


Рис.2 Процентное соотношение доношенных и недоношенных новорожденных с ВПС

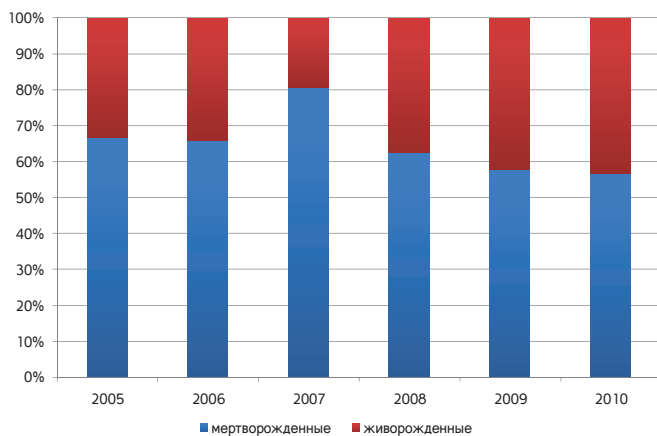


Рис. 3 Процентное соотношение мертво- и живорожденных новорожденных с ВПР

Сравнительный анализ новорожденных, умерших в перинатальный период от ВПС по полу, по процентному соотношению между недоношенными и доношенными новорожденными, а также между живорожденными и мертворожденными новорожденными при ВПР, позволит выявить основные группы риска рождения детей с врожденными пороками развития. Использование методически правильной системы сбора данных по ВПР позволит предпринимать целенаправленные мероприятия для их ранней диагностики и профилактики. Снижение процентного соотношения врожденных пороков сердца к общему числу врожденных пороков развития у новорожденных, умерших в перинатальный период, нами расценивается как положительный фактор и свидетельствует о ранней и точной диагностике некоторых ВПС и эффективности их современной хирургической коррекции.

Заключение

Считается общепризнанным, что статистический анализ является не только инициальным этапом в изучении распространенности и частоты исключительно всех заболеваний, но и служит немаловажным подспорьем при последующем анализе характера и особенностей течения отдельных заболеваний, с учетом климато - географических, генетических и многочисленных других эндо - и экзогенных факторов, задействованных в конкретных регионах.

Именно поэтому в нашем конкретном случае изучение распространенности ВПР и, в первую очередь, ВПС в Республике Армения, является, на наш взгляд, необходимым звеном в дальнейших многогранных исследованиях в области кардиологии. В этой связи изучение структурных и функциональных параметров внутрисердечного кровообращения, в особенности путей регионального кровообращения, является весьма актуальной как для периода новорожденности, так и общей неонатологии.

Выводы

1. Частота врожденных пороков развития у новорожденных, умерших в перинатальный период в Республике Армения за последнее десятилетие заметно возросла. Увеличилась частота пороков центральной нервной системы на 134,1%, множественных врожденных пороков на 103,6% и пороков сердца на 15,5%.
2. 64,6% новорожденных, умерших в перинатальный период от ВПС, были мальчиками, 54% от общего числа умерших новорожденных с ВПС были недоношенными. 20% от общего числа перинатальных вскрытий составили ВПР, при этом 65,6% были мертворожденными новорожденными с ВПР.
3. Увеличение числа врожденных пороков развития диктует необходимость создания целенаправленной государственной исследовательской программы для профилактики, раннего выявления и возможной коррекции некоторых видов врожденных пороков развития.
4. Использование методически правильной системы сбора данных по ВПР позволит с большой точностью говорить о частоте данной патологии и предпринимать соответствующие профилактические мероприятия как общепопуляционного, так и индивидуального характера. В связи с этим развитие мониторинговых систем по учету врожденных пороков развития требует особого внимания и широкого внедрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р., Жилина С.С., Макарова В.П., Коровкина А.Е. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике // Педиатрия, 2007, том 86, № 3, стр. 8-14.
2. Бузинов Р.В., Зайцева Т.Н., Лазарева Н.К. О необходимости эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития среди детского населения в Ар-хангельской области // Экология человека, 2004, № 6, стр. 22-24.
3. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносов М.И. Эпидемиология врожденных аномалий развития новорожденных в Белгороде // Российский педиатрический журнал, 2006, № 4, стр. 45-46.
4. Демикова Н.С., Лапина А.С. Описательная эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2009, № 54, стр. 66-71.
5. Иванов В.П., Чурносов А.И., Кириленко А.И. Распространенность и структура врожденных пороков развития у детей Курской области // Педиатрия, 1995, № 5, стр. 58-60.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ ՆՈՐԱԾԻՆՆԵՐԻ ԲՆԱԾԻՆ ԱՐԱՏՆԵՐԻ ՄՈՆԻԹՈՐԻՆԳԻ ԿՐԾԱՏ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ՎԵՐՋԻՆ 5 ՏԱՐՈՒՄ

Պետրոսյան Ռ.Ռ.

ԵՊԲՀ, Նորմալ անատոմիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ սրտի բնածին արատ, նորածին, պերինատալ շրջան

Աշխատանքի նպատակն է կատարել բնածին արատների վիճակագրական հետազոտություն պերինատալ շրջանում մահացած նորածինների մոտ ախտաբանաանատոմիական դիախեթմաների հիման վրա ՀՀ-ում վերջին 5 տարում, Վիճակագրական հետազոտությունները իրականացվել են Առողջապահության նախարարության ինֆորմացիոն բաժնի, ինչպես նաև ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Ս.Զ. Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտի տվյալների հիման վրա:

Վերջին 5 տարում ՀՀ-ում ավելացել է բնածին արատների տարածվածությունը պերինատալ շրջանում մահացած նորածինների մոտ: Ավելի հաճախ հանդիպում են նյարդային հա-

մակարգի արատները, բազմակի արատները, սրտի բնածին արատները: Վերջինիս իմացությունը թույլ է տալիս նպատակալաց միջոցառումներ ձեռնարկել այդ արատների վաղաժամ հայտնաբերման և կանխարգելիչ միջոցառումների իրականացման համար:

Պերինատալ շրջանում սրտի բնածին արատներից մահացած նորածինների սեռային առանձնահատկությունների, հասուն և անհաս ծնված նորածինների տոկոսային հարաբերության, ինչպես նաև բնածին արատներով կենդանի և մահացած ծնված նորածինների տոկոսային հարաբերության տվյալների ուսումնասիրությունը թույլ է տալիս հայտնաբերել բնածին արատներով նորածինների ռիսկի խմբերը:

SUMMARY

BRIEF CHARACTERISTICS OF CONGENITAL ANOMALIES AMONG NEWBORNS WITH CONGENITAL HEART ANOMALIES IN ARMENIA OVER THE PAST 5 YEARS

Petrosyan R.R.

YSMU, Department of Normal Anatomy

Keywords: congenital heart defects, newborns, perinatal period

The works seeks to do statistic research into the death of newborns with congenital anomalies in the perinatal period over the past 5 years in the Armenia. The statistic research was performed by the information department of the Ministry of Health Care and the data provided by the National Institute of Health Care after S.K. Avdalbekyan.

The most common anomalies include multiple congenital anomalies, those of the nervous system and congenital heart anomalies. The premature discovery of these anomalies allows

to take the required preventive measures. We estimate the decrease of the percentage of congenital heart anomalies among all congenital anomalies as positive, as we believe it to be related to the early diagnosis of various forms of congenital anomalies and surgical intervention. The study of the gender properties, the percentage of stillborn infants, as well as the percentage of the mature and immature infants born with congenital anomalies has allowed to establish the risk groups of infants with congenital anomalies.

ՀՏԴ: 611-018.62:616-001.32

ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՀԻՍՏՈՖԵՐՄԵՆՏԱՅԻՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎ ՃՆՇՄԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Հարթենյան Ն.Ս., Կասպարովա Ի.Ս.
ԵՊԲՀ, հյուսվածաբանության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ սրտամկան, երկարատև ճնշման համախտանիշ

Երկարատև ճնշման համախտանիշը (ԵՃՀ) իրենից ներկայացնում է մեխանիկական գործոնով առաջացած վնասվածքների բարդագույն դրսևորում: Այս տիպի ախտահարման դեպքում մահացությունը հաճախ հանդիպող երևույթ է: Ինչպես բոլոր սթրեսային իրավիճակներում, այնպես էլ այս դեպքում գրեթե բոլոր օրգաններում առանձնացվում է մետաբոլիզմի երկու հիմնական գործընթացների՝ կատաբոլիզմի և անաբոլիզմի փուլերի փոխհարաբերության շեղում:

Այսպես օրինակ, սուր վնասվածքների դեպքում զարգացող հիպերոքսիդիզմ գործընթացներն առաջանում են առաջին 24 ժամում, որի ընթացքում մոլեկուլային մակարդակում սկսվում է սպիտակուցների բնազդում, ՌՆԹ-ի քայքայում: Այդ նույն ժամանակահատվածում բջջային մակարդակում արդեն սկսվում է լիզոսոմային ֆերմենտների ակտիվացում, հյուսվածքային մակարդակում՝ մկանային անոթների սպազմ, իսկ օրգանիզմային մակարդակում՝ կենտրոնական նյարդային համակարգի դրդման և արգելակման գործընթացների խանգարումներ, հիպոֆիզի և մակերիկամի ֆունկցիայի խանգարումներ, արյան մեջ արտահայտված լեյկոցիտոզ և այլն:

Սուր վնասվածքների դեպքում սթրեսային վիճակից մեկ օր անց սկսվում է ադապտացիայի շրջանը, որը տևում է մոտ 2-3 շաբաթ: Այդ փուլում նույնպես դիտվում են բնորոշ ձևաբանական և կենսաբանական տեղաշարժեր, ինչպես օրինակ, մոլեկուլային մակարդակում նկատվում են օրգանային հիպոֆունկցիայի երևույթներ, որոնք առաջանում են ԱԵՖ-ի դեֆիցիտի, միտոքոնդրիոմների քայքայման, ընդհանուր թթվածնային բաղձի հետևանքով:

Այսպիսով, ներկա հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել փորձարարական ԵՃՀ-ի տարբեր փուլերում սրտամկանում տեղի ունեցող հիստոֆերմենտային փոփոխությունները: Աշխատանքը շրջափում է ԵՃՀ-ի վաղ (1-3 օրերը դեկոմպրեսիայից հետո), միջանկյալ (դեկոմպրեսիայի 7-րդ օրը) և ուշ շրջանները (դեկոմպրեսիայի 30-րդ օրը):

Նյութը, մեթոդները և նպատակը

Հետազոտության օբյեկտ են դարձել 130-150 գրամ

զանգվածով 30 ոչ ցեղային արու առնետների սրտի ձախ փորոքի միոկարդի հատվածները: Կենդանիները փորձարարական ազդեցության են ենթարկվել կոնքային վերջույթի տեղային սեղմման հատուկ հարմարանքով: Ախտահարված մակերեսը եղել է ազդրի ներքին մակերևույթը: Փորձի տևողությունը կազմել է 1 ժամ: Որպես ստուգիչ խումբ ծառայել են կենդանիներ, որոնք գտնվել են նույն պայմաններում, նույն ժամանակահատվածի ընթացքում, բայց առանց ճնշող բեռի: Միոկարդից հյուսվածքի նշումները վերցվել են մեկժամյա ազդեցությունից 1-3 օր անց, ինչպես նաև գիտափորձի 7-րդ և 30-րդ օրերին, եթերային անզգայացման պայմաններում՝ միանվագ գլխատմամբ: Այնուհետև թարմ սառեցված միոկարդի կտրվածքների վրա, ըստ Նախլասի, (1958) կատարվել են սուկցինատ դեհիդրոգենազայի (ՄԴԳ), լակտատ դեհիդրոգենազայի (ԼԴԳ) ակտիվության որոշման հիստոֆերմենտային հետազոտություններ: Ֆորմազանի հատիկաբեկորային տեղաբախման ինտենսիվությունը և խտությունը որոշվել է համակարգչային «Histology» ծրագրով: Տվյալները ենթարկվել են վարիացիոն վիճակագրական մշակման Ստյուդենտի չափանիշի օգտագործմամբ:

Հիստոքիմիայում «հիդրոլազներ» անվան տակ սովորաբար հասկանում են ֆերմենտներ, որոնք հիդրոլիզում են բարդ եթերային կապերը: Հաշվի առնելով ֆերմենտների ներբջջային տեղակայումը՝ հիդրոլազները կարելի է բաժանել երկու խմբի.

1. հիդրոլազներ, որոնք կապված են թաղանթային գոյացությունների հետ,

2. հիդրոլազներ, որոնք գտնվում են լիզոսոմներում:

Զանի որ ՄԴԳ-ն համարվում է Կրեբսի ցիկլի աերոբ պրոցեսների ինդիկատոր, իսկ ԼԴԳ-ն՝ անաերոբ պրոցեսների ցուցանիշ և գլիկոլիզի վերջնական ֆերմենտ, իսկ այդ երկու ֆերմենտներն էլ առկա են կարդիոմիոցիտների միտոքոնդրիոմներում, հետևապես օքսիդատիվ բնույթի (ՄԴԳ) և գլիկոլիտիկ (ԼԴԳ) ֆերմենտների ակտիվության գնահատման համար օգտագործվել է կտրվածքների մշակումը տետրազոլ կապույտով, որը սև կամ մուգ կապույտ հատիկների ձևով դիֆորմազանի նստվածք է առաջացնում մկանաթելերի այն հատվածներում, որոնք օժտված են ֆերմենտային ակտիվությամբ:

Աղյուսակ 1

Առնետների սրտի ծախս փորոքի միոկարդի ՍԴԳ-ի ակտիվության բնականական ցուցանիշները ԵՃՀ-ի տարբեր փուլերում ($M \pm m$)

Խմբեր	Կենդանիների թիվը	$M \pm m$	σ	Me	M min	M max	t/p
1-3 օրեր	9	$30,3 \pm 2,0$	1,5	30	27	34	$t=15$ ($p<0,0001$)
7-րդ օր	9	$23 \pm 1,5$	1,4	24	20	25	$t=23,2$ ($p<0,0001$)
30-րդ օր	9	$47,3 \pm 1,5$	1,0	47	45	50	$t=9,5$ ($p<0,0001$)
Ստուգիչ խմբեր	9	$63,3 \pm 0,9$	0,5	63	62	65	

Աղյուսակ 2

Առնետների սրտի ծախս փորոքի միոկարդի ԼԴԳ-ի ակտիվության բնականական ցուցանիշները ԵՃՀ-ի տարբեր փուլերում ($M \pm m$)

Խմբեր	Կենդանիների թիվը	$M \pm m$	σ	Me	M min	M max	t/p
1-3 օրեր	9	$52 \pm 1,2$	1,0	52	50	54	$t=2,8$ ($p<0,05$)
7-րդ օր	9	$47,3 \pm 1,5$	1,1	47	45	50	$t=4,8$ ($p<0,01$)
30-րդ օր	9	$54,7 \pm 1,5$	1,5	55	52	57	$t=1,3$ ($p^*>0,05$)
Ստուգիչ խմբեր	9	$57,3 \pm 1,5$	1,1	57	55	60	

Արդյունքները և նրանց բնասրկումը

Մեր կողմից կատարված հիստոքիմիական ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ օքսիդավերականգնմանը մասնակցող ֆերմենտների՝ ՍԴԳ-ի և ԼԴԳ-ի ակտիվությունը փորձարարական ճնշման համախտանիշի պայմաններում ընկճվում է: Այս համախտանիշի մոդելավորման վաղ փուլում (դեկոմպրեսիայից հետո 1-3 օրեր) կարդիոմիոցիտներում հայտնաբերվում է ֆորմազանի և առանձնահատուկ ֆոսֆատազների անհետացում: Հաճախ նշված ֆերմենտների ակտիվությամբ ստուգիչ խմբի կենդանիների կարդիոմիոցիտները հիշեցնող բջիջների հետ միաժամանակ հանդիպում են ավելի նվազ ֆերմենտային ակտիվությամբ օժտված կարդիոմիոցիտներ: Հետազոտության նշված ժամանակահատվածում միոկարդի դիստրոֆիկ օջախներից հեռու տեղամասերում հանդիպում են կարդիոմիոցիտներ, որոնք ՍԴԳ-ի և ԼԴԳ-ի ակտիվությամբ նման են ստուգիչ կենդանիների մկանաթելերին: Ընդ որում, այդ ընթացքում դիֆորմազանի նշանակալի նվազեցումը զուգորդվում է մոնոֆորմազանի պարունակության բարձրացմամբ: Վերջինիս ավելացումը կարդիոմիոցիտների միոքոնդրիումների և այլ կառուցվածքների օքսիդավերականգնման թույլ պոտենցիալի դրսևորում է: Հետազոտության 7-րդ օրը դեհիդրոգենազաների ակտիվությունը կարդիոմիոցիտներում էլ ավելի է նվազում: Նստվածքները կարդիոմիոցիտների ծայրամասերում հայտնաբերվում են կոշտուկների, իսկ կենտրոնում՝ մանր հատիկների ձևով: Դեկոմպրեսիայի 30-րդ օրը փորձարարական առնետների կարդիոմիոցիտները և հենքային բջջային տարրերը ցուցաբերում են դրական հիստոքիմիական

ռեակցիա: ՍԴԳ-ի և ԼԴԳ-ի ակտիվությունը գրեթե չի տարբերվում ստուգիչ կենդանիների սրտամկանային բջիջների դեհիդրոգենազների ակտիվությունից: Որոշակի հետաքրքրություն են ներկայացնում սրտի անոթների հետազոտության արդյունքները: Ընդ որում, սրտամկանի մազանոթներում ֆերմենտների ակտիվությունը ավելի բարձր է, քան կարդիոմիոցիտներում: Անոթներում ՍԴԳ-ի և ԼԴԳ-ի ակտիվության բարձրացման տեղաշարժերը հավանաբար կապված են էներգազոյացման և էներգապառման գործընթացների հետ և դա վկայում է հարթ մկանային բջիջների գերֆունկցիայի մասին:

Այսպիսով՝ մեր փորձերի դեկոմպրեսիայի վաղ և միջանկյալ փուլերում դիտվում է օքսիդավերականգնմանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվության արտահայտված իջեցում, որը փորձի 30-րդ օրը արդեն կարգավորվում է և մոտենում ստուգիչ ցուցանիշներին:

Կատարվել է ֆերմենտների ակտիվության բնականական հաշվարկ:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 1-ից, ստացված բնականական տվյալների համեմատությունը համապատասխանում է որակական հյուսվածաբանական նկարագրությանը և ցույց է տալիս, որ ճնշման համախտանիշի մոդելավորումից մեկ օր անց ՍԴԳ-ի ակտիվությունը ստուգիչ խմբի կենդանիների համեմատությամբ հավաստիորեն նվազում է 52%-ով ($p<0,0001$), 7-րդ օրը նվազում է 64%-ով ($p<0,0001$), իսկ 30-րդ օրը ՍԴԳ-ի ակտիվությունը կարգավորվում է՝ մոտենալով ստուգիչ խմբի ցուցանիշների, սակայն լրիվ վերականգնում տեղի չի ունենում: Այսպիսով, նշված ժամկետում ՍԴԳ-ի ակտիվությունը ստուգիչ խմբի ցուցանիշների համեմատու-

թյամբ ցածր է 25%-ով ($p < 0,0001$):

Հյուսվածաբանական նկարագրությունը և աղյուսակ 2-ում բերված քանակական տվյալները վկայում են, որ փորձարարական եՃՀ-ից 1 օր անց ԼԴԳ-ի ակտիվությունը ստուգիչ խմբի կենդանիների համեմատությամբ նվազում է 9%-ով, ($p < 0,05$), 7 օր անց՝ նվազում է 18%-ով, ($p < 0,01$), իսկ 30-րդ օրը ԼԴԳ-ի ակտիվությունը ոչ հավաստի վերականգնվում է, սակայն չի հասնում ստուգիչ

խմբի ցուցանիշներին: Այսպիսով, նշված ժամկետում ԼԴԳ-ի ակտիվությունը ստուգիչ խմբի կենդանիների համեմատությամբ անհավաստիորեն մնում է բարձր 5%-ով ($p > 0,05$):

Այսպիսով՝ փորձարարական եՃՀ-ի ժամանակ հայտնաբերվել է ՍԴԳ-ի և ԼԴԳ-ի ակտիվության իջեցում, ինչպես նաև նրանց տեղակայման բնույթի փոփոխություններ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Абгарян Г.А., Зилфян А.В., Оганесян О.В. Установка для воспроизведения и изучения в эксперименте патогенеза и терапии синдрома длительного раздавливания. // Рац. Предложение, выданное ЕГМУ, № 158, 1990
2. Авцын А.П., Шахламов В.А. Ультраструктурные основы патологии клетки. // М.: Медицина, 1979. – 316с.
3. Адильбеков К.А. Материалы к изучению патогенеза длительного раздавливания мягких тканей конечностей. // Автореф. дисс. канд. мед. наук – Алмата, 1969, 19с.
4. Артищева М.Ю. Некоторые аспекты патогенеза ранней стадии синдрома длительного раздавливания в свете ультраструктурного и иммуногистохимического анализа (экспериментальное исследование скелетной мышцы, миокарда и лимфатических узлов). // Автореф. дисс. канд. мед. наук., Ереван. 1995. – 19 с.
5. Дубицкий А.Е., Семенов И.А., Чепкин Л.П., Синдром длительного раздавливания тканей // Медицина катастроф, 1993, с. 292-303
6. Цыбуляк Г.Н. Краш-синдром. I. Этиология, патогенез и клиника //Терапевт. архив, 1990, т. 62, № 10, с. 11-16
7. Цыбуляк Г.Н. Краш-синдром. II. Лечение, осложнения, исход // Терапевт. архив, 1990, т. 62, № 10, с. 16-21
8. Better O.S. History of the Crush syndrome from the earthquakes of Messina, Sicily 1909 to Spitak, Armenia 1988 // Am.J. Nephrol. 1997. v. 17, № 3-4, p. 392-394.

РЕЗЮМЕ

ГИСТОФЕРМЕНТАТИВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ

Артеян Н.С., Каспарова И.С.
ЕГМУ, кафедра гистологии

Ключевые слова: миокард, экспериментальный синдром длительного раздавливания

Целью настоящего исследования является изучение гистоферментативных изменений в миокарде при экспериментальном синдроме длительного раздавливания (СДР).

Использованное нами в эксперименте воздействие вызвало нетяжелую форму СДР. У экспериментальных животных сдавлению подвергалась одна тазовая конечность в течение 1-го часа. Результаты проведенных исследований миокарда через 1-3 суток после декомпрессии, а также на 7-ые и 30-ые сутки дают основание утверждать, что на всех стадиях раз-

вивающегося СДР, от 1-ых суток до месяца, выявляются гистоферментативные изменения кардиомиоцитов – снижение активности сукцинат дегидрогеназы (СДГ) и лактат дегидрогеназы (ЛДГ). Эти изменения отличались тем, что наступали рано и не исчезали в течение месяца после декомпрессии. При СДР также отмечалось возрастание уровня продуктов перекисного окисления липидов клеточных мембран, которые способны вызвать окисление различных биологических субстратов, тем самым повреждая белки и липиды мембран, а также инактивировать ферменты, изменять структуры молекул и целостность клетки и ее органелл.

SUMMARY

HISTOENZYMATIC CHARACTERISTIC OF MYOCARDIUM DURING EXPERIMENTAL CRUSH-SYNDROME

Hartenyan N.S., Kasparova I.S.
YSMU, Department of Histology

Keywords: Myocardium, Experimental Crush-Syndrome

The aim of the investigation is to study the histoenzymatic changes of myocardium during experimental crush-syndrome.

The model utilized in the experiment allowed us to have a non-serious form of crush-syndrome. The experimental animals (rats) have been exposed to squeeze over one pelvic extremity during 1 hour. The results of the investigations of myocardium in 1-3 days after the decompression and on the 7th and 30th days allow to assert that at all the stages of developing crush-syndrome, starting from the first day to one month, histoenzymatic changes

of myocardium are displayed (decrease of the activity of lactate and succinate dehydrogenases). The described changes have some peculiarities: they develop early and don't disappear during a month after decompression. Increase of the level of products of lipid peroxide oxidation of cell membranes is noticed during crush-syndrome. The latter can cause oxidation of different biological substrates, thus damaging the membrane proteins and lipids, inactivate enzymes and change the structure of micromolecules and the integrity of the cell with its organells.

ՀՏԴ: 611-018.62:616-001.32+616-092.9+616-076.4

ՄԻՈԿԱՐԴԻ ԵՎ ՆՐԱ ՄԻԿՐՈՇՐՋԱՆԱՌՈՒ ՀՈՒՆԻ ԱՆՈԹՆԵՐԻ ՀԱՄԱՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎ ՃՆՇՄԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Հարթենյան Ն.Ս.

ԵՊԲՀ, հյուսվածաբանության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ սրտամկան, միկրոշրջանառու հուն

Երկարատև ճնշման համախտանիշը (ԵՃՀ) կամ Crush համախտանիշը ծանր ախտաբանություն է, որն առաջանում է տարբեր աղետների, դժբախտ պատահարների ժամանակ: Այն իրենից ներկայացնում է վնասվածքների բարդագույն և բազմաօրգանային դրսևորում, որը հաճախ հանգեցնում է լետալ վախճանի կամ հաշմանդամության: ԵՃՀ-ի ախտաճանաչման հարցում մեծ նշանակություն ունեն երեք հիմնական գործոններ՝

1. ցավային գրգիռը,
2. վնասվածքային թունաբանությունը,
3. պլազմայի կորուստը:

Ըստ կլինիկական ընթացքի՝ տարբերում են այդ համախտանիշի 3 շրջան: Առաջին շրջանը կամ վաղ փուլը ընդգրկում է ճնշումից ազատվելուց հետո 24-72 ժամերը: Այդ ընթացքում արտահայտվում են վնասվածքային շոկին բնորոշ երևույթներ: Երկրորդ կամ միջանկյալ շրջանն ընդգրկում է 4-րդ օրվանից մինչև 8-12-րդ օրերը: Այդ ընթացքում զարգանում է բազմաօրգանային անբավարարություն, այդ թվում և սրտային: Երրորդ՝ վերականգնողական կամ ուշ շրջանը սկսվում է 3-ից 4-րդ շաբաթների ընթացքում:

Ըստ կլինիկական ախտանիշների ծանրության աստիճանի՝ տարբերում են ԵՃՀ-ի չորս հիմնական ձևեր. թեթև, միջին, ծանր և գերծանր: Այդ համախտանիշի կլինիկական պատկերի ընթացքը սերտորեն կախված է ճնշման ուժից և տևողությունից, ճնշման ուժի մակերեսից, ինչպես նաև ճնշման հետևանքով առաջացած տարաբնույթ վնասվածքներից՝ ներքին օրգանների ախտահարումից, արյան անոթների և նյարդերի վնասումից: Ճնշումից ազատվելուց անմիջապես հետո արյան մեջ սկսում են թափանցել թունավոր նյութեր, մետաբոլիզմի արգասիքներ, միոգլոբին և այլն:

Այսպիսով, ներկա հետազոտության նպատակն է եղել բացահայտել միոկարդի և նրա միկրոշրջանառու հունի անոթների ուլտրակառուցվածքային փոփոխությունները Crush- համախտանիշի վաղ, միջանկյալ և ուշ շրջաններում:

Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Հետազոտության օբյեկտ են եղել 130-150 գրամ զանգվածով 30 ոչ ցեղային արու առնետների սրտի ձախ փորոքի միոկարդի հատվածները:

Կենդանիները փորձարարական ազդեցության են ենթարկվել կոնքային վերջույթի տեղային սեղմման հատուկ հարմարանքով: Ախտահարված մակերեսը կազմել է ազդրի ամբողջ ներքին մակերևույթը: Փորձի տևողությունը կազմել է 1 ժամ: Որպես ստուգիչ խումբ ծառայել են նույն ժամանակահատվածի ընթացքում, նույն պայմաններում գտնվող կենդանիներ՝ առանց ճնշող բեռի:

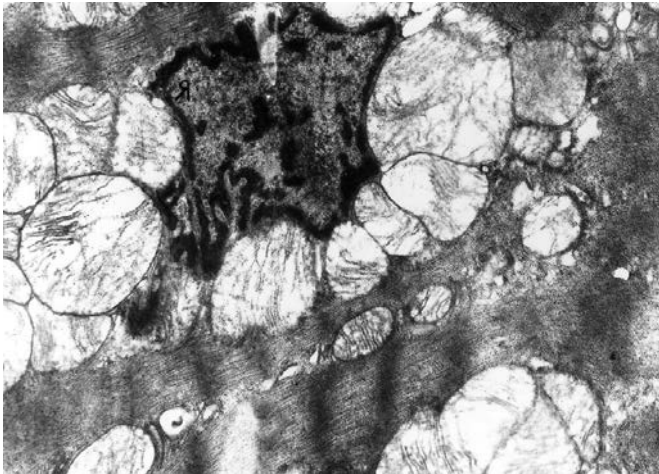
Էլեկտրամանրադիտակային հետազոտության համար նյութը վերցվել է առնետի սրտամկանից՝ եթերային անզգայացման պայմաններում, գիտափորձի մեկժամյա ազդեցությունից 1-3 օր անց, ինչպես նաև գիտափորձի 7-րդ և 30-րդ օրերին: Միոկարդի 1մմ-ից ոչ ավելի հաստությամբ կտորներն ընկղմվել են գլյուտարալդեհիդի 2 % -անոց լուծույթում 0,2Մ կակոդիլատային բուֆերի վրա +4°C-ում: Ապա հյուսվածքի նմուշները լվացվել են 0,15 Մ սառը կակոդիլատային բուֆերում: Այնուհետև մշակվել են OsO₄-ի 1% -անոց լուծույթում կակոդիլատային բուֆերի վրա մինչև 2 ժամ ջերմաստիճանում: Զրագրված կտորները ներծծվել են էպոնի և արալդի-տի խառնուրդում: Հյուսվածքի նմուշները ենթարկվել են մշակման ընդունված եղանակով: Ուլտրաբարակ կտորները պատրաստվել են LKB-8.800 ուլտրահատիչի միջոցով և տեղադրվել ածուխով փոշոտված ցանցերի վրա: Օբյեկտը կոնտրաստացման է ենթարկվել ուրանիլացետատով և արճիճի ցիտրատով (S. Reynold, 1963) և դիտարկվել է JEM-100C (Ճապոնիա) էլեկտրոնային մանրադիտակով 60կՎ արագացվող լարվածության պայմաններում:

Հետազոտության արդյունքները և նրանց քննարկումը

Փորձարարական կենդանիների միոկարդի էլեկտրոնամանրադիտակային հետազոտության ժամանակ Crush- համախտանիշի վաղ փուլում (1-3 օրեր) կարդիոմիոցիտներում հայտնաբերվում է վակուոլային դիստրոֆիայի պատկեր: Կորիզները ստանում են անկանոն ձև, բրոմատինը զբաղեցնում է եզրային դիրք:

Դիտվում է միտոքոնդրիոմների ուռճեցում, նրանց

կատարների կազմափոխում և հոմոգենիզացիա, ինչպես նաև միտոքոնդրիալ մատրիքսի գունաթափում: Որպես միտոքոնդրիումների կազմափոխման արդյունք հանդիպում են միելինային մարմնիկներ: Կարդիոմիոցիտների կծկողական ապարատը բնութագրվում է միոֆիբրիլների գերկծկված վիճակով:



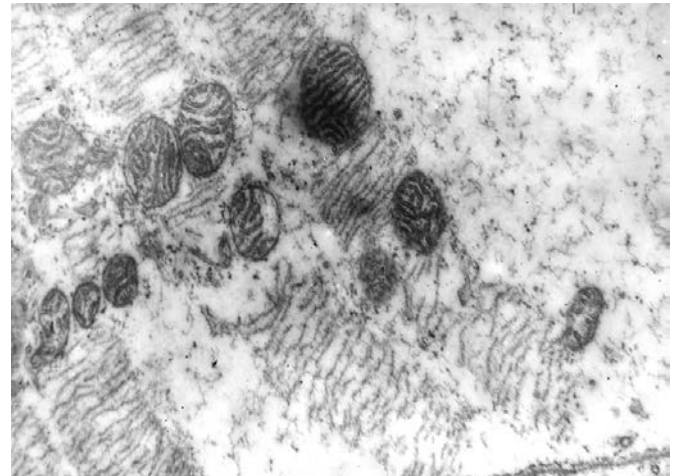
Նկար 1. Կարդիոմիոցիտները փորձարարական 1-ժամյա ճնշումից հետո: Երևում են միտոքոնդրիումային այտուց, նրանց կատարների կազմալուծում և հոմոգենիզացիա, բրոմատինի եզրային դասավորմամբ ոչ Նորմալ կորիզ և գերկծկված վիճակում գտնվող միոֆիբրիլներ (SEU, խոշ. x 17000):

Միջադիր սկավառակների ուլտրակառուցվածքը բնութագրվում է նրանց գալարվածության փոքրացումով, միոֆիբրիլների ամրացման գոտիների դեստրուկցիայով, նրանց թիթեղների միջև եղած տարածության տեղային լայնացումներով: Կարևոր է նշել, որ կարդիոմիոցիտների փոփոխությունները, որպես կանոն, արտահայտվում են արյունատար մազանոթների շրջակայքում: Դեկոմպրեսիայից հետո 3-րդ օրը կարդիոմիոցիտների դեստրուկտիվ փոփոխությունները հաճախում են:

Միոկարդի միկրոշրջանառու հունի անոթների էլեկտրոնամանրադիտակային հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ դեկոմպրեսիայից 1 օր հետո սրտի փորոքներն ավելի հարուստ են մազանոթային ցանցով, քան նախասրտերը: Մազանոթների էնդոթելը երևում է ծալքավոր, հյուժված: Էնդոթելիոցիտների ցիտոպլազմայում հայտնաբերվում են միկրոպինոցիտոզային բշտիկների մեծ քանակություն: Երկու հարևան էնդոթելային բջիջների հանդիպման տեղում հնարավոր են նրանց միացման տարբեր տարբերակներ. կոմիսյոնի տեսքով՝ մեկը մյուսի վրա դրված դիրք, մի քանի իրար մեջ մտնող պրոտոպլազմատիկ ելուստներով շղթայված տեսք: Այսպիսով, Crush համախտանիշի վաղ փուլում, կարդիոմիոցիտներում և միոկարդի միկրոշրջանառու հունի անոթներում ի հայտ են գալիս կոպիտ ուլտրակառուց-

վածքային փոփոխություններ:

Դեկոմպրեսիայից հետո 7-րդ օրը (միջանկյալ շրջան) էլեկտրոնամանրադիտակային հետազոտության ժամանակ ուշադրություն են գրավում կարդիոմիոցիտներում ներբջջային այտուցի նշանները՝ հատկապես կորիզին մոտ հատվածում: Բջիջներում հայտնաբերվում է միոֆիլամենտների Նոսրացում, ինչպես նաև A, I սկավառակների, M - գծերի անհետացում, Z - գծերի ջնջվածություն:



Նկար 2. Միոկարդ: Crush-համախտանիշի 7-րդ օր: Նկատվում է A սկավառակների միոֆիլամենտների քայքայում, I սկավառակների, Z-շերտերի բացակայություն, սարկոմերների դեստրուկցիա (SEU, խոշ. x 18000):

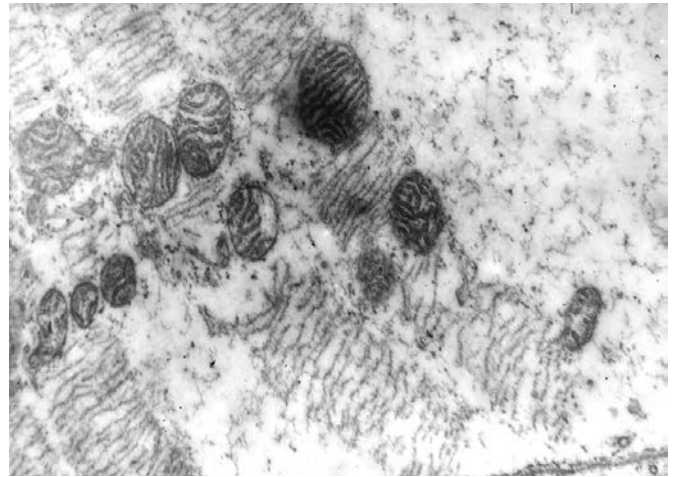
Այս փուլում միոկարդի միջբջջային նյութը նկատելի այտուցված է, հատկապես հարմազանության տարածություններում: Ուշադրություն է գրավում այն փաստը, որ հատկապես մազանոթամերձ կարդիոմիոցիտներում են պարզ դրսևորվում դիստրոֆիկ փոփոխությունները՝ միոֆիբրիլների օջախային կոնտրակտուրաներ, միոֆիլամենտների դեստրուկցիա և քայքայում, միտոքոնդրիումների ուռճեցում: Վերջինս էլ պատճառ է դառնում օքսիդային ֆոսֆորիլացման խանգարմանը:

Միջանկյալ փուլում արյունատար մազանոթների պատերը հաճախ բարակացած են, նրանցում հայտնաբերվում են վնասվածքներ՝ մասնավորապես էնդոթելիոցիտների միջև եղած միացումների խզման տեսքով: Էնդոթելի հիմային թաղանթը երբեմն ընդհատվում է կամ ընդհանրապես բացակայում: Որոշ էնդոթելիոցիտների կորիզները գտնվում են պիկնոզի վիճակում:

Դեկոմպրեսիայից հետո 30-րդ օրը (ուշ շրջան) միոկարդի ուլտրակառուցվածքային պատկերի լրիվ նորմավորում տեղի չի ունենում: Դեռևս նկատվում են ներբջջային այտուցային փոփոխություններով կարդիոմիոցիտներ: Նրանց կորիզները գերաճած են, պարունակում են խոշոր կորիզակներ: Զրոմատինը բամ-

բականման է, նուկլեոպլազման գունաթափված, իսկ կորիզաթաղանթը ոչ միշտ է տարբերակվում: Ցիտոպլազմայում հայտնաբերվում են միոֆիբրիլների դետրոկցիայի օջախներ: Այս ժամկետում միտոքոնդրիոնները դեռևս ուռճացած են՝ վնասված կատարներով: Crush համախտանիշի ուշ շրջանում մազանոթային ցանցի ուսումնասիրման ժամանակ ուշադրություն է գրավում պսևդոնաֆիոմատոզի ֆենոմենը, որը հանդիսանում է նրանց ոլորուն ընթացքի և հնարավոր է նաև, նորագոյացման արդյունք: Մազանոթների բարակ պատը ներկայացվում է էլեկտրոնախիտ շերտի տեսքով, որն առաջանում է էնդոթելիոցիտների ցիտոպլազմայի խտացման արդյունքում: Հանդիպում են մազանոթային պատի ամբողջականության խախտումներ, ինչպես նաև նեղ լուսանցքով մազանոթներ: Այդպիսի սպազմային մազանոթների շուրջը՝ սերտ հպված վիճակում, գտնվում են կազմափոխման նշաններով կարդիոմիոցիտներ: Նման փոփոխությունները վկայում են հեմատոլիոսվածքային պատնեշի թափանցելիության բարձրացման պահպանման և նույնիսկ ուժեղացման մասին, որը հավանաբար նպաստում է մկանային հյուս-

վածքում և սրտի ստրոմայում դիստրոֆիկ փոփոխությունների հարաճմանը՝ պլազմայից տոբսիկ նյութերի թափանցման հաշվին:



Նկար 3. Դեկոմպրեսիայից 30 օր հետո ձախ փորոքի էլեկտրոնագրամայում այտուցված ինտերստիցիալ տարածքում երևում են արյունատար մազանոթների միջածիգ կտրվածքներ: Միոֆիբրիլները գերաճած են և գտնվում են կոնտրակտուրային վիճակում (ՏԷՄ, խոշ. x 9000):

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Азнаурян А.В., Саакян К.Т., Морфофункциональная характеристика легких при синдроме длительного раздавливания// Рос.морф. вед. – 2001.-№1-2,-С 175-178.
2. Артищева М.Ю. "Некоторые аспекты патогенеза ранней стадии СДР в свете ультраструктурного и иммуно-гистохимического анализа." Дисс. канд. Мед. Наук, 1995г.
3. Адильбеков К.А. Морфологические изменения в мышце сердца и почках при синдроме длительного раздавливания.//Тез. докл. 42-й итоговой научн. конф. (Алма-Ат. Мед. ин-т) Алма-Ата, 1970.-С.208-210.
4. Адильбеков К.А. Комплексная детоксикация и иммунокоррекция при тяжелой механической травме с раздавливанием мягких тканей// Авт. дисс. канд. Мед. Наук. М., 1989.-34с.
5. Алексеев П.П. О нерешенных вопросах ранних постишемических расстройств микроциркуляции// Тр. Смол. мед. института – 1979. –Т.60. –С. 3-8
6. Мхитарян Д.С. Нарушение функции и метаболизма сердца при синдроме длительного раздавливания// Авт. дисс. канд. Мед. Наук. Ереван., 2000.-21с.
7. Дубицкий А.Е., Семенов И.А., Чепкий Л.П. Синдром длительного раздавливания тканей// Медицина катастроф. -1993.-С.292-303.
8. Ефремов А.В., Белкина О.М., Зыков А.Л. Активность антиоксидантов в сыворотке крови у животных с экспериментальным синдромом длительного сдавливания// БЭБиМ. – 1992. –Т. 113, № 6. – С.598-599.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КРАШ-СИНДРОМЕ

Артеян Н.С.

ЕГМУ, кафедра гистологии

Ключевые слова: миокард, микроциркуляторное русло

Целью настоящего исследования является изучение ультраструктурных изменений миокарда и кровеносных капилляров при экспериментальном краш-синдроме (КС).

Результаты проведенных исследований миокарда и сосудов через 1-3 суток после декомпрессии, а также на 7-ые и 30-ые сутки, дают основание утверждать, что на всех стадиях развивающегося КС от 1-ых суток до месяца выявляются ультраструктурные проявления патологии клетки.

Эти изменения отличаются некоторыми общими признаками. Они рано наступают, после чего, персистируют и не исчезают в течение месяца после декомпрессии. Ультраструктурная характеристика стенки кровеносных капилляров при этом свидетельствует о повышенной проницаемости гематоканевого барьера. Вместе с тем, обращает на себя внимание слабая выраженность и медленная динамика внутриклеточных регенераторных процессов.

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF MYOCARDIUM AND VESSELS OF MICROCIRCULATORY BED DURING EXPERIMENTAL CRUSH-SYNDROME

Hartenyan N.S.

YSMU, Department of Histology

Keywords: myocardium, microcirculatory bed

The aim of the investigation was to study the ultrastructural changes of myocardium and blood capillaries during experimental Crush-syndrome.

The results of the carried out investigations of myocardium and vessels in 1-3 days after the decompression and on the 7th and 30th days allow us to assert, that at all these stages of developing Crush-syndrome from the first day till one month ultrastructural pathology is displayed in exposed cells.

These changes are distinguished with some general indications. They come early then persist, and do not vanish during, at least, one month after decompression. Ultrastructural characteristics of the blood capillary walls indicate to the high permeability of blood-tissue barrier. At the same time, feebly marked and slow dynamics of intracellular regenerative processes attracted our attention.

ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՄԻ ՇԱՐՔ ԿԱՏԻՈՆԱՅԻՆ ՊՈՐՖԻՐԻՆՆԵՐԻ ՖԻԶԻԿԱԲԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ուլիխանյան Ղ.Ի.

Հայկական դեղագործական ասոցիացիա

Բանալի բառեր՝ պորֆիրիններ, մանրէներ, ֆոտոսենսիբլիզատոր, օպտիկական սպեկտոր, շիճուկային ալբումին

Ներածություն

Տարբեր մանրէների ոչնչացման համար ամենահեռանկարային ուղղություններից մեկը մանրէների ֆոտոդինամիկ ինակտիվացումն է (ՖԴԻ) [1-3]: ՖԴԻ հայեցակարգային սկզբունքները նման են ուռուցքների ֆոտոդինամիկ թերապիայում (ՖԴԹ) լայնորեն կիրառվող սկզբունքներին [4, 5]: Ոչ տոքսիկ ներկանյութերը (ֆոտոսենսիբլիզատորները) կարող են տեղայնալ բջջի վրա/ներսում և, լույսով ակտիվանալով, աջակցել սինգլետային թթվածնի ու ազատ ռադիկալների արտադրմանը, որոնք էլ գրոհելով բջջյան (միկրոօրգանիզմների) վրա՝ կարող են առաջ բերել դրանց բայթալումը: Ներկա ժամանակներում կատիոնային ֆոտոսենսիբլիզատորները համարվում են առավել հեռանկարային միացություններ, որոնք լայնորեն կիրառվում են ուռուցքների ֆոտոդինամիկ թերապիայի և մանրէների ֆոտոդինամիկ ինակտիվացման [2, 5-9] բնագավառում կատարվող հետազոտություններում:

Կատիոնային պորֆիրինները նպաստում են Գրամ(+) և Գրամ(-) մանրէների արդյունավետ ինակտիվացմանը՝ առանց օգտագործելու բջջապատի բնական կառուցվածքի ձևափոխության մեթոդը [10, 11]:

Կատարվող աշխատանքի նպատակն է Գրամ(-) մանրէների նկատմամբ բարձր ֆոտոակտիվությամբ օժտված առավել արդյունավետ նոր կատիոնային ֆոտոսենսիբլիզատորների բացահայտումը՝ առանց դրանց արդյունավետությունը բարձրացնող լրացուցիչ միացությունների ներգրավման: Աշխատանքի այս փուլում ուսումնասիրվել են նոր կատիոնային պորֆիրինների ֆիզիկաքիմիական և օպտիկական հատկությունները, միջավայրի տարբեր պայմաններում դրանց կապումը շիճուկային ալբումինի հետ՝ մեզո-տետրա(4-N-օքսիէթիլպիրիդիլ) պորֆինատո Zn(II) (Zn-TOE4PyP) օրինակով, որը թույլ կտա հաջորդ փուլերում ճշտել հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն Գրամ(+) և Գրամ(-) վտանգավոր մանրէների ոչնչացման չափաբաժինները և դրանց կիրառման եղանակները:

Արդյունքներ և եզրակացություններ

Ներկա աշխատանքում մեր կողմից ընտրվել են 8 առավել հեռանկարային նոր կատիոնային պորֆիրիններ և մետաղապորֆիրիններ՝ տարբեր ծայրային ֆունկցիոնալ խմբերով (օքսիէթիլային, բուէթիլային, ալիլային) [12] և ուսումնասիրվել են դրանց ֆիզիկա-քիմիական և օպտիկական հատկությունները: Հետագույն վել են հետևյալ միացությունները.

- ◆ մեզո-տետրա(4-N-օքսիէթիլպիրիդիլ)պորֆին (TOE4PyP), Zn-TOE4PyP, Ag-TOE4PyP, Co-TOE4PyP;
- ◆ մեզո-տետրա(4-N-բուէթիլպիրիդիլ)պորֆին (TBut4PyP), Zn-TBut4PyP;
- ◆ մեզո-տետրա(4-N-ալիլպիրիդիլ)պորֆին (TAII4PyP), Zn-TAII4PyP

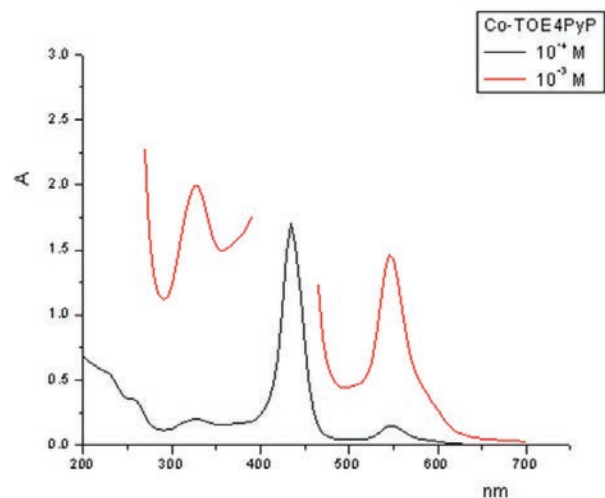
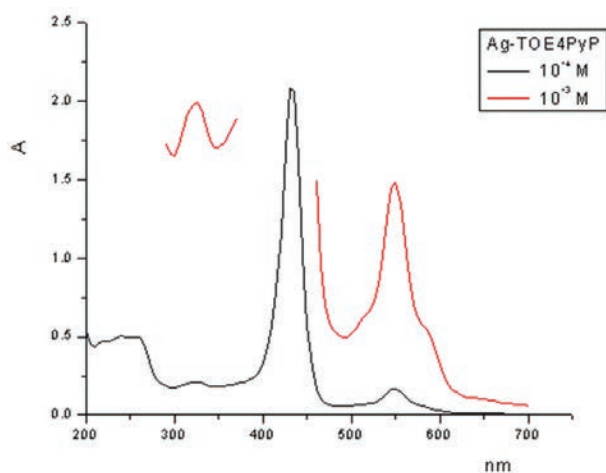
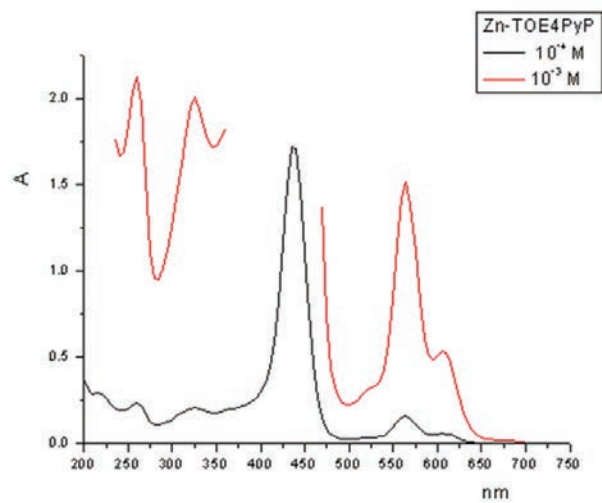
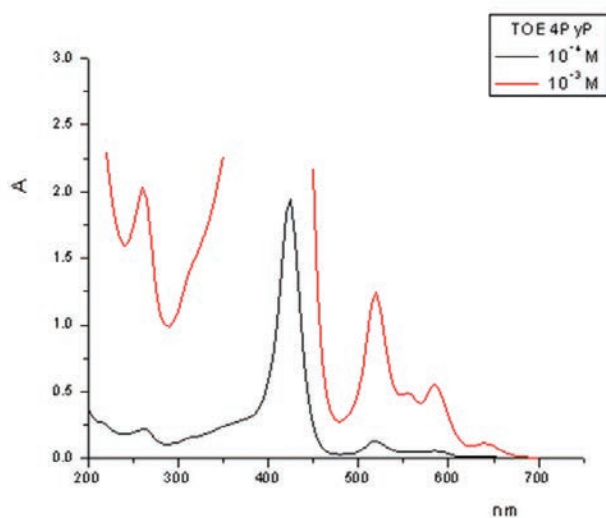
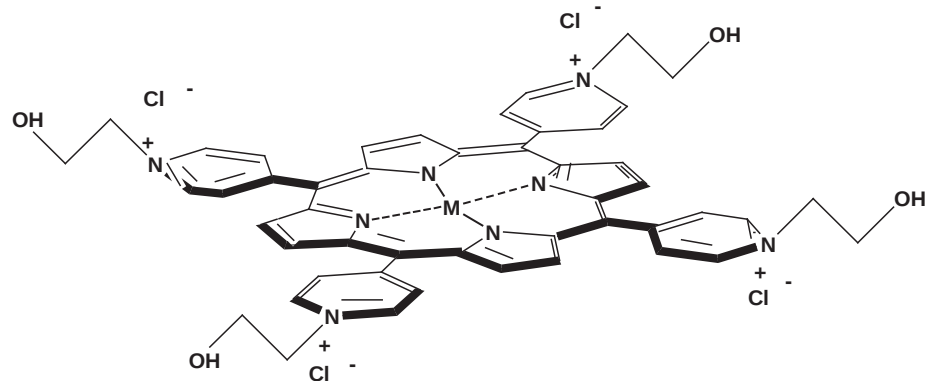
Գել-ֆիլտրման և բրոմատոգրամային մեթոդով պոլիսախարիդային աշտարակի վրա (Սեֆադեքս G-10) ստացվել են այդ միացությունների էլյուցիոն դիագրամները և ցույց է տրվել, որ լուծույթում (0,01 M ֆոսֆատային բուֆեր՝ pH = 7,2-7,4) դիմեր/պոլիմեր մասնաբաժինը չի գերազանցում 1,5 – 2,5 %: Պորֆիրինները 7 օր պահելուց հետո դիմեր/պոլիմեր մասնաբաժնի տոկոսը չի բարձրանում, իսկ 10 օր հետո այն հասնում է 5 – 8 %: Այս տվյալները հաստատվել են նաև պոլիակրիլամիդային գելում՝ գել-էլեկտրաֆորեզի անկախ մեթոդով: Ելնելով ստացված տվյալներից՝ հետագա ուսումնասիրությունները կատարվել են պորֆիրինների թարմ (1-2 օրվա) պատրաստված լուծույթներում:

Ընտրված պորֆիրինների օպտիկական սպեկտրոնները և ֆիզիկաքիմիական հատկությունները ստացվել են Shimadzu UV-VISIBLE Recording Spectrophotometer UV-2100 (Ճապոնիա) սպեկտրաֆոտոմետրի վրա 1,0 և 0,1սմ կվարցային կյուվետներում: Փորձերի արդյունքները ենթարկվել են վիճակագրական մշակման՝ օգտագործելով Ստյուդենտի չափանիշը: 1-3 նկարներում բերված են ուսումնասիրված որոշ պորֆիրինների և մետաղապորֆիրինների սպեկտրոնները, իսկ 1-3 աղյուսակներում՝ պորֆիրինների և մետաղապորֆիրինների առավել կարևոր հատկությունները. Սոռեի տիրույթին բնորոշ կլանման ալիքի երկարությունը (λ_{max}) և յուրաքանչյուր պորֆիրինի մոլային էքստինկցիայի գործակիցները (ϵ , $M^{-1} \text{ սմ}^{-1}$) Սոռեի տիրույթի համար:

Աղյուսակ 1

TOE4PyP պորֆիրինի և նրա մետաղակոմպլեքսների կլանման չափանիշները

N	Պորֆիրինի անվանումը	$\lambda_{\max}$, (H ₂ O), նմ	ϵ , 10 ⁵ , M ⁻¹ սմ ⁻¹
1.	TOE4PyP	423,5	1,96±0,08
2.	Zn-TOE4PyP	437,5	1,74±0,06
3.	Ag- TOE4PyP	432,0	2,13±0,09
4.	Co- TOE4PyP	435,5	1,70±0,05



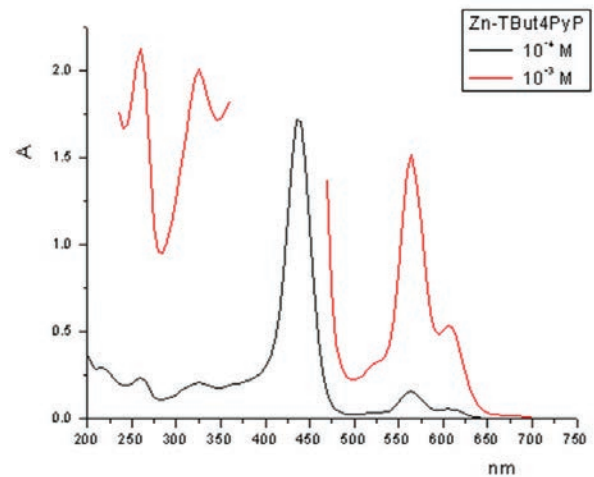
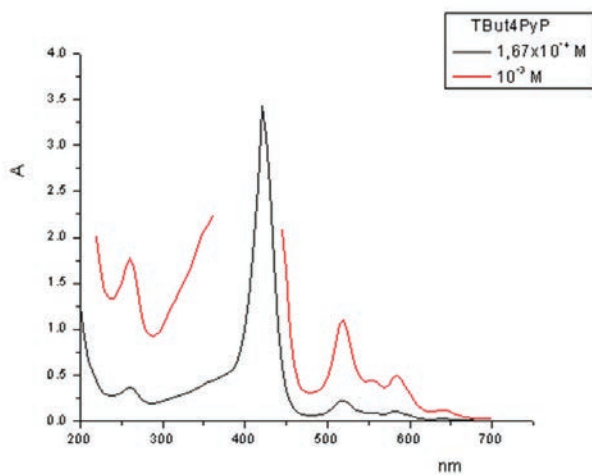
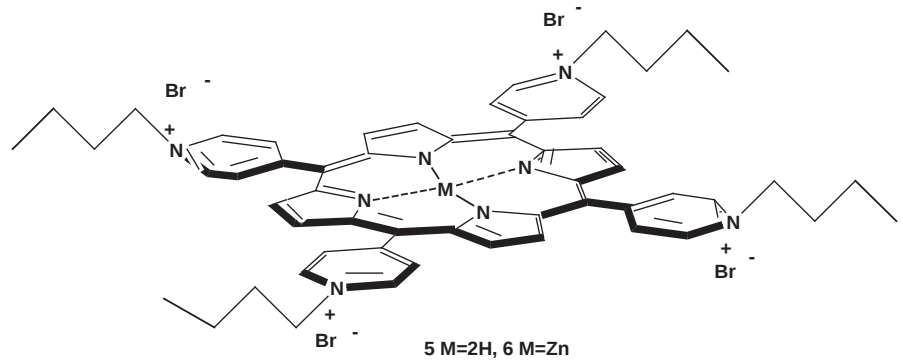
Նկար 1. TOE4PyP պորֆիրինի և դրա մետաղական կոմպլեքսների կլանման օպտիկական սպեկտրները:

$C_1 = 10^{-4}$ M (ներքևի սև գույնի կորը), $C_2 = 10^{-3}$ M (վերևի կարմիր գույնի կորը) (H₂O -ում):

Աղյուսակ 2

TBut4PyP պորֆիրինի և նրա Zn մետաղական կոմպլեքսի կլանման պարամետրերը

N	Պորֆիրինի անվանումը	$\lambda_{\max}$, (H ₂ O), նմ	ϵ , 10 ⁵ , M ⁻¹ սմ ⁻¹
5.	TBut4PyP	421,0	2,01±0,08
6.	Zn-TBut4PyP	436,0	1,46±0,05



Նկար 2. TBut4PyP պորֆիրինի և դրա Zn մետաղական կոմպլեքսի կլանման օպտիկական սպեկտրոները: $C_1 = 10^{-4}$ M (ներքևի սև գույնի կորը), $C_2 = 10^{-3}$ M (վերևի կարմիր գույնի կորը) (H₂O - ում)

Պորֆիրինների էֆեկտիվության չափանիշներից է արյան փոխադրիչ սպիտակուցների (շիճուկային ալբումին, հեմոգլոբին և ցածր խտությամբ լիպոպրոտեիններ) հետ կապվելը [13-16]: Այդ գործընթացի մոդելավորումը *in vitro* պայմաններում (սպեկտրալ կյուվետում) հնարավորություն է տալիս ուսումնասիրել դրանց ֆիզիկաքիմիական հատկությունները և ստացված արդյունքների հիման վրա հետազայում առաջարկել առավել արդյունավետ տարբերակներ ուռուցքների ֆոտոդինամիկ թերապիայի և մանրէների ֆոտոդինամիկ ինակտիվացման բնագավառներում կիրառելու համար: Աբսորբցիոն օպտիկական սպեկտրաչափական մեթոդներով մեր կողմից ուսումնասիրվել են վերը նշված և ընտրված կատիոնային պորֆիրինների կապվելը ցլի շիճուկային ալբումինի (ՑԱ)՝ պորֆիրինի արյան հիմ-

նական սպիտակուց-փոխադրիչի հետ: Ուսումնասիրվել է նաև միջավայրի պարամետրերի (իոնային ուժ և pH) փոփոխության ազդեցությունը ՑԱ-ի հետ պորֆիրինների կապման վրա:

Պորֆիրին-սպիտակուց կապման ուսումնասիրության համար **K** կապման հաստատունը որոշվել է վերլուծության ենթարկելով Սորեի տիրույթի կլանման փոքրացումը, պորֆիրինի լուծույթի վրա աճող կոնցենտրացիաներով սպիտակուցի լուծույթ ավելացնելով՝ համաձայն Կապի և այլ մոդիֆիկացված հարաբերության [17]:

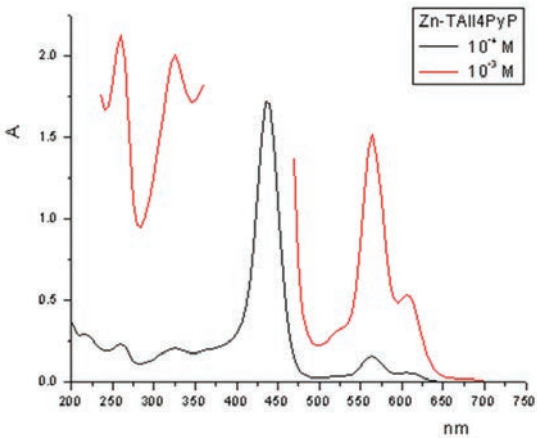
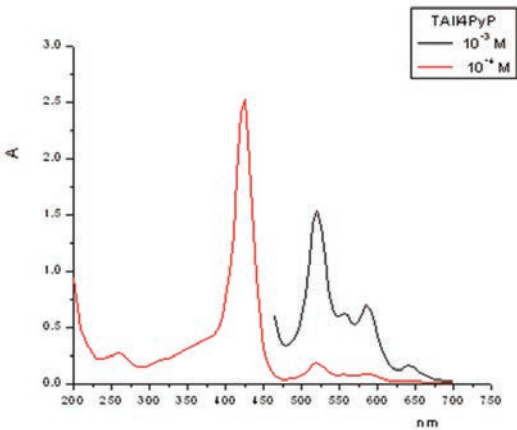
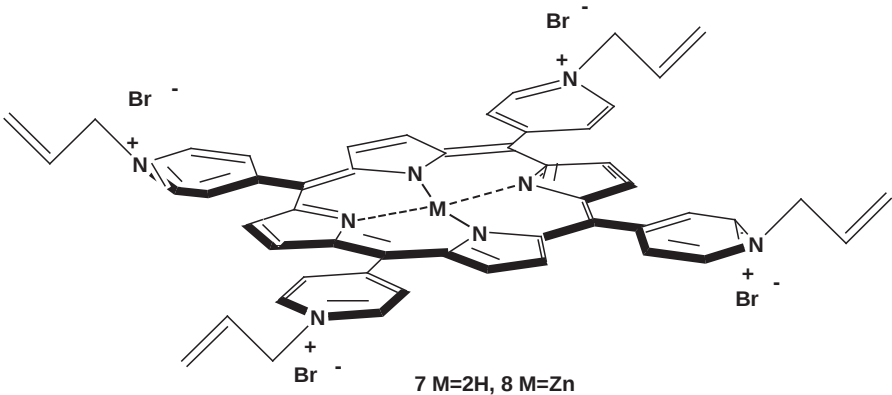
$$A_0 / A_0 - A = 1 / fK[C_{\text{սպիտակուց}}] + 1 / f(1)$$

որտեղ A_0 և A պորֆիրինի լուծույթի կլանման գործա-

Աղյուսակ 3

TAII4PyP պորֆիրինի և նրա Zn մետաղական կոմպլեքսի կլանման չափանիշները

N	Պորֆիրինի անվանումը	λ_{max} , (H ₂ O), նմ	ϵ , 10 ⁵ , M ⁻¹ սմ ⁻¹
7.	TAII4PyP	423,5	2,54±0,12
8.	Zn-TAII4PyP	436,5	1,45±0,05



Նկար 3. TAII4PyP պորֆիրինի և նրա Zn մետաղական կոմպլեքսի կլանման օպտիկական սպեկտրոնները: $C_1 = 10^{-4}$ M (ներքևի կորը), $C_2 = 10^{-3}$ M (վերևի կորը) (H₂O - ում)

կիցներն են սպիտակուցի ներկայության և բացակայության դեպքում համապատասխանորեն: Աղտորեցիայի իզոթերմի վրա $A_0 / A_0 - A$ օրդինատն է և $1 / [C_{\text{սպիտակուց}}]$ արքսիսն է, $1/f$ այն մեծությունն է, որը $A_0 / A_0 - A$ առանցքի վրա համապատասխանում է $1 / [C_{\text{սպիտակուց}}] = 0$ կետին:

Zn-TOE4PyP մետաղապորֆիրինի ցլի շիճուկային ալբումինի հետ կապման օրինակի վրա մեր կողմից ուսումնասիրվել է pH-ի ազդեցությունը K հաստատունի վրա: Աղյուսակ 5-ում բերված են այդ փորձերի արդյունքները:

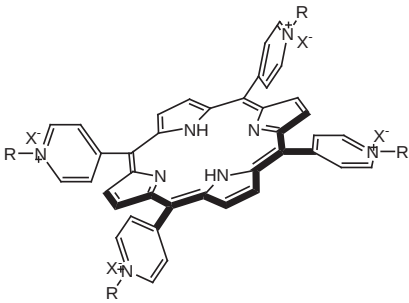
Աղյուսակ 5.

Zn-TOE4PyP մետաղապորֆիրինի ցլի շիճուկային ալբումինի հետ կապման ուսումնասիրությունը լուծույթի տարբեր pH-ի պայմաններում

N	Բուլֆերի մոլյարություն (M)	pH	Կապման հաստատուն (M ⁻¹)
1.	0,01	4,0	5,95 x 10 ⁴
2.	0,01	6,15	1,38 x 10 ⁵
3.	0,01	7,2	1,78 x 10 ⁵
4.	0,01	8,25	2,59 x 10 ⁵
5.	0,01	9,0	3,42 x 10 ⁵
6.	0,01	9,5	1,98 x 10 ⁶

Աղյուսակ 4

5, 10, 15, 20-տեսորա-4-N-տեղակալված պիրիդիլպորֆիրինների ¹H և ¹³C ՄՄՌ սպեկտրների տվյալները



Պորֆիրին	1. H ₂ TOEt4PyP	7. H ₂ TAlI4PyP	8. ZnTAlI4PyP	5. H ₂ TBut4PyP
R	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH=CH ₂	C ₄ H ₉
լուծիչ	ԴՄՍՕ	ԴՄՍՕ	ԴՄՍՕ	ԴՄՍՕ
¹ H				
NH	-3,06	-3,08	-	-3,06
b	9,28	9,25	9,09	9,26
o-Py	9,03 (6,7 Hz)	9,04 (6,6Hz)	8,95 (6,6 Hz)	9,04 (6,4 Hz)
m-Py	9,51 (6,7 Hz)	9,57 (6,6Hz)	9,47 (6,6 Hz)	9,63 (6,4 Hz)
CH ₂ N ⁺	5,04	5,71	5,66 (6,3 Hz)	5,01 (7,5 Hz)
CH ₂	4,21	-	-	2,30 (7,5; 7,4 Hz)
CH ₂ (CH ₃)	-	-	-	1,65 (7,4; 7,3 Hz)
CH ₃	-	-	-	1,14 (7,3 Hz)
-CH=	-	6,54 (17,1; 10,2; 4,5 Hz)	6,52 (17,1; 10,2; 6,3 Hz)	-
=CH ₂ , H _a	-	5,86 (17,1Hz)	5,82 (17,1Hz)	-
=CH ₂ , H _b	-	5,72 (10,2Hz)	5,72 (10,2Hz)	-
CH ₃ (Allyl)	-	-	-	-
OH	5,85	-	-	-
¹³ C				
մեզո-Py	115,847	115,66	116,01	115,66
b	132,616 br.	132,0	132,71*	132,2
i-Py	156,552	156,62	158,59	156,20
o-Py	132,131	132,45	132,57*	132,29
m-Py	143,820	143,33	142,86	143,27
CH ₂ N ⁺	63,307	62,31	62,34	60,39
CH ₂ O	60,120	-	-	-
CH ₂	-	-	-	32,75
CH ₂ (CH ₃)	-	-	-	18,93
CH ₃	-	-	-	13,41
-CH=	-	131,44	131,67	-
-C=	-	-	-	-
=CH ₂	-	122,62	122,65	-
CH ₃	-	-	-	-

Փորձերի երկրորդ շարքում մեր կողմից ուսումնասիրվել են լուծույթի իոնային ուժի ազդեցությունը (բուֆերի մոլարության) ցլի շիճուկային ալբումինի հետ Zn-TOE4PyP պորֆիրինի կապման վրա: Աղյուսակ 6-ում ներկայացված են այդ փորձերի արդյունքները:

Աղյուսակ 6

Ցլի շիճուկային ալբումինի հետ Zn-TOE4PyP պորֆիրինի կապման ուսումնասիրությունը տարբեր մոլարությամբ լուծույթներում

N	Բուֆերի մոլարություն (M)	pH	Կապման հաստատուն (M^{-1})
1.	0,01	7,2	$1,78 \times 10^5$
2.	0,03	7,2	$1,39 \times 10^5$
3.	0,05	7,2	$1,05 \times 10^5$
4.	0,1	7,2	$1,06 \times 10^5$

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել պորֆիրինի ՑՇԱ-ի հետ կապման ուժեղ կախվածությունը ինչպես լուծույթի pH-ից, այնպես էլ իոնային

ուժից: Սպիտակուցի մակրոմոլեկուլի կոնֆորմացիոն փոփոխությունները և պորֆիրինի մոլեկուլի պրոտոնացումը pH-ի փոփոխության դեպքում բերում են կապման հաստատունի նշանակալից փոփոխությունների: **K** հաստատունի նշանակալից փոփոխությունները տեղի են ունենում նաև լուծույթի իոնային ուժի մեծացման դեպքում, որը ցույց է տալիս փորձերի անցկացման անհրաժեշտությունը ցածր իոնային ուժերով միջավայրերում: Արդյունքներից հետևում է, որ միջավայրի պարամետրերի ֆիզիոլոգիական արժեքները (pH=7.2 և բուֆերի մոլարությունը 0,01M) փորձերի անցկացման օպտիմալ պայմաններն են:

Այսպիսով, օպտիկական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ նոր սինթեզված պորֆիրինները և մետաղապորֆիրինները ունեն հզոր կլանում Սորեի տիրույթում (400-500 նմ) և լույսի կլանման կարևոր տիրույթ 600 նմ-ից ավելի բարձր և հետևաբար կարող են ունենալ մեծ հեռանկարներ ինչպես ուռուցքների ֆոտոդինամիկ թերապիայի, այնպես էլ մանրէների ֆոտոդինամիկ ինակտիվացիայի համար:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- Nitzan Y., Dror R., Ladan H., Malik Z., Kimel S., and Gottfried V., "Structure-activity relationship of porphyrins for photoinactivation of bacteria", Photochem. Photobiol., 62(2), 342-347, 1995.
- Merchat M., Spikes J.D., Bertoloni G., Jori G., "Studies on the mechanism of bacteria photosensitization by meso-substituted cationic porphyrins", J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 35, 149-157, 1996.
- Jori G., "Photodynamic therapy and microbial infections: state of the art and perspectives", J. Environ. Pathology, Toxicology, and Oncology, 25(1-2), 505-519, 2006.
- Wainwright M., "Photodynamic antimicrobial chemotherapy", J. Antimicrob. Chemotherapy, 42, 13-28, 1998.
- Hamblin M.R., O'Donnell D.A., Mufthy N., Rajagopalan K., Michaud N., Sherwood M.E., Hasan T., "Polycationic photosensitizer conjugates: effect chain length and Gram classification on the photodynamic inactivation of bacteria", J. Antimicrob. Chemotherapy, 49, 941-951, 2002.
- Reddi E., Ceccon M., Valduga G., Jori G., Bommer J.C., Elisei F., Latterini L., and Mazzucato U., "Photophysical properties and antibacterial activity of meso-substituted cationic porphyrins", Photochem. Photobiol., 75(5), 462-470, 2002.
- Lambrechts S.A.G., Aalders M.C.G., Verbraak F.D., Lagerberg J.W.M., Dankert J.B., Schuitmaker J.J., "Effect of albumin on the photodynamic inactivation of microorganisms by a cationic porphyrin", J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 79, 51-57, 2005.
- Demidova T.N., Hamblin R.M., "Effect of cell-photosensitizer binding and cell density on microbial photoinactivation", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 49(6), 2329-2335, 2005.
- Tome J.P.C., Neves M.J.P.M.S., Tome A.C., Cavaleiro J.A.S., Soncin M., Magaragha M., Ferro S., Jori G., "Synthesis and antibacterial activity of new poly-s-lysine-porphyrins conjugates", J. Med. Chem., 47, 6649-6652, 2004.
- Merchat M., Bertoloni G., Giacomoni P., Villanueva A., and Jori G., "Meso-substituted cationic porphyrins as efficient photosensitizers of Gram-positive and Gram-negative bacteria", J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 32, 153-157, 1996.
- Minnock A., Vernon D.I., Schofield J., Griffiths J., Parish J.H., and Brown S.B., "Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both Gram-negative and Gram-positive bacteria", J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 32, 159-164, 1996.
- Ghazaryan R.K., Sahakyan L.A., Tovmasyan A.G., Vardanyan S.G., Gazaryan A., Aloyan L., Gyulkhandanyan G.V., Hovhannesian V.E. "Synthesis of new water-soluble cationic porphyrins and their catalytic and biological activity". ISTC 7th International Seminar, Scientific Advances in Chemistry: Heterocycles, Catalysis and Polymers as Driving Forces, November, 2004, Abstracts, p.40, Yekaterinburg, Russia, 2004.
- Cohen S., Margalit R. "Binding of porphyrin to human serum albumin". Biochem. J., 270, 325-330, 1990.
- Reddi E., Ricchelli F. and Jori G. "Interaction of human serum albumin with hematoporphyrin and its Zn(2)+ and Fe(3)+-derivatives". Int. J. Pept. Protein Res., 18, 402-408, 1981.
- Sil S., Bose T., Roy D., and Chakraborti A.S. "Protoporphyrin IX-induced structural and functional changes in human red blood cells, haemoglobin and myoglobin". J. Biosci., 29(3), 101-111, 2004.
- Kessel D. "Porphyrin-lipoprotein association as a factor in porphyrin localization". Cancer Lett., 33, 183-188, 1986.
- Kapp E.A., Daya S. and Whitley C.G., "Protein-ligand interactions: Interaction of nitrosamines with nicotinic acetylcholine receptor", Biochem. Biophys. Res. Commun., 167, 1383-1392, 1990.

РЕЗЮМЕ

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КАТИОННЫХ ПОРФИРИНОВ

Улиханян Г.И.

"Армянская фармацевтическая ассоциация"

Ключевые слова: порфирины, фотосенсибилизаторы, оптическая абсорбционная спектроскопия, бычий сывороточный альбумин

В настоящее время катионные фотосенсибилизаторы являются наиболее перспективными соединениями, широко применяемыми в исследованиях по фотодинамической терапии раковых опухолей и фотодинамической инактивации микроорганизмов. Однако, большинство фотосенсибилизаторов слабо влияет на грамотрицательные [Грам (-)] микроорганизмы. Катионные порфирины могут эффективно инактивировать Gram (+) и Gram (-) микроорганизмы, без использования метода модификации натуральной структуры клеточной стенки.

Целью настоящей работы является выявление наиболее эффективных новых катионных фотосенсибилизаторов, обладающих высокой фотоактивностью против Gram(-) микроорганизмов, без привлечения дополнительных соединений, увеличивающих их эффективность. На данном этапе работы нами были проведены исследования физико-химических и оптических свойств новых катионных порфиринов. На приме-

ре тетрахлорида мезо-тетра (N-оксиэтилпиридил) порфинато Zn (II) (Zn-TOE4PyP), методами абсорбционной оптической спектроскопии было изучено их связывание с бычьим сывороточным альбумином (БСА) – основным белком-переносчиком порфиринов в крови. Также было исследовано влияние изменения параметров среды (ионная сила и pH) на связывание БСА с порфиринами. Проведенные исследования показали, что связывание порфиринов с БСА имеет сильную зависимость как от pH, так и от ионной силы раствора. Конформационные изменения макромолекулы белка и изменение протонирования молекулы порфирина при изменении pH приводят к значительным изменениям в величине константы связывания K. Значительные изменения величины K происходят также при увеличении ионной силы раствора, что указывает на необходимость проведения экспериментов в средах при низких ионных силах. Из результатов следует, что оптимальными условиями проведения экспериментов являются физиологические значения параметров среды (pH=7.2 и молярность буфера 0.01M).

SUMMARY

PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF SOME BIOLOGICALLY ACTIVE CATIONIC PORPHYRINS

Ulikhanyan G.I.

"Armenian Pharmaceutical Association"

Keywords: porphyrins, microorganisms, photosensitizers, optical absorption spectroscopy, bovine serum albumin

Currently cationic photosensitizers are the most promising compounds widely used in photodynamic therapy of cancer and photodynamic inactivation of microorganisms. However, the majority of photosensitizers poorly affect gram negative [Gram (-)] microorganisms. Cationic porphyrins can efficiently inactivate Gram (+) and Gram (-) microorganisms without the need for modifying the natural structure of the cellular coat. The purpose of this work is to define the most effective new cationic photosensitizers with high photoactivity against Gram (-) microorganisms, without using additional compounds that enhance their effectiveness. At this stage we have studied physical, chemical and optical properties of new cationic porphyrins. Given the example of tetrachloride meso-tetra (N-oxyethylpyridyl) porphyrinato Zn (II)

(Zn-TOE4PyP), their binding with bovine serum albumin (BSA) - the main protein carrier of porphyrins in the blood has been studied by the methods of optical absorption spectroscopy. Also, the influence of change in the parameters of the medium (ionic strength and pH) on binding of BSA with porphyrins has been studied. The studies have shown that binding of porphyrins with BSA is strongly dependent on both pH and the ionic strength of the solution. Conformational changes of macromolecule of protein and the change in the protonation of the porphyrin molecule at the change of pH lead to significant changes in the value of the binding constant (K). A significant change of K also occurs with the increase of ionic strength indicating the need for conducting experiments in media with low ionic strengths. The results show that the optimal experimental conditions are the physiological significance of environmental parameters (pH = 7.2 and molarity of buffer 0.01M).

ՀՏԴ: 53:61

ԴՈՔՍՈՌՈՒԲԻՅԻՆԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՋՐԻ ՀԵՔՍԱԳՈՆԱԼ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ՏԱՏԱՆՈՒՄՆԵՐԻ ՌԵԶՈՆԱՆՍԱՅԻՆ ՀԱՃԱԽՈՒԹՅԱՄԲ ՃԱՌԱԳԱՅԹՎԱԾ ԴՆԹ-Ի ՀԵՏ

Բաբայան Յու.Ս.¹, Թադևոսյան Ա.Ա.¹, Քանարյան Գ.Լ.², Մարգարյան Ա.Շ.³

¹ ԵՊԲՀ, բժշկական ֆիզիկայի ամբիոն,

² Վանաձորի պետական մանկավարժական համալսարան, ինֆորմատիկայի ու տնտեսագիտամաթեմատիկական մեթոդների և մոդելավորման ամբիոն,

³ ԵՊՀ-ի Իջևանի մասնաճյուղ

Բանալի բառեր՝ դոքսոռութիցին, ԴՆԹ, միլիմետրային էլեկտրամագնիսական ալիքներ

Վերջին տասնամյակների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ցածր (ոչ ջերմային) ինտենսիվության միլիմետրային էլեկտրամագնիսական (ՄԷՄ) ալիքները բջիջներում և հյուսվածքներում, չառաջացնելով ջերմաստիճանի նկատելի բարձրացում, նպաստում են կենսահամակարգերում կատարվող մի շարք ֆիզիկա-քիմիական գործընթացների ակտիվացմանը [1-3]: Այս տեսանկյունից ներկայումս ՄԷՄ ալիքները լայնորեն կիրառվում են կենսաբանության և կլինիկական բժշկության մեջ: Մասնավորապես, վերջին տարիներին փորձակենդանիների ուռուցքային քիմիաթերապիայում հակաուռուցքային միացությունների հետ համատեղ ՄԷՄ ալիքների կիրառման շնորհիվ հնարավոր եղավ միացությունների հակաուռուցքային ակտիվությունը չնվազեցնելով՝ էապես փոքրացնել նրանց կողմնակի թունավոր ազդեցությունը օրգանիզմի վրա [1, 3, 4]:

Ներկա աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել ՄՄ ալիքներով ճառագայթված ԴՆԹ-ի հետ դոքսոռութիցին հակաուռուցքային դեղամիջոցի փոխազդեցության առանձնահատկությունները:

Նյութերը և մեթոդները

Աշխատանքում օգտագործվել է հորթի թիմուսից անջատված ԴՆԹ («sigma»): ԴՆԹ-ի բոլոր նմուշները ուսումնասիրվել են ստանդարտ ցիտրատ-աղային 0,1SSC (1SSC=0,15M NaCl + 0,015M Na⁻ի ցիտրատ) լուծույթում pH=7,3, [Na⁺]=0,0195M: Չափումները կատարվել են ջերմաստիճանային 20°≤T≤80° տիրույթում: Միլիմետրային էլեկտրամագնիսական ալիքներով ճառագայթման համար օգտագործվել են գերբարձր հաճախականության (ԳԲՀ) ազդանշանների աղբյուր հանդիսացող Դ4-142 և Դ4-141 գեներատորները, որոնք աշխատում են հակադարձ ալիքային լամպի սկզբունքով: Նմուշների ճառագայթումը իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում, հոսքի հզորության խտությունը նմուշի վրա կազմել է 50մկՎտ/սմ²: Կլանման

սպեկտրերը և տիտրացիայի կորերը ստացվել են UNI-CAM SP8-100 սպեկտրոֆոտոմետրի միջոցով:

Արդյունքները և նրանց քննարկումը

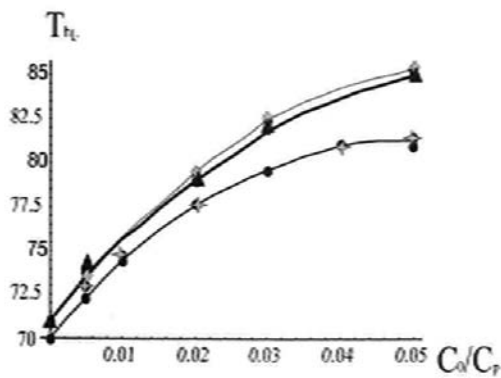
Ստացվել են ջրի մոլեկուլային կառուցվածքների տատանումների ռեզոնանսային (50,3ԳՀց, 64,5ԳՀց) և ոչ ռեզոնանսային (48,3ԳՀց) հաճախություններով 90 րոպե ճառագայթված հորթի թիմուսից անջատված ԴՆԹ-ի և դոքսոռութիցինի կոմպլեքսների հալման կորերը դոքսոռութիցինի տարբեր հարաբերական կոնցենտրացիաների դեպքում: Փորձնական արդյունքները ցույց են տվել, որ նշված հաճախություններով ճառագայթված ԴՆԹ-ի փոխազդեցությունը դոքսոռութիցինի հետ նշված արտաքին պայմանների դեպքում կրում է ինտերկալիացիոն բնույթ: Ավելի հանգամանորեն ուսումնասիրվել է ճառագայթված ԴՆԹ-դոքսոռութիցին կոմպլեքսների ջերմունակությունը:

Ստացվել են ճառագայթված ԴՆԹ-դոքսոռութիցին կոմպլեքսների հալման կորերը դոքսոռութիցինի տարբեր հարաբերական կոնցենտրացիաների դեպքում: Փորձնական տվյալներից հաշվարկված քանակական արդյունքները ցույց են տալիս, որ դոքսոռութիցինի կոնցենտրացիայի աճման հետ աճում է ԴՆԹ մոլեկուլի ջերմակայունությունը: Սակայն, ինչպես հետևում է հալման կորերից հաշված հալման ջերմաստիճանի՝ դոքսոռութիցինի հարաբերական կոնցենտրացիայից կախման գրաֆիկից (նկ.1) ջրի մոլեկուլային կառուցվածքների տատանումների ռեզոնանսային 50,3ԳՀց և 64,5ԳՀց հաճախություններով ճառագայթված ԴՆԹ-ի հետ դոքսոռութիցինը առաջացնում է ավելի ջերմակայուն կոմպլեքս: Եթե ԴՆԹ-ի լուծույթի ճառագայթումը իրականացվում է ոչ ռեզոնանսային 48,3ԳՀց հաճախությամբ, ապա փորձի սխալի սահմաններում դիտվում է նույն արդյունքը, ինչ որ չճառագայթված ԴՆԹ-դոքսոռութիցին կոմպլեքսների համար (նկ.1):

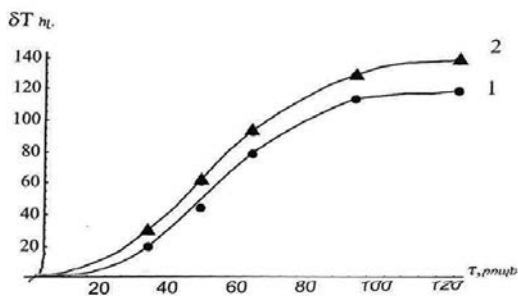
Միաժամանակ, դոքսոռութիցինի 2 տարբեր հարաբերական կոնցենտրացիաների (ԴՆԹ-ի դոքսոռութիցինով մասնակի և լրիվ հագեցված) դեպքում

ուսումնասիրվել է ՂՆԹ-ի ջերմակայունության փոփոխությունը՝ կախված ճառագայթման տևողությունից: ՂՆԹ-ի լուծույթը ճառագայթվել է 30, 45, 60, 90 և 120 րոպե 64,5ԳՅց հաճախությամբ, որից հետո ավելացվել է դոքսոռուբինի այն հաշվարկով, որ դոքսոռուբին-ՂՆԹ կոմպլեքսում դոքսոռուբինի հարաբերական կոնցենտրացիան հավասարվի $\frac{C_0}{C_p} = 0,1$ և $\frac{C_0}{C_p} = 0,5$: Նկար 2-ում

բերված է ճառագայթման հետևանքով կոմպլեքսի հալման ջերմաստիճանի փոփոխության ($\delta T_{hl} = T_{hl,1} - T_{hl,2}$) կախումը ճառագայթման տևողությունից դոքսոռուբինի 2 կոնցենտրացիաների դեպքում: Ինչպես հետևում է Նկար 2-ից, դոքսոռուբինի ավելի մեծ հարաբերական կոնցենտրացիայի դեպքում հալման ջերմաստիճանը ճառագայթման հետևանքով ավելի մեծ փոփոխություն է կրում:



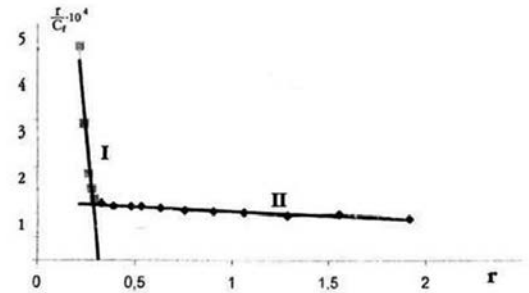
Նկար 1 Տարբեր հաճախություններով ճառագայթված ՂՆԹ-դոքսոռուբինի կոմպլեքսների հալման ջերմաստիճանի կախումը դոքսոռուբինի հարաբերական կոնցենտրացիայից (●) չճառագայթված, (x) ճառագայթված 48,3ԳՅց, (▲) 50,3ԳՅց, (■) 64,5ԳՅց հաճախություններով



Նկար 2 ՂՆԹ-դոքսոռուբինի կոմպլեքսի հալման ջերմաստիճանի փոփոխության կախումը ճառագայթման տևողությունից, դոքսոռուբինի 2 տարբեր հարաբերական կոնցենտրացիաների դեպքում. $\frac{C_0}{C_p} = 0,1$ (1) և $\frac{C_0}{C_p} = 0,5$ (2)

Ուսումնասիրվել է նաև դոքսոռուբինի կոմպլեքսագոյացումը ճառագայթված ՂՆԹ-ի հետ և ստացված կապման իզոթերմերից որոշվել են կապման պարամետրերը (k և n): Կապման իզոթերմը ստացվել է 90 րոպե

64,5ԳՅց հաճախությամբ ճառագայթված հորթի թիմուսից անջատված ՂՆԹ-ի հետ դոքսոռուբինի կոմպլեքսագոյացման համար:



Նկար 3 Դոքսոռուբին-ՂՆԹ կապման իզոթերմը $t=25^\circ\text{C}$ ջերմաստիճանում

Ինչպես ցույց են տալիս ադսորբցիայի փորձական տվյալները, դոքսոռուբինի կոմպլեքսագոյացման մեխանիզմը ճառագայթված ՂՆԹ-ի հետ որակապես չի տարբերվում չճառագայթված ՂՆԹ-ի հետ կոմպլեքսագոյացման մեխանիզմից. դոքսոռուբինի լուծույթում 64,5ԳՅց հաճախությամբ ճառագայթված ՂՆԹ-ի կոնցենտրացիայի աճմանը համեմատական դիտվում է կլանման մաքսիմումի նվազում, միաժամանակ կլանման մաքսիմումի տեղաշարժ երկար ալիքների կողմը (կարմիր շեղում): Ստացվել են նաև դոքսոռուբին-ճառագայթված ՂՆԹ տիտրացիայի կորերը: Օգտվելով (1) բանաձևերից, որոշվել է ազատ (c_f) և կապված (c_b) դոքսոռուբինի կոնցենտրացիան յուրաքանչյուր կորի համար:

$$c_f = \frac{A - A_b}{A - A_0} \cdot c_0 \quad c_b = c_0 - c_f \quad (1)$$

Այնուհետև կառուցվել է կապման իզոթերմը Սկետչարդի կոորդինատներով: Հաշվարկները ցույց են տալիս, որ կապման իզոթերմը կարելի է ներկայացնել 2 գծային իզոթերմերի գումարի տեսքով (Նկ.3): Այդ իզոթերմերից յուրաքանչյուրը կարելի է նկարագրել (2) բանաձևով և որոշել կապման հաստատունի (k) և կոմպլեքսի ստեխիոմետրիայի (n) արժեքները յուրաքանչյուր դեպքում:

$$\frac{r}{c_f} = k(1 - (2n - 1)r) \quad (2)$$

Հաշվումները ցույց են տալիս, որ դոքսոռուբինի ինտերկալիացիոն ուժեղ փոխազդեցությունը նկարագրվում է $k_1' \approx 5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ կապման հաստատունով և $n_1' = 4$ կոմպլեքսի ստեխիոմետրիայով: Դոքսոռուբինի թույլ փոխազդեցությունը կրկնակի պարուրային ՂՆԹ-ի հետ, երբ դոքսոռուբինի մոլեկուլները դասավորվում են շղթայի երկայնքով, նկարագրվում է $k_2' \approx 10^4 \text{ M}^{-1}$ և $n_2' = 1$

պարամետրերով:

Համեմատենք չճառագայթված և 90 րոպե 64,5ԳՀց հաճախությամբ ճառագայթված ԴՆԹ-ների դոքսոռուբինի հետ կոմպլեքսագոյացման պարամետրեր: Հաշվումները ցույց են տալիս, որ չճառագայթված ԴՆԹ-ի և դոքսոռուբինի կոմպլեքսագոյացման ժամանակ ինտերկալիացիոն փոխազդեցության համար $k_1' \approx 5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$, որը մեկ կարգով ավելի փոքր է, քան ճառագայթված ԴՆԹ-դոքսոռուբինի նույն տիպի փոխազդեցության համար ($k_1' \approx 5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$): ԴՆԹ-ի հետ դոքսոռուբինի ավելի թույլ փոխազդեցության (երբ դոքսոռուբինը միջմոլեկուլային վանդերվալսյան փոխազդեցության ուժերով արտաքինից կապվում է ԴՆԹ-ի կրկնակի պարույրի հետ) համար կապման հաստատունի արժեքները ճառագայթված և չճառագայթված ԴՆԹ-ների համար փորձի սխալի սահմաններում միևնույն են: Հետևաբար, ընդհանրացնելով 64,5ԳՀց հաճախությամբ ճառագայթված ԴՆԹ-ի հետ դոքսոռուբինի կոմպլեքսագոյացման իզոթերմից ստացված քանակական արդյունքները, կարելի է ենթադրել, որ ճառագայթման արդյունքում նուկլեոտիդների դեհիդ-

րատացիայի հետևանքով [5, 6] դոքսոռուբինի մոլեկուլի հարթ մասը տեղավորվելով զույգ հիմքերի միջև՝ առաջացնում է ավելի ամուր կոմպլեքս: Քանի որ ջրի մոլեկուլային կառուցվածքների ռեզոնանսային հաճախություններով ճառագայթելիս ջրի ազատ մոլեկուլների թերմոդինամիկական հավասարակշռությունը համարյա չի փոխվում [5-7], հետևաբար, և ճառագայթումը էապես չի փոխում դոքսոռուբինի մոլեկուլների ԴՆԹ-ի հետ արտաքին կապման պարամետրերը:

Ամփոփում

Այսպիսով, դոքսոռուբինի հակառուռոցային միացությունը ճառագայթված և չճառագայթված ԴՆԹ-ի հետ փոխազդում է ինտերկալիացիոն մեխանիզմով: Ջրի մոլեկուլային կառուցվածքների տատանումների ռեզոնանսային հաճախություններով ճառագայթված ԴՆԹ-ի հետ դոքսոռուբինը առաջացնում է ավելի ջերմակայուն կոմպլեքս [7], որի կապման հաստատունը համարյա մեկ կարգով գերազանցում է չճառագայթված ԴՆԹ-ի հետ առաջացրած կոմպլեքսի կապման հաստատունի արժեքից:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- Logani M. K., Natarajan M., Makar V. R., Ziskin M. C. Effect of millimeter on cyclophosphamide induced NF-kappaB // Electromagn. Biol. Med., 2006, v. 25, p. 23-27.
- Makar V. R., Logani M. K., Bhanushail A., Kotaoka M., Ziskin M. C. Effect of millimeter waves on natural viler all activation // Bioelectromagnetics, 2005, v. 26, № 1, p. 10-19.
- Бецкий О.В., Девятнов Н.Д., Кислов В.В. Миллиметровые волны низкой интенсивности в медицине и биологии // Биомедицинская радиоэлектроника, 1998, № 4, с. 13-29
- Д.В. Гарибян, Л.Э., Нерсисян Ю.С., Бабаян и т.д. Комбинированные воздействия миллиметровых волн с противоопухолевым антибиотиком доксорубицином на структуру опухолевой ДНК // Научно-мед. журнал, 2006, N3, с. 28-33
- V.P. Kalantaryan, Y.S. Babayan, E.S. Gevorgyan etc.. Influence of low intensity coherent electromagnetic millimeter radiation on solution of DNA //Prog. Electromag. Res. Let., 2010, v. 13, p. 1-9
- Бабаян Ю.С., Тадевосян А.А. и т.д. Влияние когерентного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на некоторые свойства растворов ДНК // Биомедиц. радиоэлектроника, 2009, N 2, с. 52-57
- Бабаян Ю.С., Маргарян А.Ш. и т.д. Воздействие низкоэнергетического миллиметрового электромагнитного излучения на стабильность молекул ДНК в растворе // Биофизика, 2007, т. 52, вып. 2, с. 382-384

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА С ДНК, ОБЛУЧЕННОЙ КОЛЕБАНИЯМИ С РЕЗОНАНСНОЙ ЧАСТОТОЙ ГЕКСАГОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ ВОДЫ

Бабаян Ю.С.¹, Тадевосян А.А.¹, Канарян Г.Л.², Маргарян А.Ш.³

¹ ЕГМУ, кафедра медицинской физики

² Ванадзорский государственный педагогический институт

³ Иджеванский филиал ЕГУ

Исследовано взаимодействие противоопухолевого соединения доксорубицина с ДНК, заранее облученной нетепловыми миллиметровыми электромагнитными волнами с резонансными частотами для водных структур. Показано, что

доксорубицин с облученными и необлученными ДНК взаимодействует с одинаковым интеркалирующим способом, однако с облученными ДНК образует более стабильный комплекс.

SUMMARY

INVESTIGATION OF BINDING OF DOXORUBICIN WITH THE DNA IRRADIATED MILLIMETRIC ELECTROMAGNETIC WAVES

Babayan Y.S.¹, Tadevosyan A.A.¹, Kanaryan G.L.², Margaryan A.Sh.³

¹ *YSMU, Department of Medical Physics*

² *Vanadzor State Pedagogical University*

³ *Department of YSU in Ijevan*

The investigations that have been done so far, reveal that the low intensity (non thermal) millimeter electromagnetic waves are favorable for activation of a number of physicochemical processes without causing a noticeable temperature increase in the cells and tissues. For that reason, MM waves are widely used in biology and medical practice.

The purpose of this paper is to study the peculiarities of the antitumor drug – doxorubicin interaction with DNA irradiated with MM waves (of resonant 50.3GHz and 64.5GHz and non resonant 148.3GHz frequencies of oscillations water molecule structures). The experimental results indicate that the interaction of DNA radiated by MM waves with doxorubicin has an intercalation nature. The quantitative results obtained from the experimental

data show that with the increase of the doxorubicin concentration, the heat resistance of the DNA molecule increases as well, the change being more noticeable when the sample was irradiated with the resonant frequencies of 50.3GHz and 64.5GHz of oscillations of water molecule structures.

The parameters of the doxorubicin complex formation with the irradiated DNA have been determined too. The experimental data testify that the mechanism of the complex formation of doxorubicin with an irradiated DNA qualitatively does not differ from that of a non irradiated DNA. However with an irradiated DNA, doxorubicin produces more stable complex, the value of the coupling constant being about one order of magnitude greater than that of a non irradiated DNA-doxorubicin complex.

ՀՏԴ: 612821.6+612..83131

ՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ՄԵԼԱՆԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՆԱՍՎԱԾՔՆԵՐԻՑ ՀԵՏՈ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԼՈԿՈՄՈՑԻԱՅԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՄԱՆ ՎՐԱ

Պետրոսյան Տ.Ռ.

ՖԿՀՊԻ, Կինեզիոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ զգայաշարժական կեղև, գործիքային պայմանական ռեֆլեքս, մանրէային մեխանիզմ, փոխհատուցող վերականգնում, նյարդապաշտպանիչ

Համաձայն ժամանակակից պատկերացումների՝ ԿՆՀ վնասվածքներից հետո ի հայտ են գալիս պլաստիկ փոփոխություններ, որոնք նպաստում են հետվնասվածքային վերականգնողական պրոցեսներին: Մի շարք հետազոտողներ բացահայտել են, որ լաբիրինթէկտոմիայից հետո ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոնը կամ մելանոցիտ խթանող հորմոնը ունեն յուրահատուկ ազդեցություն այս պլաստիկ պրոցեսների վրա [10]: Այլ ուսումնասիրություններ ցույց են տվել մելանոկորտին պեպտիդի դրական ազդեցությունը հիշողության, սովորելու և ընկալման պրոցեսների վրա: Այս պեպտիդը մասնավորապես դրական է ազդում դասական և գործիքային ռեֆլեքսների, ինչպես նաև տեսողական տարբերակման վերականգնման վրա:

Մեխանիզմները տարբեր գույնի, հիմնականում շագանակագույն, պոլիմերային կառուցվածքով պիգմենտներ են: Նրանք կազմված են անկանոն կառուցվածքով մակրոմոլեկուլներից, որոնք գոյանում են ֆենոլային նախա-նյութերից՝ հաջորդական էնզիմային և աուտոֆսիդատիվ կենսաքիմիական ռեակցիաների միջոցով: Որպես էլեկտրոնային ակցեպտոր, մեխանիզմը ընդգրկված է շնչառական շղթայի գործունեության մեջ և այնպիսի կարևոր բջջային մետաբոլիկ համակարգերի կարգավորիչ է, ինչպիսիք են հակալուսային և հակաճառագայթային պաշտպանությունը:

Տվյալ հետազոտության մեջ օգտագործվել է *Bacillus thuringiensis*-ից ստացված ջրում լուծվող մանրէային մեխանիզմ [12]: Ուսումնասիրվել է այս մեխանիզմի ազդեցությունը՝ առնետների մոտ նախապես մշակված գործիքային պայմանական ռեֆլեքսի և շարժումների վերականգնման գործընթացի վրա, գլխուղեղի զգայաշարժական կեղևի միակողմանի հեռացումից հետո:

Նյութը և մեթոդները

Գիտափորձերի ընթացքում օգտնագործվել են 12 սպիտակ արու առնետներ, որոնք կշռում էին 180-250գ: Բոլոր կենդանիների մոտ նախապես մշակվել է գործիքային պայմանական ռեֆլեքս (ԳՊՈ), որի ժամանակ

նրանք պահպանում են հավասարակշռությունը 90սմ բարձրության վրա գտնվող 2սմ տրամագիծ և 30սմ երկարություն ունեցող պտտվող ձողի վրա (9 պտույտ/րոպե): Պայմանական ռեֆլեքսը համարվում է մշակված, եթե կենդանուն հաջողվում է պահպանել հավասարակշռությունը 250վ-ի ընթացքում: Պայմանական ռեֆլեքսի փորձարկումները կատարվել են օրը 10 անգամ, իսկ փորձարկումների միջև հանգստի ժամանակահատվածը կազմել է 60վ: Կայուն ռեֆլեքսի մշակումից հետո բոլոր կենդանիներին վիրահատել են, հեռացնելով նրանց մոտ գլխուղեղի ձախ կողմում զգայաշարժական կեղևը, որը համապատասխանում է առջևի և հետին վերջույթների ներկայացուցչական գոտուն [5]: Առնետների մոտ կատարվել է կրանիոտոմիա, որի ժամանակ բացվել է կեղևի մակերեսը բրեզմայից 2սմ առաջ, 3սմ կաուչալ, 3սմ լատերալ: Այնուհետև հատվել է ուղեղաթաղանթը և կեղևի համապատասխան գոտին արտածծվել է ապակյա անոթով՝ հասնելով մինչև սպիտակ նյութը: Նման վիրահատությունից հետո առնետների մոտ նկատվել է հակառակ կողմի վերջույթների պարեզ: Վիրահատության հաջորդ օրը բոլոր կենդանիները հետազոտվել են. ստուգվել են ձողի վրա դնելուց հետո ձողը ճանկելու ռեֆլեքսը, ցավային գրգիռի պատասխան ռեֆլեքսը, ինչպես նաև պտտվող ձողի վրա մարմնի և գլխի ուղիղ դիրքը պահպանելու ունակությունը: Վիրահատությունից հետո առնետները բաժանվել են երկու խմբի, յուրաքանչյուր խմբում՝ վեց կենդանի: Խմբերից մեկի առնետներին վիրահատության հաջորդ օրը ներմկանային ներարկվել է մանրէային մեխանիզմ ջրային լուծույթ՝ 6մգ/մլ կոնցենտրացիայով (170մգ/կգ հաշվարկով): Ներարկման հաջորդ օրը բոլոր՝ այդ թվում մեխանիզմ չստացած ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ, վերսկսվել է գործիքային պայմանական ռեֆլեքսի մշակումը, կրկնելով փորձարկումներն օրը 10 անգամ:

Վարքային փորձերից հետո, երբ առնետների մոտ ռեֆլեքսը վերականգնված էր, բոլոր կենդանիների մոտ կատարվել է մորֆոհիստոքիմիական հետազոտություն: Կենդանիներին քնեցրել են նեմբուտալով (45-50 մգ/կգ հաշվարկով): Խորը անզգայացման մեջ կենդանիները ենթարկվել են դեկապիտացիայի, հանվել է ուղեղը և նրա մակերեսի վրա որոշվել վնասված գոտու չափսե-

Աղյուսակ 1

Գործիքային պայմանական ռեֆլեքսի մշակման և նրա վերականգնման ժամկետների միջին տվյալները զգայաշարժական կեղևի միակողմանի հեռացումից հետո ստուգիչ խմբի (Ա) առնետների մոտ, ինչպես նաև վիրահատությունից հետո մեկանիս ներարկում ստացած փորձարարական խմբի (Բ) առնետների մոտ

Կենդանիների խմբերը		ԳՊՌ-ի մշակման ժամկետները փորձարարական օրերով	ԳՊՌ-ի վերականգնման ժամկետները վիրահատությունից հետո փորձարարական օրերով	Յետին վերջույթի շարժումների վերականգնումը վիրահատությունից հետո փորձարարական օրերով
Ա	Ստուգիչ խումբ (n= 6)	2,1±0,75	16±2,2	Տեղի չի ունեցել լրիվ վերականգնում
Բ	Փորձարարական խումբ, որին վիրահատությունից հետո ներարկվել է մեկանիս 170մգ/կգ (n= 6)	2,8±1,3	5,8±1,03	10,2±2,3

րը: Այնուհետև, մանրադիտակային հետազոտության համար պատրաստվել են 50-60մկմ հաստությամբ պատրաստուկներ: Բջջային ստրուկտուրաների մորֆո-ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատման համար կատարվել է հիստոքիմիական և հիստոանգիոլոգիական հետազոտություն: Միկրոցիկլոպատոր հունի ուսումնասիրման համար կիրառվել են հիստոանգիոլոգիական [1] և ակտիվ թթվային ֆոսֆատազայի հայտնաբերման կատարելագործված հիստոքիմիական մեթոդները [11], որոնք ոչ միայն հնարավորություն են տալիս ստանալ համարժեք մորֆոլոգիական պատկեր, այլև դատել բջջային ստրուկտուրաների մետաբոլիզմի մասին:

ԳՊՌ վերականգնման ժամկետների, ինչպես նաև մորֆոմետրիկ տվյալների միջև տարբերության հավաստության մակարդակի գնահատման համար օգտագործվել են հաշվարկներ՝ Ստյուդենտի t-չափանիշի որոշմամբ [6]:

Արդյունքները

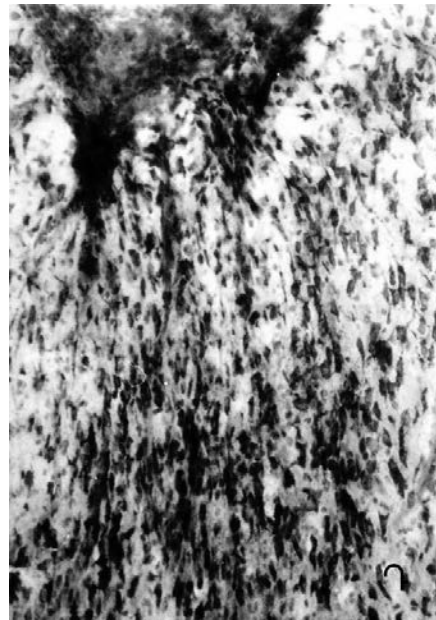
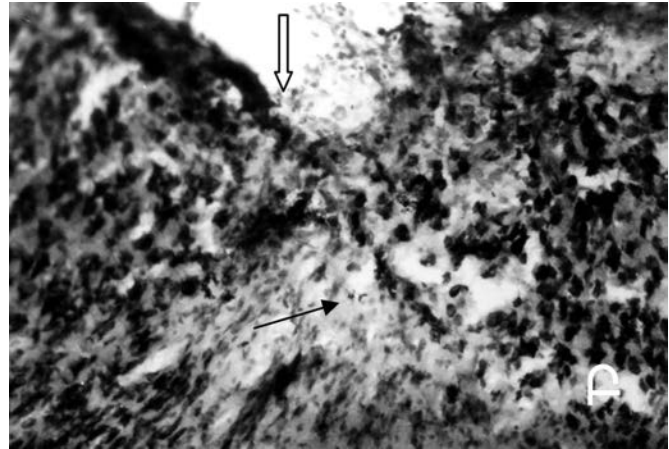
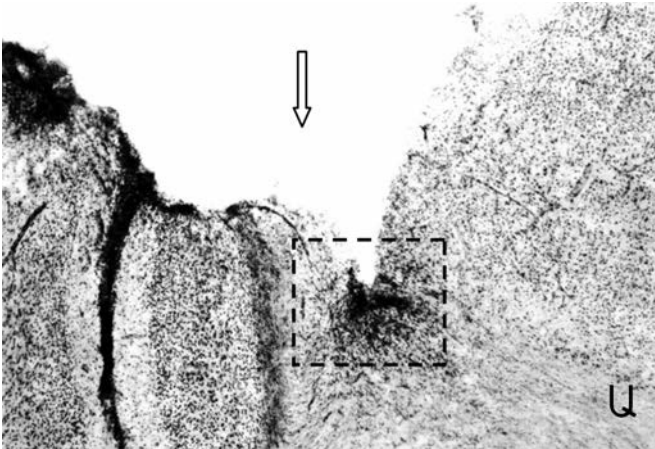
Ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ մեկանիս ստացած խմբի առնետների մոտ, որպես օրենք, ԳՊՌ-ի վերականգնումը (ճիշտ դիրքի պահպանումը պտտվող ձողի վրա 250վ-ի ընթացքում) նախորդում է կաթվածահար հետին վերջույթի շարժումների վերականգնմանը (հիմնականում այդ հետին վերջույթն է մասնակցում հավասարակշռության պահպանմանը):

Ինչպես երևում է աղյուսակ 1-ից, ստուգիչ խմբի առնետների մոտ (Ա խումբ), որոնք վիրահատությունից հետո չէին ստացել մանրեային մեկանիսի ներարկում, ԳՊՌ-ի լրիվ վերականգնումն ավարտվում է 16±2,2 օրից, մինչդեռ կաթվածահար հետին վերջույթի շարժումները լրիվ չվերականգնվեցին մինչև գիտափորձերի ավարտը (3-3,5 ամսվա ընթացքում): Վիրահատությունից հետո,

սկզբնական շրջանում, կենդանիները չէին կարողանում կառնել պտտվող ձողից, մնալ ձողի վրա կամ պահպանել հավասարակշռությունը: Նրանց ձողի վրա մնալու ժամանակահատվածը աստիճանաբար երկարում էր: Սակայն այս կենդանիների աջ հետին վերջույթը կախվում էր պտտվող ձողից տարածված վիճակում, ձողի վրա դնելուց անմիջապես հետո կամ էլ որոշ ժամանակ անց: Ստուգիչ խմբի առնետների գերակշիռ մասը չէր կարողանում պահել հետին աջ վերջույթը պտտվող ձողի վրա: Այս վերջույթով հավասարակշռություն պահպանելու փորձերը սկսվեցին ի հայտ գալ հետվիրահատական շրջանի 24-րդ փորձարարական օրից:

Վիրահատությունից 3-3,5 ամիս անց կենդանիները կարողացան պահպանել հավասարակշռություն և հետին աջ ոտքը պահել պտտվող ձողի վրա: Միայն վերը նշված ժամկետի վերջում էր, որ կենդանիները կարողացան կրկին բարձրացնել և պտտածողի վրա դնել կախված հետին վերջույթը:

Վերականգնողական գործընթացի պատկերը բոլորովին այլ է մանրեային մեկանիսի ներարկում ստացած առնետների մոտ: Յետին աջ վերջույթը պտտվող ձողի վրա պահելու առնետների ունակությունը նկատվում է դեռևս հետվիրահատական 4-6-րդ փորձարարական օրից: Այդ ժամկետից հետո, եթե նույնիսկ վերջույթը սայթաքում, կախվում էր պտտվող ձողից, ապա կենդանին կարողանում էր արագ բարձրացնել այն և կրկին դնել ձողի վրա, որը չէր նկատվում ստուգիչ խմբի առնետների մոտ: Շարժումների լրիվ վերականգնումը, երբ կենդանիները կարողանում էին պահպանել հավասարակշռությունը ինտակտ կենդանիների նման, տեղի ունեցավ հետվիրահատական ստուգման 10-12-րդ փորձարարական օրից (աղյուսակ 1):



Նկար 1 Սպիտակ սլաքը ցույց է տալիս զգայաշարժական կեղևի հեռացման հատվածը: Նկարներ Ա-Գ-ում ներկայացված են մեկանիս ներարկված կենդանիների ուղեղի հյուսվածքաշերտերը: Երևում է, որ հեռացված հատվածը լցված է բջջային տարրերով: Նկար Դ-ն Գ-ի մի հատվածն է՝ ավելի խոշորացված: Խոշորացում՝ - օկ. 10, օր. 2,5 (Ա,Բ); 6,3 (Գ); 10 (Դ).

Փորձարարական կենդանիներին մանրեային մեկանիսի ցածր կոնցենտրացիայով լուծույթի (6մգ/մլ) ներարկումն ուղեկցվում է ինչպես ԳՊՌ-ի, այնպես էլ հետին աջ վերջույթի շարժումների վերականգնման ժամկետի կրճատումով: Այդ քանակով լուծույթի ներարկումից հետո տեղի է ունենում ԳՊՌ-ի վերականգնման ժամկետի հավաստի նվազում ($p < 0,001$):

Ստուգիչ և փորձարարական խմբի առնետների մոտ կատարված մորֆոհիստոքիմիական հետազոտությունների ժամանակ համեմատվել են զգայաշարժական կեղևի վնասված հատվածի չափսերը և խորությունը: Ստուգիչ կենդանիների ուղեղից պատրաստված հյուսվածքաշերտերի վրա (նկար 1 Ա) հստակ երևում են հեռացված կեղևային հատվածի սահմանները՝ գոյացած շարակցահյուսվածքային սպիի պատճառով, որը հզոր արգելք է հանդիսանում նյարդային տարրերի տեղաշարժի համար, մասնավորապես աբսոնային աճի համար: Փորձարարական կենդանիների ուղեղներից պատրաս-

տած հյուսվածքաշերտերում (նկար 1 Բ, Գ, Դ) կեղևի վնասված հատվածի սահմանները մոտենում են և նույնիսկ սերտանում: Նկատելի տարբերություն է երևում վնասվածքի շրջանում շարակցական հյուսվածքով ինֆիլտրացիայի աստիճանի մեջ:

Մանրեային մեկանիս ստացած առնետների մոտ վնասվածքին հարակից ուղեղային հյուսվածքում հայտնաբերվում են ավելի մեծ թվով գլիալ բջիջներ և ավելի քիչ քանակությամբ մակրոֆագեր: Մեկանիս ներարկված կենդանիների մոտ, ի տարբերություն ստուգիչ կենդանիների, միկրոցիրկուլյատոր հունի հետազոտությունը պարզել է, որ տեղի է ունեցել կեղևի վասկուլյարիզացիայի ուժեղացում՝ ի հաշիվ անոթների լուսանցքի լայնացման: Կատարվել է կեղևի զգայաշարժական գոտու մորֆոմետրիա: Անոթների լուսանցքի միջին լայնությունը յուրաքանչյուր կենդանու համար հաշվարկվել է 150 մազանոթների լուսանցքի տրամագծի չափումների հիման վրա: Ստացված տվյալների վիճակագրական մշակումը

ցույց է տվել, որ ինտակտ կենդանիների մոտ 900 մազանոթների լուսանցքի միջին տրամագիծը հավասար է $5,9 \pm 0,20$ մկմ ($p < 0,001$), իսկ մեղանին ներարկված կենդանիների մոտ նույն թվով մազանոթների լուսանցքի միջին տրամագիծը կազմել է $6,4 \pm 0,13$ մկմ ($p < 0,001$): Ըստ հաշվարկների՝ մեղանին ներարկված առնետների զգայաշարժական կեղևում մազանոթների լուսանցքը 8,5%-ով ($p < 0,001$) ավելի լայն է՝ համեմատած ստուգիչ խմբի առնետների հետ, որն էլ նպաստել է ուղեղի սնուցման զգալի լավացմանը:

Այսպիսով, ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ մանրեային մեղանին պաշտպանիչ ազդեցության շնորհիվ հետվիրահատական շրջանում կանխվում է սպիի գոյացումը, ուժեղանում է ուղեղի սնուցումը՝ ի հաշիվ անոթների լուսանցքի լայնացման և մազանոթային ցանցում նոր ճյուղերի բացման, պահպանվում են նյարդային բջիջները՝ դրանով իսկ նպաստելով ԳՊՌ-ի և վնասվածքից հետո կաթվածահար եղած վերջույթի հավասարակշռությունը պահպանող շարժումների վերականգնմանը:

Քննարկում

ԳՊՌ-ի և կաթվածահար հետին վերջույթի ծալիչ մկանների տոնուսի վերականգնման ժամկետների նվազումը մանրեական մեղանին ներարկումից հետո թույլ է տալիս ենթադրել, որ մեղանին ունի հստակ նյարդապաշտպանիչ ազդեցություն և արագացնում է փոխհատուցող վերականգնումը ԿՆՀ վնասվածքից հետո: Կարծիք կա, որ շարժողական խանգարումների վերականգնման հիմնական մեխանիզմը կայանում է կեղև-կարմիր կորիզ-ողնուղեղային ուղու հատկության մեջ՝ իր վրա վերցնելու վնասված կեղև-ողնուղեղային ուղու ֆունկցիան [3, 8, 9]: Այս երկու շարժիչ ուղիները փոխազդում են կեղևի և ուղեղաբնի մակարդակի վրա եղած բազմաթիվ ճյուղավորումների միջոցով [3]: Տվյալ

հետազոտության մեջ զգայաշարժական կեղևի հեռացումից հետո կեղև-ողնուղեղային ուղում վերանում է արգելակող ազդեցությունը, իսկ կարմիր կորիզ-ողնուղեղային ուղին ռուբրոօլիվար կապերի միջոցով իր վրա է վերցնում շարժումների վերահսկումը [9]՝ նպաստելով նախապես մշակված ԳՊՌ-ի վերականգնմանը՝ դրանով իսկ փոխհատուցելով բրգածն ուղու ֆունկցիան: Քանի որ բրգածն ուղու նյարդաթելերը ունեն հեշտացնող ազդեցություն ծալիչ մոտոնեյրոնների վրա և արգելակող ազդեցություն՝ տարածիչ մոտոնեյրոնների վրա, զգայաշարժական կեղևի հեռացման անմիջապես հաջորդում է ծալիչ մկանների տոնիկ ֆլեքսիա կատարելու ունակության կորուստը, իսկ տարածիչները ազատվում են արգելակող հսկողությունից և սա է պատճառը, որ ԳՊՌ կատարելիս՝ առնետների հավասարակշռություն պահպանող հետին աջ վերջույթը մնում է պտտվող ձողից կախված: Վիրահատված կենդանիների մոտ, որպես կանոն, մարմնի դիրքը և պտտվող ձողի վրա մնալու ունակությունը վերականգնվում են ավելի վաղ, քան հետին աջ վերջույթի շարժումները: Ակնհայտ է, որ պրոքսիմալ մկանները վերականգնվում են ավելի արագ, քան դիստալ մկանների ֆլեքսոր տոնուսը [7]:

Այսպիսով, ԳՊՌ-ի վերականգնման տարբեր ժամկետները ստուգիչ և փորձարարական խմբի մոտ վկայում են վերականգնողական գործընթացի արագացմանը նպաստող մեղանին դերի մասին: Չի բացառվում, որ մեղանին նման ազդեցության մեջ որոշակի դեր է խաղում սպարուտինգի և նոր սինապսների գոյացման գործընթացի ակտիվացումը [2, 13]: Մորֆոլոգիական հետազոտությունները հստակեցնում են կլինիկական վերականգնման արագացման հիմքում ընկած կառուցվածքային տեղաշարժերը: Մեղանին ներարկմանը հաջորդում է տրոֆիկ պրոցեսների մի ամբողջ շղթա, որը նպաստում է ռեգեներացիային [4]:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- Chilingaryan A. M., "A new calcium adenosine triphosphate method for detecting the microcirculatory bed within organs," Dokl. Akad. Nauk Armen. SSR, 82, No. 1, 66-71 (1986).
- Cotman C. W., Nieto-Sampedro M., and Harris E. W., "Synapse replacement in the nervous system of adult vertebrates," Physiol. Rev., 61, 684-784 (1981).
- Fanardzhyan V. V., "The functional role of the red nucleus in the cerebral cortex-cerebellum-spinal cord communicating system," Usp. Fiziol. Nauk., 32, No. 2, 3-15 (2001).
- Griffin D. E., Levine B., Tyor W. R., and Irani D. N., "The immune response in viral encephalitis," Semin. Immunol., 4, No. 2, 111-119 (1992).
- Hicks S. P. and D'Amato C. J., "Locating corticospinal nervous by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase," Exptl. Neurol., 56, 410-420 (1977).
- Ivanov Yu. I. and Pogorelyuk O. N., Processing of the Results of Medical-Biological Investigations, Meditsina, Moscow (1990).
- Jankowska E., "Some problems of projections and actions of corticoand rubrospinal fibers," J. Physiol. (France), 74, 209-214 (1978).
- Kennedy P. R. and Humphry D. R., "The compensatory role of the parvocellular division of the red nucleus in operantly conditioned rats," Neurosci. Res., 5, 39-62 (1987).
- Kennedy P. R., "Corticospinal, rubrospinal and rubroolivary projections: a unifying hypothesis," Trends Neurosci., 13, 474-479 (1990).
- Luneberg U. and Flohr H., Vestibular Compensation: Facts, Theories and Clinical Perspectives, Elsevier, Paris (1989), pp. 161-174.
- Meliksetyan I. B., "Acid phosphatase activity in the cellular structures of the central nervous system," in: Reports Celebrating the 60th Anniversary of the Founding of the Institute of Physiology, Armenian National Academy of Sciences, Erevan (2004), pp. 108-111.

12. Ovespyan A. S., Agadzanyan A. E., Karabekov A. E., Sagiyan B. P., Chakhalyan A. Kh., Keleshyan S. K., Chil-Akopyan L. A., Oganisyan G. Zh., Mikaelyan N. L., and Avetisyan S. V., "A microbiological method for producing melanin," Patent PA No. 1385 A2 (2003).

13. Raivich G., Bluethmann H., and Kreutzberg G. W., "Signaling molecules and neuroglial activation in the injured central nervous system," Keio. J. Med., 45, No. 3, 239–247 (1996)

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕЛАНИНА НА ПРОЦЕСС ЛОКОМОЦИИ ПОСЛЕ ТРАВМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС

Петросян Т.Р.

АрмГИФК, Кафедра кинезиологии

Ключевые слова: сенсомоторная кора, инструментальный условный рефлекс, бактериальный меланин, компенсаторное восстановление, нейропротектор

Одностороннее удаление сенсомоторной коры у крыс было использовано в качестве модели травмы ЦНС для изучения влияния бактериального меланина на восстановление моторных функций. Все животные предварительно были обучены инструментальному условному рефлексу и после выработки рефлекса были оперированы. После удаления сенсомоторной коры у всех животных наблюдался контралатеральный парез и нарушение координации. Процесс компенсаторного восстановления заранее выработанного инструментального условного рефлекса и движений в парализованной задней конечности после удаления сенсомоторной коры происходил медленно. Внутримышечное введение бактериального меланина способствовало ускорению процесса компенсаторного восстановления в ЦНС, в частности ускорению восстановления заранее выработанного рефлекса. В предыдущих сериях экспериментов было исследовано влияние разных доз

меланина на процесс восстановления. В настоящем исследовании была использована самая низкая концентрация бактериального меланина (6мг/мл), и результаты показали, что после ее введения происходит выраженное ускорение восстановления. Результаты поведенческих исследований были подтверждены морфогистохимическим изучением контрольных и получавших меланин животных. Для изучения влияния бактериального меланина на процесс посттравматического восстановления были приготовлены срезы мозга. В срезах животных контрольной и экспериментальной группы сравнивали локализацию, размеры и глубину участка повреждения сенсомоторной коры. Морфологическое исследование показало, что бактериальный меланин способствовал усилению васкуляризации в коре, стимулировал процесс спраутинга, а также подавлял образование соединительнотканного рубца в участке повреждения. Все эти изменения, вызванные бактериальным меланином, способствуют процессу восстановления после травмы ЦНС.

SUMMARY

THE EFFECT OF THE BACTERIAL MELANIN ON THE LOCOMOTION PROCESS AFTER THE DAMAGES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF RATS

Petrosyan T.R.

ANIFC, Department of Kinesiology

Keywords: sensorimotor cortex, instrumental conditioned reflex, bacterial melanin, compensatory recovery, neuroprotector

Unilateral ablation of sensorimotor cortex was used in adult rats as a model of CNS lesion to study the effects of bacterial melanin on the recovery of motor functions. All animals were initially trained to an instrumental conditioned reflex and then subjected to operation. After ablation of the sensorimotor cortex all animals showed a deficit in motor function in the form of contralateral paresis, along with impairments to coordination. The process of compensatory recovery of previously acquired instrumental conditioned reflexes and the clinical characteristics of movements in the paralyzed hind limb in rats following unilateral ablation of the sensorimotor cortex occurs slowly. Intramuscular injections of bacterial melanin resulted in acceleration of the process of compensatory recovery in the central nervous system, this being supported by the rapid recovery of a previously ac-

quired reflex. In previous studies different concentrations of bacterial melanin were tested for the ability to induce acceleration of recovery. In current study the lowest concentration of melanin was used (6mg/ml), and the results provided evidence of an apparent acceleration in motor recovery. Data from behavioral experiments were supported by morphohistochemical examination of control and melanin injected animals. Brain sections were prepared to study the effects of melanin on posttraumatic recovery processes in CNS. Morphological studies of the brains of control and experimental animals compared the locations, extents, and depths of sensorimotor cortex lesions. The results suggest that the lowest concentration of bacterial melanin increases vascularization in brain cortex, stimulates the process of sprouting and suppresses the formation of connective tissue scar in the lesion area. These changes induced by bacterial melanin facilitate the recovery process after CNS lesion.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Алавердян А.Р., Вартанян Г.С., Ваградян А.Г.
ЕГМУ, кафедра биохимии

Ключевые слова: диабетические осложнения, нейропатия, гипергликемия

Распространенность сахарного диабета приобретает характер всемирной эпидемии. В настоящее время эта патология рассматривается в качестве одной из первоочередных проблем общественного здравоохранения. Особого внимания заслуживает тот факт, что в силу ряда причин заболеваемость диабетом имеет тенденцию к росту, и если в 2003 году число больных диабетом во всем мире составляло 194 миллиона, то в 2025 г. оно, согласно некоторым прогнозам, возрастет на 72% и составит 333 миллиона [9].

Особенно проблематичны многочисленные сосудистые осложнения диабета: микро- и макроангиопатии, значительно снижающие качество жизни больных и часто приводящие к ранней летальности.

Диабетическая нейропатия является одним из наиболее распространенных осложнений диабета, зачастую сопровождающаяся трудно излечимой болью. Согласно определению International Agreement Group (Международной группы по согласованию) - диабетическая нейропатия - это "присутствие симптомов и/или знаков дисфункции периферических нервов среди больных диабетом, если исключены другие причины" [7].

Нейропатия диагностируется у 10% больных уже при выявлении первых признаков диабета, а через 5-20 лет процент больных нейропатией повышается до 50% и выше, что позволило некоторым авторам считать диабетическую нейропатию наиболее частым осложнением диабета [9]. Нейропатия развивается вследствие повреждения периферических сенсорных нейронов и последующих нарушений, и в основном охватывает периферические сенсорные и вегетативные системы, однако важную роль при этом играют также вторичные изменения в ЦНС [3].

Чаще всего при диабетической нейропатии наблюдается симметричное поражение периферической сенсорной нервной системы конечностей, хотя встречаются и несимметричные, фокальные формы течения, поражающие нервы конечностей, головы, грудной клетки, встречается также поражение нервных сплетений (плекситы). Нередко поражается вегетативная систе-

ма, что приводит к нарушениям сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой систем. Еще в 1887 году Раву, который первым описал диабетическую нейропатию, в качестве характерных для нее симптомов привел сильную боль, усиливающуюся к ночи, ощущение горения, у больного чувство "как будто он ходит без обуви по гальке" [20].

Патогенез диабетических осложнений, вызванных гипергликемией, включает активацию нескольких биохимических механизмов. На сегодняшний день открыты и в определенной степени изучены некоторые из них. Первым из патогенетических механизмов диабетических осложнений был описан окислительный стресс, предположения о роли которого в этиологии диабетических осложнений было выдвинуто еще в 60-е годы [28]. Одновременно была продемонстрирована активация пути образования полиолов в нервных окончаниях при диабете [10]. Далее, в 70-е была описана интенсификация гликозилирования белков и образования продуктов расширенного гликозилирования (advanced glycosylation end-products) при диабете. В конце 80-х и в начале 90-х была продемонстрирована связь между активацией протеинкиназы С и диабетической гипергликемией [1]. И, наконец, в конце 90-х было выявлено еще одно звено патогенеза диабетических осложнений - активация пути образования гексозаминов и модификация белков N-ацетилглюкозамином [15]. Характерной чертой, по крайней мере, некоторых из упомянутых метаболических путей является их относительно низкая активность и незначительная роль в нормальных условиях и их активация вследствие повышения концентрации глюкозы при диабете. Гипергликемия вызывает так называемый "субстратный стресс" - основные метаболические пути не успевают метаболизировать нефизиологические количества глюкозы, активируются "молчащие в норме пути" и накапливаются их продукты [4].

Интенсификация окислительного стресса при гипергликемии, согласно концепции Brownlee [7], связана с гиперпродукцией активных форм кислорода с одной стороны и со снижением активности антиоксидантной системы - с другой. В то время как первая связана с активацией гликолиза, высокой концентрацией NADH и, как следствие, перегруженностью дыхательной цепи,

вторая связана со снижением концентрации NADPH из-за активации фермента альдозо-редуктазы, в результате чего, снижается активность глутатион-редуктазы. Еще начиная с 60-х по настоящее время, проведено множество исследований, посвященных изучению эффективности применения антиоксидантов при диабетических осложнениях [5]. Несмотря на то, что в этой связи получено много положительных результатов, и антиоксиданты занимают определенное место в современных схемах лечения диабетических осложнений, по-видимому, все же существует некоторая ограниченность их эффективности [21], что, согласно образному высказыванию основателя гипотезы глюкооксидации Baynes, можно представить следующим образом: “лечение антиоксидантами сравнимо с тушением огня горящего дома водой из ведра” [4].

Ключевым ферментом пути образования полиолов является альдозо-редуктаза, которая восстанавливает альдозы в соответствующие многоатомные спирты. Так, при гипергликемии глюкоза восстанавливается за счет NADPH в сорбитол, который накапливается в тканях, поскольку следующий фермент, превращающий сорбитол во фруктозу, имеет сравнительно меньшую активность. Накопление сорбитола может вызвать осмотический стресс, что, возможно, имеет место при диабетической нейропатии. Ингибиторы альдозо-редуктазы являются перспективной группой лекарств, однако, возможно, не могут быть однозначно эффективными из-за множества других биохимических изменений в клетках [21].

Диабетическая гипергликемия вызывает повышенное гликозилирование белков - неферментативную модификацию белков с присоединением глюкозы или метаболитов глюкозы (например, метилглиоксаль). Глюкоза и, особенно, полуокисленные продукты глюкозы, содержащие альдегидные группы, ковалентно связываются с аминок группами белков, подвергая их структурным изменениям [4]. Гликозилированные белки, предположительно, связываются со специальными рецепторами, активируя соответствующие сигнальные пути, оказывают влияние на транскрипцию разных генов и т.д. [24]. Разработаны ингибиторы гликозилирования белков, обладающие, впрочем, ограниченной эффективностью [32]. Промежуточные продукты гликолиза, получая от глутамин аминок группу, превращаются в гексозамины. Механизм воздействия гексозаминов, согласно имеющимся данным, связан с изменениями активности транскрипционных факторов [30].

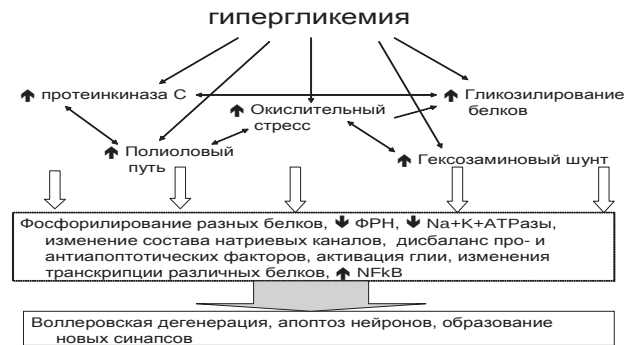


Рис. 1 *Схема развития основных патомеханизмов диабетической нейропатии*

В то время как до конца 90-х роль каждого из вышеотмеченных патомеханизмов изучалась и интерпретировалась в отдельности, впоследствии некоторыми авторами были предприняты попытки связать эти изменения в общую картину нарушений, создать обобщающую теорию, соединяющую разные механизмы в общую нить патологических изменений при гипергликемии. Систематизация знаний об этих патологических путях и создание общей картины поможет заложить теоретическую основу с целью выявления мишеней для терапевтического вмешательства [26].

Наиболее удачная и всеобъемлющая теория “общей картины” выдвинута Brownlee [7]. Brownlee считает связывающим звеном в патогенезе диабетических осложнений окислительный стресс и активацию гликолиза до образования глицеральдегид-3-фосфата.

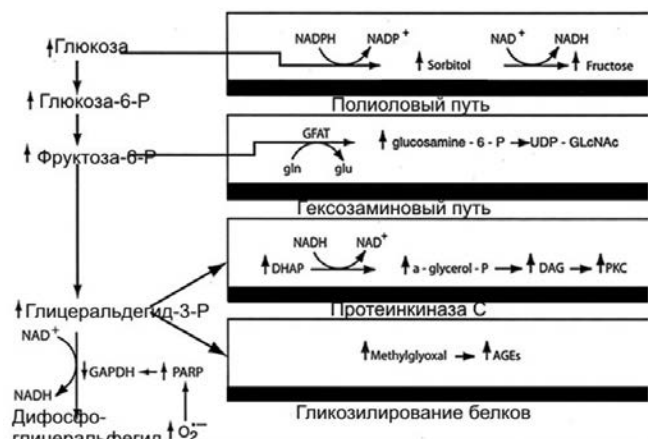


Рис. 2 Взаимосвязь между разными патогенетическими путями диабетических осложнений согласно Brownlee [7].

Привлекательность подобного подхода состоит, помимо всего остального, в том, что позволяет выделить первопричину и попытаться фармакологически блокировать ее, предотвращая активацию второстепен-

ных путей и развитие осложнений в целом, в то время как существование нескольких параллельных патогенетических механизмов, мало связанных друг с другом усложняет задачу создания эффективных лекарств [7].

Хотя положительные результаты получены от комбинированного применения разных фармакологических средств, действующих на разные патогенетические пути, однако вопрос патогенетического лечения или предотвращения диабетических осложнений все еще остается актуальным [26].

Вследствие метаболических изменений при диабетической нейропатии нарушаются многие стороны нормального функционирования ноцицептивной системы. При диабетической нейропатии периферические органы, в особенности кожа, подвергаются денервации – снижается количество нервных окончаний в тканях, что является следствием повреждения аксонов периферических сенсорных нейронов, нарушения регенерации нервов, возможно, также апоптоза нейронов.

Повреждение аксонов приводит к развитию Вольеровской дегенерации (Wallerian degeneration) – фрагментации аксонов и миелиновой оболочки дистальнее повреждения, пролиферации Шванновских клеток, демиелинизации. Наблюдается аксональная дегенерация, паранодальная демиелинизация, потеря нервных волокон и нарушенная регенерация нервных волокон, потеря сенсорной иннервации [23]. Интересно, что морфологически дегенеративным изменениям подвергаются как немиелинизированные, так и миелинизированные волокна, но нарушается функция, в первую очередь, немиелинизированных сенсорных нейронов [33].

В периферических сенсорных окончаниях наблюдаются изменения состава рецепторов, а также процесс фосфорилирования рецепторов и других белков и, как следствие, изменения функциональных характеристик, как например, понижение болевого порога [19]. Нарушение регенерации нервов приводит к замедлению восстановления нервных окончаний, нервы становятся более чувствительным к сжатию, часто развивается “туннельный синдром” [29]. Как отмечают некоторые авторы, степень нарушения регенерации нервов коррелирует с тяжестью течения нейропатии [34].

Важным нарушением, привлечшим внимание многих исследователей, является понижение уровня ростковых факторов, в особенности фактора роста нервов, нарушение их ретроградного аксонального транспорта, изменения, касающиеся их рецепторов. Дефицит ростковых факторов и есть одна из важнейших причин нарушения нормального соотношения процессов реге-

нерации/дегенерации [3].

Помимо снижения уровня факторов роста нервов, имеют место также нарушения ретроградного транспорта фактора роста нервов по аксонам периферических ноцицептивных нейронов [11]. В норме органы мишени секретируют фактор роста нервов, который захватывается окончаниями нейронов и путем ретроградного транспорта перемещается по аксону в тело нейрона. Повышенное количество фактора роста нервов стимулирует рост поврежденных нервов, способствуя также выживанию поврежденных нейронов. Определенные этапы регенеративных процессов напрямую зависят от количества фактора роста нервов на периферии и, следовательно, дефицит этого фактора приводит к нарушению нормального хода регенерации [31]. Причем процесс регенерации не только замедляется, но и качественно нарушается при диабетической нейропатии [17].

Изменение активности Na^+/K^+ -АТФазы при диабете характерно для многих тканей, в том числе и для нервной. Снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы способствует развитию внутриаксонального отека, нарушения баланса электролитов, что сказывается на способности нейронов проводить импульс [16]. В периферическом сенсорном нейроне меняется спектр экспрессируемых белков. В частности, подвергается изменениям экспрессия и распределение натриевых каналов. Так при нейропатиях наблюдается снижение количества натриевых каналов типа $\text{Na}_v1.8$ и $\text{Na}_v1.9$, повышение экспрессии $\text{Na}_v1.3$.

Метаболические и сосудистые нарушения, повреждение нейронов, дефицит фактора роста нервов и изменения в афферентной импульсации при диабетической нейропатии могут в конечном итоге индуцировать апоптоз клеток спинальных ганглиев и нейронов задних рогов спинного мозга. При этом, важную роль играют белки семейства bcl-2. В то время как экспрессия bcl-2 защищает нейроны от апоптоза, экспрессия белка bax, напротив, индуцирует апоптоз. Таким образом, решающим фактором для инициации апоптоза является соотношение белков bax/bcl-2 [13].

В результате дефицита нейронов, вызванного апоптозом, происходит спрутинг, образование новых синапсов – с возникновением новых связей между периферическими нейронами и интернейронами. Вследствие этого интернейроны могут получать импульсы не от ноцицептивных, а, к примеру, проприоцептивных периферических нейронов. А-бета волокна, проводящие импульсы от рецепторов, ответственных за тактильную

чувствительность, образуют синапсы с интернейронами задних рогов спинного мозга и в норме эфферентная импульсация с А-бета волокон не вызывает болевую чувствительность [29]. Однако при нейропатии болевая реакция зачастую развивается даже от легких прикосновений кожи.

Образование подобной, так называемой “А-бета боли” [18] некоторые авторы объясняют тем, что А-бета - волокна при диабете образуют новые синапсы с интернейронами, проводящими болевую информацию, предположительно, чтобы восполнить потерю С - волокна и секретируют в качестве нейромедиатора субстанцию Р - один из медиаторов боли.

Другими нарушениями в спинном мозге при диабетической нейропатии, согласно некоторым авторам,

являются изменения баланса синтеза эйкозаноидов, нарушения синтеза NO, снижение количества восстановленного глутатиона [14].

За последние годы накопилось достаточно данных о существенном вкладе изменений глии в развитие нейропатии. По крайней мере доказано, что активация глиальных клеток является необходимым и достаточным условием, чтобы развилось хроническое нарушение ноцицептивной системы [22]. Активация глии также способствует развитию опиоидной толерантности [22]. Астроглия, будучи в тесном контакте с нейронами и синапсами, играет важную роль в поддержании гомеостаза и, возможно, вовлечена в процесс развития нейропатических нарушений [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартанян Г.С., Алавердян А.Р. Протеинкиназа С: от особенностей молекулярной структуры до возможной роли при развитии диабетической нейропатии. Нейрохимия, 2009, том 29, N1, с. 19-28
2. Alaverdyan H.R. Changes of peripheral nerve growth factor level in diabetic rats skin after peripheral administration of mu-opioid agonist. "Mechano-transduction and Nociception", Bucharest, 2007, pp. 27-28
3. Bansal V., Kalita J., Misra UK. Diabetic neuropathy. Postgrad. Med. J., 2006, 82, 95-100
4. Baynes J.W., Thorpe S.R. Role of Oxidative Stress in Diabetic Complications A New Perspective on an Old Paradigm. Diabetes, 1999, 48, 1-9
5. Bock E., Schneeweiss J. A contribution to the therapy of neuropathia diabetica. Munch Med Wochenschr, 1959, Oct, 23, 101, 1911-2
6. Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care, 2004, Jun, 27(6), 1458-86
7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes, 2005, Jun, 54(6), 1615-25
8. Chena X., Wang Y. The epidemic of diabetes and its impact on cardiovascular health in contemporary China. CVD Prevention and Control, 2009, Volume 4, Issue 1, 27-40
9. Eichberg J. Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy? Int. Rev. Neurobiol, 2002, 80, 61-82
10. Gabbay K.H., Merola L.O., Field R.A., Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. Science, 1966, 151, 209-210
11. Hellweg R., Raivich G., Hartung H.D., Hock C., Kreutzberg G.W. Axonal transport of endogenous nerve growth factor (NGF) and NGF receptor in experimental diabetic neuropathy. Exp Neurol., 1994, Nov, 130 (1), 24-30
12. Ji R.R., Kawasaki Y., Zhuang Z.Y., Wen Y.R., Decosterd Possible role of spinal astrocytes in maintaining chronic pain sensitization: review of current evidence with focus on bFGF/JNK pathway. I. Neuron Glia Biol., 2006, Nov, 2 (4), 259-269
13. Kamiya H., Zhang W., Sima A.A. Apoptotic stress is counterbalanced by survival elements preventing programmed cell death of dorsal root ganglions in subacute type 1 diabetic BB/Wor rats. Diabetes, 2005, Nov, 54 (11), 3288-95
14. Kihara M., Mitsui Y., Shioyama M., Hasegawa T., Takahashi M., Takakura S., Minoura K., Kawamura I. Effect of zenarestat, an aldose reductase inhibitor, on endoneurial blood flow in experimental diabetic neuropathy of rat. Neurosci Lett., 2001, Sep, 310 (2-3), 81-4
15. Kolm-Litty V., Sauer U., Nerlich A., Lehmann R., Schleicher E.D. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. J Clin Invest., 1998, 101, 160-169
16. Krishnan A.V., Lin C.S., Kiernan M.C. Activity-dependent excitability changes suggest Na+/K+ pump dysfunction in diabetic neuropathy. Brain, 2008, May, 131(Pt 5), 1209-16
17. Longo F.M., Powell H.C., Lebeau J., Gerrero M.R., Heckman H., Myers R.R. Delayed nerve regeneration in streptozotocin diabetic rats. Muscle Nerve., 1986, Jun, 9(5), 385-93
18. Niv D., Devor M., Refractory Neuropathic Pain: The Nature and Extent of the Problem. Pain Practice, 2006. Volume 6, Issue 1, 3-9
19. Pabbidi R.M., Yu S.Q., Peng S., Khadori R., Pauza M.E., Premkumar L.S. Influence of TRPV1 on diabetes-induced alterations in thermal pain sensitivity. Mol Pain., 2008, Mar 1, 4-9
20. Pavy F.W. Address on diabetes. Washington International Congress. Med News (Philadelphia). 1887. Sept, 23, 357
21. Pop-Busui R., Sima A., Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. Diabetes Metab Res Rev., 2006, Jul-Aug, 22(4), 257-73
22. Romero-Sandoval E.A., Horvath R.J., DeLeo J.A. Neuroimmune interactions and pain: focus on glial-modulating targets. Curr Opin Investig Drugs., 2008, Jul, 9 (7), 726-34
23. Sima A.A., Nathaniel V., Bril V., McEwen T.A., Greene D.A. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes, and demonstration of axo-glial dysjunction in human diabetic neuropathy. J Clin Invest., 1988, Feb, 81(2), 349-64
24. Sourris K.C., Forbes J.M. Interactions between advanced glycation end-products (AGE) and their receptors in the development and progression of diabetic neuropathy - are these receptors valid therapeutic targets. Curr Drug Targets., 2009, Jan, 10 (1), 42-50
25. Stevens V.J., Vlassara H., Abati A., Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin. J Biol Chem., 1977, May, 252 (9), 2998-3002
26. Stirban A., R sen P., Tschoepe D. Complications of type 1 diabetes: new molecular findings. Mt Sinai J Med., 2008, Aug, 75 (4), 328-51
27. Tomlinson D.R., Fernyhough P., Diemel L.T. Neurotrophins and peripheral neuropathy. Biol Sci., 1996, Mar, 351(1338), 455-62
28. Uchida K. Measurement of serum lipid peroxide—arteriosclerosis and diabetes mellitus. Rinsho Byori., 1967 Sep, 15 (9), 604-7
29. Vinik A. Advances in diabetes for the millennium: new treatments for diabetic neuropathies. Med. Gen. Med., 2004, Aug, 6 (3 Suppl), 13
30. Wells L., Hart G. O-GlcNAc turns twenty: functional implications for posttranslational modification of nuclear and cytosolic protein with a sugar. FEBS Lett.,

2003, 546, 154–158

31. Xu G., Sima A.A. Altered immediate early gene expression in injured diabetic nerve: implications in regeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.*, 2001, Oct, 60 (10), 972-83
32. Yagihashi S., Kamijo M., Baba M., Yagihashi N., Nagai K. Effect of aminoguanidine on functional and structural abnormalities in peripheral nerve of STZ-

induced diabetic rats. *Diabetes*, 1992, 41, 47–52

33. Zochodne D.W., Ramji N., Toth C. Neuronal targeting in diabetes mellitus: a story of sensory neurons and motor neurons. *Neuroscientist.*, 2008, Aug, 14 (4), 311-8
34. Zochodne D.W. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain Pathol.*, 1999, Apr, 9 (2), 369-91

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՇԱՔԱՐԱԿՏԱՅԻՆ ՆԵՅՐՈՊԱԹԻԱՅԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵՏԻԿ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Ալավերդյան Հ.Ր., Վարդանյան Գ.Ս., Վահրադյան Հ.Գ.
ԵՊԲՀ, բիոքիմիայի ամբիոն

Շաքարախտային նեյրոպաթիայի զարգացման մեջ ներգրավված են մի շարք պաթոգենետիկ մեխանիզմներ: Երկարատև հիպերգլիկեմիայի հետևանքով զարգացող կենսաքիմիական մեխանիզմները ներառում են օքսիդատիվ սթրեսը, ընդլայնված գլիկոզիլացման վերջնանյութերի առաջացումը, պրոտեին կինազա C-ի և հեքսոսամինային շունտի ակտիվացումը: Պերիֆերիկ նյարդերում մետաբոլիկ շեղումները հաջորդվում են բջիջներում սպիտակուցների էքսպրեսիայի պրոֆիլի փոփոխմամբ, ապոպտոզով, Վոլերյան դեգեներա-

ցիայով և խանգարված ռեգեներացիայով, սպրուտինգով և ռեվայրինգով, ինչպես նաև որոշ աթոնի երկայնքով իոնային անցուղիների և նյարդային վերջույթների ռեցեպտորների ակտիվության փոփոխմամբ:

Պաթոգենետիկ խանգարումների բացահայտումը մարտահրավեր ներկայացրեց գիտնականներին ստեղծել շաքարախտային նեյրոպաթիայի պաթոգենեզի մեկ ընդհանուր պատկեր և մինչ այժմ միակ համապատասխան տեսությունը մշակվել է Բրաունլիի կողմից:

SUMMARY

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DIABETIC NEUROPATHY

Alaverdyan H.R., Vardanyan G.S., Vahradyan H.G.
YSMU, Department of Biochemistry

Wide range of pathogenetic mechanisms is involved in development of diabetic neuropathy. Biochemical pathways, induced by long-term hyperglycemia, include oxidative stress, formation of advanced glycation end-products, activation of protein kinase C and hexoseamine shunt. Metabolic changes in peripheral nerves are followed by changes in protein expression profile of the cells, apoptosis, wallerian degeneration and

disturbed regeneration, sprouting and rewiring, as well as altered activity of some ion channels along the axon and receptors in nerve endings.

Elucidation of pathogenetic changes challenged scientists to develop a general overview of diabetic neuropathy pathogenesis and still only relevant theory is proposed by Brownlee.

ՀՏԴ: 618.19-006.6-07-091

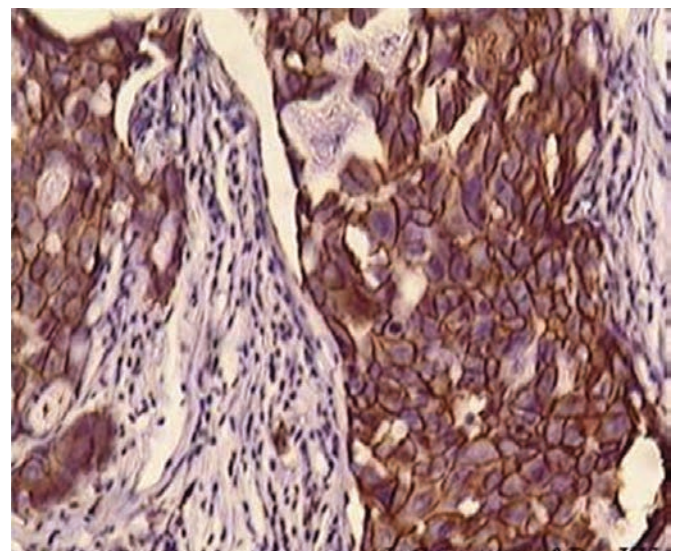
ՕՆԿՈՄԱՐԿԵՐՆԵՐԻ ՈՐՈՇՄԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿՐԾՔԱ-ԳԵՂՁԻ ԶԱՂՑԿԵՂԻ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԳՈՐԾՈՒՄ

Խոստիկյան Ն.Գ., Պապյան Ա.Վ., Մարդանյան Լ.Ս.
ԵՊԲՀ, ախտաբանական անատոմիայի ամբիոն

Բանալի բառեր՝ *in situ hybridisation, HER2, BRCA1/2, Eg, Pg - ընկալիչներ*

BENE DIAGNOSIS-BENE CURATIS. (Լավ ախտորոշիր, լավ բուժիր): Դեռևս Հիպոկրատի ժամանակաշրջանից եկող այս խոսքերը այժմ արդիական են նաև կրծքագեղձի քաղցկեղի վերաբերյալ: Տարեցտարի ավելացող կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների թիվը (վերջին 5 տարում յուրաքանչյուր տարի գրանցվում է մոտ մեկ միլիոն նոր դեպք), նրա պատճառի, զարգացման ընթացքի, ճիշտ ախտորոշման, բուժման հարցերը դարձնում են բժշկասոցիալական հիմնախնդիր: Ժամանակակից տեխնոլոգիաների ներդրումը հնարավորություն տվեց պարզաբանել կրծքագեղձի քաղցկեղի էթիոպաթոգենետիկ որոշ հարցեր, կատարել ստույգ ախտորոշում և ըստ այդմ էլ իրականացնել թիրախային թերապիա: Այսպես, վաղուց հայտնի կրծքագեղձի քաղցկեղի ընտանեկան դեպքերը հիմք տվեցին ենթադրելու նրա՝ որոշակի առումով ժառանգական բնույթի մասին: Մոլեկուլյար գենետիկայի նվաճումները հաստատեցին այդ փաստը՝ հայտնաբերելով համապատասխան մուտանտ գեներ: Դեռևս հայտնի «մեղավոր» գեներն են՝ BRCA1/2, p53: BRCA1/2 գեները տեղակայված են 17-րդ քրոմոսոմում: Նրանց ֆունկցիան վնասված PTEN գենի վերականգնումն է (PTEN գենը գեն-սուպրեսոր է): BRCA1/2 գեների մուտացիայի հետևանքով PTEN գենի ռեպարացիա տեղի չի ունենում, առաջանում են «սխալ» նուկլեոտիդների կոպիաներ, սինթեզվում են սուպրեսոր ֆունկցիայից զուրկ սպիտակուցներ, որոնք էլ թիրախ օրգաններում՝ կրծքագեղձում, ձվարանում, փողերում, դառնում են չարորակ տրանսֆորմացիայի պատճառ: Ռիսկի խմբերում մուտացված գեների հայտնաբերումը PCR և ԴՆԹ-ի նույնականացման այլ մեթոդներով հնարավորություն է տալիս վաղ մաստէկտոմիայի միջոցով կանխարգելել քաղցկեղի առաջացումը: Հոսադրող արդյունքներ են ստացվում նաև մուտացված գեների «բուժումից»՝ կատարելով BRCA1/2-գեների մեթիլացում [7]: Մոլեկուլյար ցիտոգենետիկայի խոշոր նվաճում կարելի է համարել HER2/neu գենի հայտնաբերումը: Վերջինս կոդավորում է մարդու էպիդերմալ աճի (EGF) գործոնների ընկալիչների սինթեզը կրծքագեղձում: Գենի ամպլիֆիկացիայի դեպքում սինթեզվում են մեծ քա-

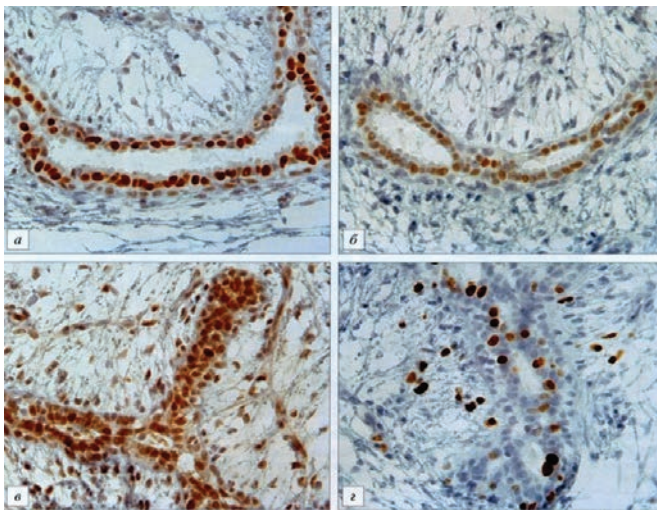
նակությամբ ընկալիչներ, ինչն էլ պատճառ է դառնում բջիջների բազմացման (պրոլիֆերացիայի): Ախտորոշման թիրախը տվյալ դեպքում HER2/neu գենի ամպլիֆիկացիայի հայտնաբերումն է FISH, CISH մեթոդներով և բիոպսիոն նյութում համապատասխան ընկալիչների հայտնաբերումը իմունոհիստոքիմիայով: Վերջինիս դեպքում արդյունքները գնահատվում են ելնելով նրանից, թե բջիջների բանի տոկոսն է հակամարմինների նկատմամբ դրական: Եթե մինչև 10% արդյունքը բացասական է, 10% - +1, 10-30%-գնահատվում է +2, 30% և ավելի խիստ դրական: +2-ի դեպքում իմունոհիստոքիմիայով ստույգ որոշել ամպլիֆիկացիայի առկայությունը հնարավոր չէ: Այս դեպքում այն անհրաժեշտ է որոշել ուղղակի մեթոդներով՝ FISH, CISH (FISH-fluorescent and CISH-chromogenic in situ hybridisation): FISH-ի ժամանակ արդյունքը դրական է, եթե 17-րդ քրոմոսոմի նշակրված ցենտրոմերային տեղամասից և HER/neu2 գենից ստացվող ազդակների հարաբերությունը 2 է: CISH-ի ժամանակ կիրառվում է զոնդ միայն HER/neu2-ի նկատմամբ: 6 և ավելի ազդակների դեպքում արդյունքը դրական է: HER2 դրական քաղցկեղն ունի պրոգնոստիկ ավելի վատ ելք, սակայն կայուն և հուսալի արդյունքներ են ստացվում Հերցեպտին (տրաստուգումաբ) դեղամիջոցի կիրառումից: Ասվածից պարզ է դառնում այս օնկոմարկերի ախտորոշման և հայտնաբերման նշանակությունը վերը նշված մեթոդներով [2, 3, 4, 6, 7]:



Նկ.1 HER2 դրական (+3) բիոպսատ: Խոշորացում՝ 400 անգամ

Հայտնի է, որ կրծքագեղձի էպիթելային բջիջների աճն ու զարգացումը տեղի է ունենում էստրոգենների և պրոգեստերոնի ազդեցության ներքո՝ համապատասխան ընկալիչների հետ կապման միջոցով: Որոշակի պայմաններում տեղի է ունենում ընկալիչների չափից ավելի էքսպրեսիա, ինչը բերում է բջիջների բազմացման գործընթացների ուժեղացման և ինչպես ցանկացած պարագայում, այս դեպքում ևս քանակը որակ չի ապահովում՝ առաջանում են ավելի քիչ տարբերակված, ուռուցքային հատկություններով օժտված բջիջներ: Ախտորոշման ռացիոնալ մեթոդը տվյալ՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի հորմոն-կախյալ ձևի դեպքում իմունոհիստոքիմիայով բիոպսիոն նյութում ընկալիչների էքսպրեսիայի հայտնաբերումն է:

Բնականաբար, բուժման դրական արդյունքներ կստացվեն հակազեստագենային պրեպարատների կիրառումից:



Խոշորացում՝ $\times 400$ a-Էստրոգենային, b-պրոգեստերոնային, c-p53 d- Ki67՝ էքսպրեսիաների հայտնաբերում իմունոհիստոքիմիայով

HER2, BRCA1/2 գեներ, EG, PG ընկալիչների օնկոմարկերները պարտադիր հետազոտվող մարկերներ են կրծքագեղձի քաղցկեղի կասկածի դեպքում: Կան նաև երկրորդային և լրացուցիչ հետազոտվող օնկոմարկերներ: Երկրորդային նշանակության օնկոմարկերներից են՝

CA-15-3 հակածին – գլիկոպրոտեինը, որը հայտնաբերվում է գեղձային բջիջների մակերեսին: Որպես մուցին ունի պրոտեկտիվ նշանակություն: Պրոլիֆերատիվ գործընթացների ժամանակ նրա կոնցենտրացիան շիճուկում բարձրանում է: Վաղ շրջանի քաղցկեղի ախ-

տորոշման համար ինֆորմատիվ չէ: Ախտորոշվում է իմունոֆերմենտային անալիզի միջոցով բուժման մոնիտորինգի իրականացման համար: Համանման նշանակություն ունեն նաև TPA (tissue polypeptic antigen), TPS (tissue polypeptic specific antigen) մարկերները:

Պանցիտոկերատինը ցիտոկերատինների հավաքածու է և հայտնաբերվում է իմունոհիստոքիմիայով՝ համապատասխան հակամարմինների կիրառման միջոցով: Հնարավորություն է տալիս տարբերակել էպիթելիալ և ոչ էպիթելիալ ուռուցքները: Դրական լինելը մեծ մասամբ վկայում է միկրոմետաստազների առկայության մասին:

Ki-67-ը կորիզային սպիտակուց է, որի ինակտիվացիան բերում է ռիբոսոմալ ՌՆԹ-ի սինթեզի ընկճման: Հանդիսանում է բջիջ պրոլիֆերացիայի մարկեր: Բարձր մակարդակները վկայում են կրծքագեղձի քաղցկեղի առավել ագրեսիվ ընթացքի և վատ պրոգնոզի մասին, բայց և միաժամանակ ավելի զգայուն են քիմիոթերապիայի նկատմամբ: Հայտնաբերվում է իմունոհիստոքիմիայով: Ki-67-ի մակարդակից (label index-մակարդակային ցուցիչ) ելնելով նշանակվում է նեոպլազիան թերապիա՝ քիմիոթերապիա վիրահատությունից առաջ: α -տոպոիզոմերազի գենը տեղակայված է 17-րդ քրոմոսոմում և կարող է կոամպլիֆիկացվել HER/neu2-ի հետ [5]:

Լրացուցիչ նշանակության օնկոմարկերներ են՝

CD մարկերներ՝ մասնավորապես CD43, 54, 71, 95 ինտերլեյկիններ՝ IL-17, պրեսենիլին-2 գեն, նեստին սպիտակուց:

Ավելի ու ավելի մեծ կիրառություն են գտնում վերջին սերնդի օնկոմարկերները, որոնց թվին է պատկանում մեթիլացված ԴՆԹ-ի հայտնաբերումը: Վերջինս մոլեկուլի մոդիֆիկացիա է՝ առանց նուկլեոտիդների հաջորդականության փոփոխության՝ այսինքն հայտնաբերվում են էպիգենետիկ փոփոխությունները [1]:

Նորագույն տեխնիկական միջոցների ներդրումները, ինչպես նաև գիտության նվաճումները օրեցօր թարմացնում են կրծքագեղձի քաղցկեղի օնկոմարկերների որոշման պանելը, բայց այնուամենայնիվ, **կրծքագեղձի քաղցկեղի ախտորոշման «ՈՍԿԵ ՍՏԱՆԴԱՐԾ» իրավամբ կարող ենք համարել հիստոլոգիան՝ համակցված մոլեկուլյար-ցիտոգենետիկ անալիզի հետ, ինչը որոշում է պրոցեսի չարորակությունը, զգայունությունը հակաուռուցքային պրեպարատների նկատմամբ և պրոգնոզը:**

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Галицкий В.А. (2008). «Гипотеза о механизме инициации малыми РНК метилирования ДНК de novo и аллельного исключения» (русский). Цитология 50(4): 277–286.
2. Dowsett M., Coates J., Ellis I. et al. Assessment of HER2/neu status in breast cancer: why, when and who? // Eur. J. Cancer. – 2000. – Vol. 36. – P. 170–176.
3. Harari D., Yarden Y. Molecular mechanism underlying ErbB/HER2 action in breast cancer // Oncogene. – 2000. – Vol. 19. – P. 6102–6114.
4. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer // Semin. Oncol. – 2000. – Vol. 27, Suppl. 11. – P. 46–52.
5. National Comprehensive Cancer Network (2009). Breast cancer risk reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Preventive Services Task Force (2009). Screening for breast cancer.
6. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer. Correlation of replace and survival with amplification of HER2/neu oncogene. // Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 177–182.
7. Walker R.A., Harris A.L., Balslev E. Immunohistochemistry and Breast Cancer. Diagnosis, Therapy and Pr1. Завалишина Л.Э., Франк Г.А. Морфологическое исследование HER2 статуса. Методика и атлас. // М. Media Medica. – 2006. 98с.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хостицян Н.Г., Папян А.В., Марданян Л.С.

Кафедра патологической анатомии

Новые технологии позволяют прояснить этиопатогенетические вопросы рака молочной железы и, в связи с этим, реализовать ее прицельную терапию. Правильный диагностический подход позволяет выявлять онкомаркеры молочной железы и использовать их для определения стадии, классификации, скрининга, чувствительности рака к химиотерапии. По значению биомаркеры молочной железы подразделяются на три вида:

1. обязательно выявляемые – BRCA1/2 гены, амплификация гена HER2/neu, Eg, Pg рецепторы;
2. вторично выявляемые – CA15-3 antigen, pancytokeratin, Ki-67;
3. дополнительно выявляемые – CD-маркеры, интерлейкины, presenilin-2, nestin pt.

Функция BRCA1/2 генов заключается в восстановлении PTEN гена-супрессора. Мутация BRCA1/2 генов приводит к злокачественной трансформации молочной железы. Выявляя мутации генов с помощью PCR в группах риска, можно профилактической мастэктомией предотвратить развитие рака. Рецепторы EGF (epidermal growth factor) кодируются семейством Her генов. В частности, в развитии рака молочной железы имеет значение амплификация HER2/neu гена. Амплификация приводит к синтезу большого количества рецепторов, следствием чего является неконтролируемый, автономный рост клеток молочной железы. Наличие рецепторов можно выявить с помощью иммуногистохимии. Результаты

оцениваются по количеству антитело-позитивно окрашенных клеток. Так, если окрашено до 10%, то результат негативный, 10% /+1/, 10% - 30% /+2/, более 30% - резко позитивный. При результате /+2/ наличие амплификации можно выявить только с помощью прямых методов, таких как FISH и CISH (FISH-fluorescent and CISH-chromogenic in situ hybridisation). FISH результаты оцениваются как позитивные, если соотношение сигналов, получаемых от центрального участка 17-ой хромосомы и Her2/neu гена, равно двум. При CISH используется зонд только к HER2/neu гену, и результат оценивается как позитивный при наличии 6 и более сигналов. Her2 позитивный рак имеет плохой прогноз, но использование препарата Herceptin (trastuzumab) даёт наилучшие результаты. Гиперэкспрессия Eg-, Pg-рецепторов приводит к усиленной пролиферации клеток молочной железы, следствием чего и является ее злокачественная трансформация. Выявить гиперэкспрессию дает возможность иммуногистохимия. Понятно, что при этом виде рака выбором лечения будут антигестагенные препараты.

Развитие новых технологий позволяет изменить подход к исследованию рака молочной железы, но “ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ” диагностики можно считать совмещение методов гистологии и молекулярно-цитологического анализа, что позволяет определить злокачественность процесса, чувствительность к противоопухолевым препаратам и прогноз.

SUMMARY

IMPORTANCE OF BREAST CANCER ONCOMARKERS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY*Khostikyan N.G., Papyan A.V., Mardanyan L.S.**YSMU, Department of Pathological Anatomy*

Introduction of the new technologies gave an opportunity to clarify etiopathogenetic problems of breast cancer and according to this implement target therapy. Novelty of last decade may be deemed molecular markers of breast cancer. By choosing right diagnostic methods, we can reveal breast cancer oncomarkers, used for determining stage, classification, screening, sensitivity to chemotherapy, prognosis and, the most important, for direct target therapy. By the importance breast cancer biomarkers are divided into three groups:

1. Necessarily detectable – BRCA1/2, HER2/neu genes, Eg, Pg-receptors
2. Secondary detectable – CA-15-3 antigen, pancytokeratin, KI-67
3. Additionally detectable – CD-markers, interleukins, presenilin-2 gen, nestin protein

The function of BRCA1/2 genes to repair PTEN gen-suppressor - in case of BRCA1/2 genes mutation there is no reparation of PTEN gen, which is leading to malignant transformation in target organs (breast, ovarian, tubes). By revealing mutant genes in the risk groups by PCR or other methods of DNA identification, we can prevent breast cancer by early mastectomy.

Human EGF receptors are encoded by the family of HER genes. Particularly, amplification of the Her2/neu gen has an important role in the development of breast cancer. Our aim is

to detect the amplification and its results - a lot of EGF receptors (HER -status). EGF receptors are revealed by immunohistochemistry. The results are evaluated by the number of antibody-positive cells: if their number is up to 10%, the result is negative, if it equals to 10% /+1/, 10% - 30% /+2/, or over 30% /+3/, then the result is strictly positive. If the result equals to 2, we can detect amplification only by means of direct methods – fluorescent and chromogen in situ hybridization (FISH and CISH). FISH results are positive if the ratio of signals from the 17th chromosome's centromere site and HER2/neu genes equals to 2. In CISH results are considered to be positive if there are 6 and more signals. Her2 positive cancer has poor prognosis, but by using Herceptin (trastuzumab) we can receive the best results. Hyperexpression of Eg, Pg receptors causes enhanced proliferation of breast cells, bringing to malignant transformation and hormone-dependent breast cancer. Immunohistology is an advanced diagnostic method for this type of cancer. It reveals hyperexpression on biopsy. It's clear that by using antigestagenic drugs we will have positive results.

Development of technologies allows changing the panel of the breast cancer oncomarkers. However, the "GOLD STANDART" of diagnosis is the combination of the methods of histology with molecular cytogenetic analysis, making it possible to detect tumor malignancy, sensitivity to chemotherapy and prognosis.

УДК: 614.2.616.33-002.44-082

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Мардян М.А., Мириджанян Г.М., Азнаурян С.А., Даниелян Л.М., Арутюнян А.В., Мкртчян С.А.
ЕГМУ, кафедра общественного здоровья и клинический отдел

Ключевые слова: качество медицинской помощи, язвенная болезнь, врачебная ошибка.

Актуальность проблемы

Социальная значимость заболеваний данного гастроэнтерологического профиля обуславливает интерес многих исследователей к вопросам обеспечения качества медицинской помощи (КМП) таким больным. Язвенная болезнь является заболеванием, поражающим преимущественно трудоспособное население. Выяснение зависимости частоты встречаемости врачебных ошибок и характера их причинно-следственных связей, квалификации гастроэнтерологов может дать дополнительную информацию о путях улучшения КМП больным с данной нозологией.

В практике здравоохранения и медицинского страхования выбор метода, как правило, происходит без какого-либо теоретического обоснования. Для того чтобы систематизировать представления о существующих в практике отечественного и зарубежного здравоохранения способах исследования качества процесса медицинской помощи, на основе анализа базовых понятий в ряде работ разработана современная модель экспертизы КМП и установлены требования к экспертному методу [1, 3, 4]. Ранее КМП у гастроэнтерологических больных с помощью экспертизы не изучалось. Данная программа позволяет не только систематизировать врачебные ошибки, но и оценить их влияние на постановку диагноза, лечение, состояние пациента, преемственность, социальные ресурсы (инвалидизация и преждевременная смерть), ресурсы здравоохранения.

Цель исследования

На основании комплексного анализа КМП больным с язвенной болезнью на амбулаторном и стационарном этапах оптимизировать диагностику и лечение данных заболеваний и разработать рекомендации по его улучшению.

Задачи исследования

- 1. Изучить КМП больным с язвенной болезнью в стационарах с помощью экспертизы.

- 2. Изучить КМП больным с язвенной болезнью на амбулаторном этапе с помощью экспертизы.
- 3. Разработать предложения по улучшению преемственности в лечении амбулаторных и стационарных больных при язвенной болезни.

Материал и методы исследования

Оценка КМП проводилась на основании анализа медицинских документов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) г. Еревана: истории болезни пациентов госпитализированных в гастроэнтерологические отделения больницы А и больницы В, а также амбулаторные карты пациентов, находившихся на амбулаторном лечении в кабинете семейной медицины и поликлинике. В экспертную выборку медицинские документы отбирались по основному выписному диагнозу: язвенная болезнь. Общее количество медицинских документов составило 113. Распределение медицинских документов по медицинским учреждениям представлено в табл. 1.

Анализу подвергнуты истории болезни с выписным диагнозом: язвенная болезнь. В табл. 1 представлены данные нозологии, распределенные по медицинским учреждениям.

Таблица 1

Распределение нозологических единиц по ЛПУ

Медицинское учреждение	Язвенная болезнь	
	абс. число	Р±m
Кабинет семейной медицины	20	17,7±3,6*
Поликлиника	47	41,6±4,6*
Больница А	28	24,8±4,1*
Больница В	18	15,9±3,4*
Итого	113	100

* Показатели статистически достоверны (P<0.05)

Для оценки состояния КМП больным с язвенной болезнью применялся метод экспертной оценки (МЭО) и сопровождающая ее система знаний. МЭО представляет собой комплекс, состоящий из формализованного языка (ФЯ) экспертизы КМП, его семантического словаря и программных средств. Оценка КМП с использованием МЭО представляет собой последовательное

описание при помощи комбинаций постоянных и сменных элементов ФЯ выявленных врачебных ошибок (ВО) по всем блокам врачебного процесса и обоснование их негативных следствий. Мнение эксперта о том, что какое-либо действие или бездействие врача является ошибочным требует доказательств и может быть признано обоснованным только при условии, если им будут описаны конкретные следствия ВО. Поскольку каждая ВО может иметь одно или несколько негативных следствий, эксперту предоставляется возможность обосновывать ее влияние через шесть основных направлений: на состояние пациента, процесс оказания помощи, оценку процесса оказания помощи, ресурсы здравоохранения, управление здравоохранением, социальные ресурсы.

Помимо качественных характеристик, учитывались количественные показатели КМП, отражающие состояние его существенных признаков в пересчете на одного пациента.

- ❖ Для оценки состояния первого существенного признака КМП - выполнения медицинских технологий, использовали показатель: риск возникновения врачебных ошибок.
- ❖ Для количественной характеристики состояния второго существенного компонента КМП - риска для пациента от медицинского вмешательства, использовали два показателя: риск ухудшения состояния пациентов, риск социально значимого ухудшения состояния пациентов.
- ❖ Третий существенный признак КМП - оптимальность использования ресурсов медицины, характеризовался показателем: риск неоптимального использования ресурсов.

Применение данных количественных показателей позволило отразить состояние каждого компонента КМП в отдельности. Для определения медицинского учреждения или вида патологии, нуждающегося в первоочередном проведении работы по улучшению КМП, использовался один количественный показатель. Процедура его получения осуществлялась путем нормирования количественных показателей КМП для разных выборок с помощью метода Z-преобразования. Суммируя степени среднеквадратичного отклонения для разных видов риска, получали интегрированный показатель состояния КМП. Математический анализ информации по результатам экспертизы КМП проводился методами вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение

При анализе состояния КМП при язвенной болезни (ЯБ) отмечено преобладание случаев ненадлежащего КМП (71,2%). Случаи с негативными следствиями ВО для состояния пациентов составляют 53% (рис 1).

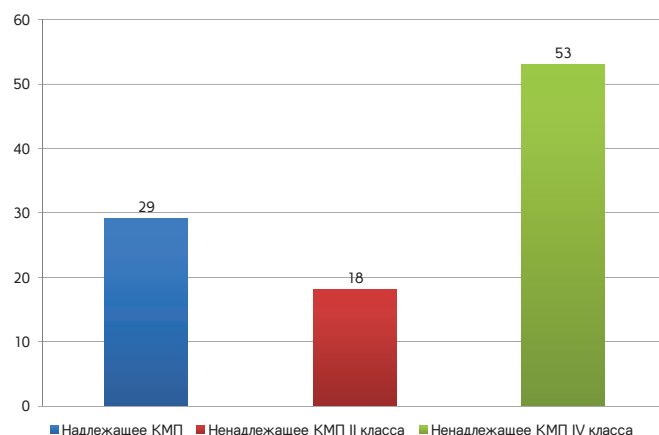


Рис. 1 Структура КМП в группе ЯБ

При анализе общей структуры врачебных ошибок во всех подвергнутых исследованию случаях помощи при язвенной болезни выявлено значительное преобладание ошибок сбора информации. Они составили в среднем 51%. При постановке диагноза допущено 19%. Ошибки лечения составили 25%, преемственности – 5%. Структура врачебных ошибок при ЯБ представлена на рисунке 2.

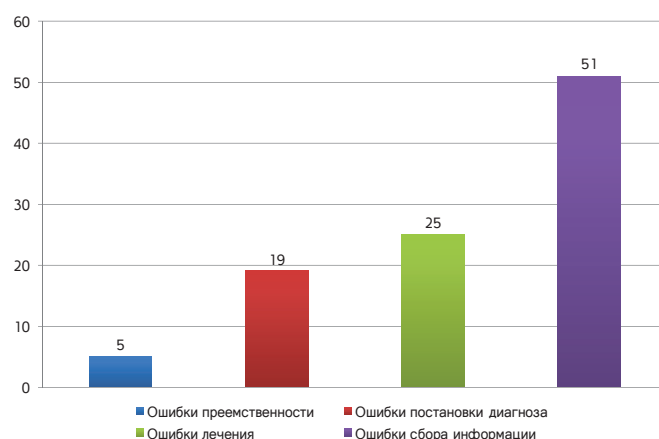


Рис. 2 Структура врачебных ошибок в группе ЯБ

На этапе сбора информации ВО распределились следующим образом: 62% врачебных ошибок пришлось на дефекты использования инструментальной диагностики, 33% - на лабораторные исследования, 4% - непосредственные исследования, 1% - консультации специалистов. Основными являются замечания по выбору исследования - 99%, типичными являются: непроведение pH-метрии (52%) и биопсии (46%), кото-

рые затрудняли оценку правильности установленных диагнозов и приводили к нерациональному использованию ресурсов медицинского учреждения. Типичными ошибками являлись непроведение исследования на *Helicobacter pylori* (HP) - 75%, что затрудняло экспертам оценку эффективности проводимой фармакотерапии. При назначении консультаций специалистов ошибки были единичными. Общее число ошибок при постановке диагноза - 19%. Ошибки были выявлены только при постановке заключительного диагноза. В структуре заключительного диагноза 96% составили ошибки по содержанию заключительного диагноза, 4% - ошибки по формулировке заключительного диагноза, что привело к ошибкам лечения и неправильному статистическому учету в ЛПУ.

Общее число ошибок лечения - 25%. Типичным на данном этапе было отсутствие антигеликобактерной терапии - 38%, широкое применение H2-блокаторов (Ранитидин, Ацилок) - 22%, также имелись замечания по применению неадекватной дозировки препаратов. Данные ошибки не снижали риск развития рецидивов обострений заболевания, удлинляли сроки лечения и увеличивали финансовые затраты.

Общее число ошибок преемственности - 5%, из которых 11 связаны с тем, что пациенты не направлены к гастроэнтерологу по месту жительства, а 1 ошибка - связана с неинформативностью рекомендаций по дальнейшему лечению пациентов. Следствием данных ошибок было отсутствие условий для эффективного лечения ЯБ на амбулаторном этапе.

Структура следствий врачебных ошибок распределилась следующим образом: 12% связаны с негативным влиянием на состояние пациентов, 20% - на процесс оказания помощи, 29% - на оценку процесса оказания помощи, 35% - на ресурсы здравоохранения (рис. 3).



Рис. 3 Структура следствий врачебных ошибок в группе ЯБ

Из всех следствий для состояния пациентов 95% реально ухудшали состояние пациентов, а 23% могли его ухудшить с высокой степенью вероятности. В 28 случаях не было обеспечено адекватное лечение исходного заболевания, в 16 случаях такая вероятность была низка, а в 12 случаях созданы препятствия для эффективного лечения. В структуре негативного влияния ВО на процесс оказания помощи преобладали следствия для выбора лечения - 62%, в 35% - отмечены следствия влияния ВО на постановку диагноза и в 3% - на преемственность. В 37% случаев была затруднена оценка процесса оказания помощи. Из них: в 30% - оценка диагноза, в 50% - оценка лечения, в 20% - оценка тактического решения. В 40% случаев ошибки оказали негативное влияние на использование ресурсов медицинских учреждений. Из них: в 66% - оказали негативное влияние на ресурсы диагностики, в 34% - на ресурсы лечения и в 1% - на врачебные ресурсы. Независимо от типа ЛПУ отмечается явное преобладание неполного использования ресурсов. Общая структура использования ресурсов здравоохранения представлена на рисунке 4.

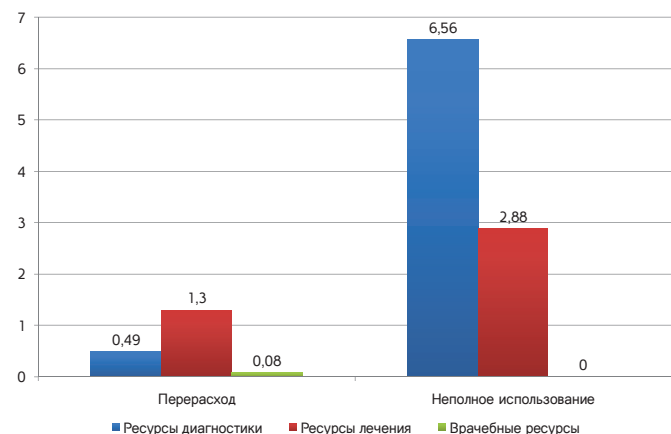


Рис. 4 Риск неоптимального использования ресурсов здравоохранения в ЛПУ

Перерасход ресурсов лечения составил 1,3 на случай и методов инструментальной и лабораторной диагностики - 0,49. Наиболее высоким риск неполного использования ресурсов здравоохранения оказался при диагностике (6,56 на случай) и лечении (2,88). При анализе использования ресурсов диагностики 36% - пришлось на отдельные лабораторные исследования и 64% - на инструментальные исследования. Интегрированные количественные показатели КМП по анализируемому ЛПУ позволяют оценить картину в целом. Распределение нормированных показателей представлено на рисунке 5.

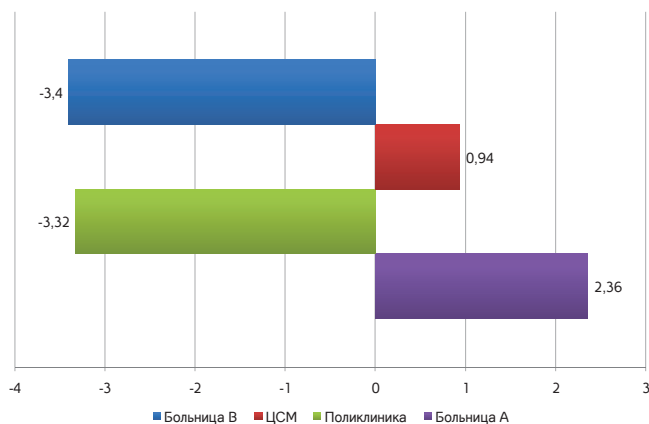


Рис. 5 Интегрированные показатели КМП в анализируемых ЛПУ в группе ЯБ

Выводы

1. Качество медицинской помощи больным с язвенной болезнью – преимущественно ненадлежащее, но при этом нет ошибок, влияющих на социальные ресурсы.
2. Экспертная оценка предоставляет необходимую информацию о состоянии качества медицинской помощи больным с язвенной болезнью для планирования и контроля мероприятий по

его улучшению на разных этапах ее оказания.

3. Имеющиеся ресурсы не используются в должной мере, а корни проблемы заключаются в недостаточной квалификации врачебного персонала. Стремление объяснить все недостаточным финансированием и перманентным дефицитом лекарственных препаратов зачастую безосновательно.

Практические рекомендации

- ◆ При анализе деятельности врачей, оказывающих медицинскую помощь больным с язвенной болезнью учитывать, что наиболее часто допускаются ошибки при инструментальном и лабораторном обследовании, лечении.
- ◆ По структуре и значимости врачебных ошибок, а также количественным показателям экспертизы может быть проведено ранжирование, определено качество медицинской помощи, что облегчит возможность разработки и принятия обоснованных управленческих решений по его улучшению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянов Н.Н., Пакус И.О. Перспективы развития технологий восстановительного лечения муниципального здравоохранения. //Проблемы городского здравоохранения., Санкт-Петербург, Выпуск 8, 2003, с. 228-232.
2. Погромов А. П., Лашкевич А. В. Гипоксический фактор и его значение в формировании гастродуоденальных заболеваний. //Клиническая медицина, 1996, N 1, с. 3-6.
3. Труш О. В., Можелис Ю. В., Скворцова Т. Э. Качество жизни у больных гастроэнтерологического профиля. //Материалы 6-го Славяно-Балтийского
- научного форума "Санкт-Петербург-Гастро-2004", Научно-практический журнал "Гастроэнтерология – СПб", 2004, № 2-3, с. 95.
4. Труш О. В. Качество медицинской помощи больным с хроническим гастродуоденитом. // Журнал "Вестник СПбГ-МА им. И.И. Мечникова", 2006, №2, с. 16-18.
5. Фирсова Л. Д. Психологическая реабилитация больных с заболеванием органов пищеварения. //Материалы II международной конференции. "Современные аспекты реабилитации в медицине" Ереван, 2005, с. 229-230.

SUMMARY

ASSESSMENT OF QUALITY OF MEDICAL AID TO PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE

Mardiyani M.A., Mirijanyan G.M., Aznauryan S.A., Danielyan L.M., Harutyunyan A.B., Mkrtchyan S.A.
YSMU, Department of Public Health

Keywords: quality of medical aid, peptic ulcer disease, medical malpractice

Quality of medical aid (QMA) was assessed on the basis of analysis of medical documents, containing gastroenterological database issued by medical-therapeutic institutions of Yerevan. The QMA assessment was carried out through implementation of expert assessment approach to patients with peptic ulcer disease.

The choice of the analyzed documents was made on the principle of ulcer disease diagnosis illustrated in those documents. The purpose of the QMA assessment formulated in the article

was planning and control of measures taken to improve all the stages of proposed medical aid.

The given analysis has revealed that the available resources have not been duly used. It is concluded that the main problem lies rather in the low level of the medical personnel qualification than in insufficient financing or scarce amount of medication.

It is recommended that the bulk of the medical malpractices be assigned to the cases of instrumental and laboratory examination, as well as the proposed treatment. Moreover, the recommended QMA ranking is likely to make decision-making and improvements quite realistic.

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՍՏԱՍՈՔՍԻ ԵՎ ՏԱՍՆԵՐԿՈՒՄԱՏՆՅԱ ԱՂՈՒ ԽՈՑԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ՏԱՌԱՊՈՂՆԵՐԻ ԲՈՒԺՕՂՆՈՒԹՅԱՆ ՈՐԱԿԻ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ

Մարդիյան Մ.Ա., Միրիջանյան Գ.Մ., Ազնաուրյան Ս.Ա., Դանիելյան Լ.Մ., Հարությունյան Ա.Վ., Մկրտչյան Ս.Ա.
ԵՊԲՀ, հանրային առողջության ամբիոն և կլինիկական բաժին

Բանալի բառեր՝ բուժօգնության որակ, խոցային հիվանդություն, բժշկական սխալներ

Խոցային հիվանդների բուժօգնության որակի գնահատումը իրականացվել է Երևան քաղաքի բուժկանխարգելիչ հաստատությունների բժշկական փաստաթղթերի հիման վրա: Որպես առաջնային նյութ օգտագործվել է Ա և Բ հիվանդանոցների գաստրոէնտերոլոգիական բաժանմունքներում հոսպիտալիզացված հիվանդների հիվանդության պատմագրերը, ինչպես նաև ընտանեկան բժշկի կաբինետներում և պոլիկլինիկաներում առկա պացիենտների ամբուլատոր քարտերը:

Խոցային հիվանդության բուժօգնության որակի գնահատման համար կիրառվել է փորձագիտական գնահատման մեթոդը և դրան ուղեկցող գիտելիքների համակարգը:

Բժշկական փաստաթղթերի փորձագիտական ընտրանք են եղել «խոցային հիվանդություն» ախտորոշմամբ դուրս գրված հիվանդների տվյալները: Պարզվել է, որ խոցային հիվանդության բուժօգնության որակի փորձագիտական գնահատումը

պարունակում է անհրաժեշտ տեղեկատվություն այդ հիվանդության բուժօգնության որակի մասին՝ բուժօգնության տարբեր փուլերում բարելավման, միջոցառումների պլանավորման և վերահսկման համար: Ունեցած ռեսուրսները չեն օգտագործվում պատշաճ մակարդակով, իսկ հիմնախնդրի պատճառը բուժանձնակազմի ոչ բավարար ֆինանսավորմամբ և դեղորայքի դեֆիցիտով բացատրելու ձգտումը հիմնավոր չեն:

Առաջարկվում է խոցային հիվանդներին բուժօգնություն իրականացնող բժիշկների գործունեության վերլուծության ժամանակ հաշվի առնել, որ բուժման սխալները առավելապես հանդիպում են լաբորատոր-գործիքային հետազոտությունների ժամանակ: Ելնելով բժշկական սխալների կառուցվածքից և նշանակությունից, ինչպես նաև փորձաքննության քանակական ցուցանիշներից, հնարավոր է իրականացնել վերլուծության փոխակերպում, որոշելով բուժօգնության որակը, ինչը կհեշտացնի այն բարելավելու նպատակով կառավարական որոշումների մշակումը և ընդունումը:

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА В ДИАГНОСТИКЕ ЕГО СОСТОЯНИЯ

Овсебян Дж.А.

Роддом Медицинского Центра “Сурб Аствацамайр”

Ключевые слова: внутриутробная гипоксия плода, кардиоотография, вариабельность сердечного ритма плода

Термин “вариабельность сердечного ритма” (BCP) стал общепринятым термином при описании изменений как частоты сердцебиений, так и интервалов R-R. Интервалы между двумя последующими сердечными сокращениями плода в норме неодинаковы - при графической регистрации от удара к удару базальный ритм выглядит нерегулярным. Однако, до настоящего времени не разработаны методы четкой регистрации вариабельности сердечного ритма плода и стандартизированного ее расчета [2, 5].

Определение коротковолновой вариабельности проводится с использованием методов математической статистики и выражается в количественных показателях. Разработка новых математических методов и алгоритмов обработки биологических сигналов, физиологическая интерпретация получаемых данных и несомненный клинический результат позволили выделить оценку BCP как самостоятельный неинвазивный метод [9].

Методы диагностики состояния плода, основанные на определении BCP многочисленны. Однако, расчет показателей довольно сложен, требует оснащения дорогостоящей аппаратурой и высококвалифицированными кадрами немедицинского профиля. Отсутствует стандартизация параметров, а их трактовка и интерпретация неоднозначны. Все это обуславливает сомнительность возможности и целесообразности их внедрения в клиническую практику и убеждает в необходимости проведения дальнейших исследований в данном направлении [2, 5, 9].

Среди перечисленных методов оценки BCP к основным относятся статистические методы [3, 4], которые и были использованы нами. Статистические методы применяются для непосредственной количественной оценки BCP в исследуемый промежуток времени. При их использовании кардиоинтервалограмма рассматривается как совокупность последовательных временных промежутков – интервалов R–R.

Целью нашего исследования послужило определение диагностической и прогностической ценности таких статистических характеристик динамического ряда

кардиоинтервалов, как: стандартное отклонение всех кардиоинтервалов (SDNN); стандартное отклонение средних кардиоинтервалов за каждые 5 мин. записи (SDANN); квадратный корень средней суммы квадратов разностей длительности последовательных кардиоинтервалов (RMSSD); стандартное отклонение различий между соседними интервалами (SDSD); полученное за весь период записи число пар последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (NN50); процент от общего за весь период записи числа последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс (PNN50); коэффициент вариации (CV).

Материал и методы

Нами обследованы 252 женщины, родоразрешившиеся на различных сроках гестации: от 25 до 36 недель беременности. В зависимости от срока гестации, на котором произошли роды, исследуемый контингент был разделен на следующие группы: 25-28, 29-32, 33-36 недель беременности.

В свою очередь, каждая из отмеченных групп, в зависимости от состояния новорожденного, была разделена на 2 группы. I группу составили матери, состояние новорожденных от которых было расценено как удовлетворительное. Критерием для включения во II группу служило проведение реанимационных мероприятий в родильном зале: использование мешка Амбу, интубация, непрямой массаж сердца, применение медикаментов (адреналин). Контрольную группу составили 31 женщина, родоразрешившиеся на сроке гестации 37-40 недель. Таким образом, нами были выделены следующие группы: I – срок гестации 25-28 недель и удовлетворительное состояние новорожденного - 28 женщин; II – срок гестации 25-28 недель с проведением реанимационных мероприятий новорожденному – 49 наблюдений; III – срок гестации 29-32 недели и удовлетворительное состояние новорожденного – 57 пациенток; IV – срок гестации 29-32 недели с проведением реанимационных мероприятий новорожденному – 34 случая; V – срок гестации 33-36 недель и удовлетворительное состояние новорожденного – 66 женщин; VI – срок гестации 33-36 недель с проведением реанимационных мероприятий новорожденному – 18 наблюдений; VII – контрольная

группа - срок гестации 37-40 недель – 31 женщина.

Остановимся на патофизиологическом обосновании статистических показателей BCP. SDNN - отражает все периодические составляющие вариальности за время записи. SDANN - характеризует вариальность сердечного ритма с большой продолжительностью циклов. RMSSD - являясь мерой вариальности сердечного ритма с малой продолжительностью циклов, отражает активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. pNNSO – характеризует активность парасимпатического звена регуляции. SDDSD - стандартное отклонение различий между соседними интервалами; CV – удобен для практического использования, так как представляет собой нормированную оценку средне-квадратичного отклонения (СКО): $CV = \text{СКО} / M \times 100$, где M – среднее значение интервалов R-R [1, 6, 7, 8].

Результаты и обсуждение

При рассмотрении характера изменений статистических показателей вариальности сердечного ритма плода нами установлено, что значимые изменения в зависимости от срока гестации и состояния новорожденного претерпевали такие показатели, как SDNN, SDANN и CV.

При рассмотрении динамики изменений SDNN в зависимости от срока гестации установлено, что величина данного показателя достоверно возрастает с увеличением срока беременности, достигая максимальных значений при доношенной беременности. В то же время значения SDANN снижались с возрастанием срока гестации и достигали минимальных значений при доношенной беременности (рис. 1, 2).

Полученные данные полностью согласуются с данными литературы и отражают процессы созревания центральной нервной системы плода.

На протяжении III триместра беременности при проведении реанимационных мероприятий новорожденным значения SDNN превышали таковые в группах с удовлетворительным состоянием плода. В противовес отмеченной тенденции величины SDANN в группах с удовлетворительным состоянием новорожденных превышали таковые в группах с проведением реанимационных мероприятий.

Таким образом, при рассмотрении динамики изменений SDNN и SDANN нами установлено, что отмеченные показатели, отражая вариальность сердечной деятельности плода и характеризуя соотношение симпатического и парасимпатического отделов нервной системы плода, претерпевают определенные разнона-

правленные изменения при нарушениях его внутриутробного состояния.

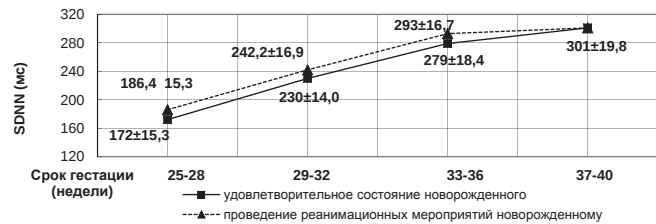


Рис. 1 Динамика изменений стандартного отклонения кардиоинтервалов сердечной деятельности плода (SDNN) в зависимости от срока гестации и состояния новорожденного



Рис. 2 Динамика изменений средних кардиоинтервалов сердечной деятельности плода (SDANN) в зависимости от состояния новорожденного и срока гестации

Что касается коэффициента вариации CV, то он с возрастанием срока гестации снижался, достигая минимальных значений при доношенной беременности. Однако отмеченная особенность имела достоверный характер только в группах с удовлетворительным состоянием новорожденного ($p < 0,05$) (рис. 3).

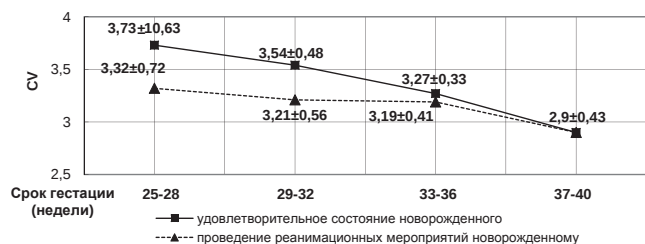


Рис. 3 Динамика изменений коэффициента вариации сердечной деятельности плода (CV) в зависимости от состояния новорожденного и срока гестации

Таким образом, изучение динамики изменений статистических характеристик динамического ряда кардиоинтервалов сердечной деятельности плода в зависимости от срока гестации позволило установить снижение суммарной вариальности сердечного ритма плода с возрастанием срока беременности и ухудшением его состояния. Изменениям в основном подвергаются показатели, отражающие влияние парасимпатической нервной системы. Данные изменения свидетельствуют о возрастании вагусной активности в отношении сердца,

Таблица 1

Значения коэффициента стабильности нервной системы плода в зависимости от срока гестации и состояния новорожденного

Срок гестации	Состояние новорожденного	КС (M±m)	Доверительный интервал	Значения	
				Max	Min
25-28 (неделя)	удовлетворительное	1,395±0,018	1,347-1,443	1,48	1,3
	реанимационные мероприятия	1,245±0,019	1,206-1,284	1,32	1,19
29-32 (неделя)	удовлетворительное	0,783±0,018	0,747-0,819	0,83	0,71
	реанимационные мероприятия	0,681±0,014	0,649-0,713	0,73	0,63
33-36 (неделя)	удовлетворительное	0,49±0,04	0,467-0,517	0,56	0,43
	реанимационные мероприятия	0,40±0,01	0,374-0,428	0,44	0,36

приводящие к доминированию парасимпатических механизмов и, возможно, к формированию электрической нестабильности миокарда.

Исходя из вышесказанного, мы предположили, что соотношение рассматриваемых параметров может служить прогностическим признаком исхода беременности и родов для плода. Предлагаемый коэффициент, рассчитываемый как SDANN/SDNN, в силу того, что он отражает преобладание одного из отделов нервной системы плода, мы обозначили как коэффициент стабильности нервной системы плода – КС. Были рассчитаны значения КС, его доверительные интервалы, минимальные и максимальные значения для всех выделенных сроков гестации (Таблица 1).

Как видно из приведенных данных на протяжении III триместра беременности значения предлагаемого коэффициента снижаются с возрастанием срока гестации как при удовлетворительном состоянии новорожденного, так и при проведении реанимационных мероприятий.

Причем, на всех рассматриваемых сроках гестации значения КС при удовлетворительном состоянии новорожденного достоверно превышают таковые при проведении реанимационных мероприятий.

Мы считаем, что указанные закономерности позволяют рекомендовать коэффициент стабильности нервной системы плода в качестве прогностического признака исхода беременности и родов для плода. Для наглядности интервалы изменений показателя представлены в графическом виде (рис. 4).

Затемненные участки представляют интервалы изменений КС: верхний участок - при удовлетворительном состоянии новорожденного и нижний участок - при проведении реанимационных мероприятий. Если полученные данные при определении внутриутробного состояния плода соответствуют верхнему интервалу, то

это является показателем удовлетворительного состояния плода и прогностически благоприятным признаком. Значения, попадающие в нижний интервал, свидетельствуют о нарушениях состояния плода и требуют проведения дополнительных методов исследования для уточнения дальнейшей тактики.

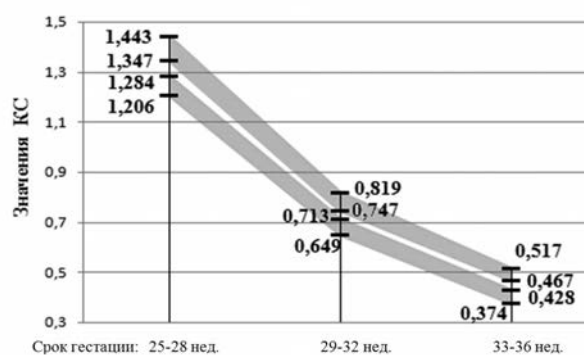


Рис. 4 Интервалы изменений КС в зависимости от срока гестации и состояния новорожденного

Ретроспективный анализ 137 наблюдений позволил установить, что чувствительность предлагаемого показателя составила 0,85, а специфичность – 0,90.

Результат исследования считался ложноположительным в случае, если степень гипоксии плода оказывалась более тяжелой, чем степень асфиксии новорожденного, а также степень перинатальных поражений центральной нервной системы. Ложноотрицательными результатами считались те заключения, которые не соответствовали тождественной степени асфиксии новорожденных и степени перинатальных поражений ЦНС.

В заключение подчеркнем, что особенностью анализа ВСР в клинической практике является то, что врачи должны понимать неспецифичность получаемых результатов и не пытаться искать показатели ВСР, патогномоничные той или иной нозологической форме патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии, 2002, № 24, с. 65-70
2. Abry P., Wendt H., Jaffard S. et al., Methodology for multifractal analysis of heart rate variability: from LF/HF ratio to wavelet leaders // Conf .Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., 2010, p. 106-109
3. Echeverria J.C., Hayes-Gill B.R., Crowe J.A. et al. Detrended fluctuation analysis: a suitable method for studying fetal heart rate variability? // Physiol. Meas., 2004, Vol. 25, № 3, p. 763-774
4. Goncalves H., Bernardes J., Rocha A.P., Ayres-de-Campos D. Linear and nonlinear analysis of heart rate patterns associated with fetal behavioral states in the antepartum period // Early. Hum. Dev., 2007, Vol. 83, № 9, p. 585-591
5. Huhn E.A., Lobmaier S., Fischer T. et al. New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction // Prenat. Diagn., 2011, Vol. 31, № 5, p. 509-514
6. Lange S., Van Leeuwen P., Schneider U. et al. Heart rate features in fetal behavioral states // Early. Hum. Dev., 2009, Vol. 85, № 2, p. 131-135
7. Schneider U., Frank B., Fiedler A. et al. Schleussner E. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation // J. Perinat. Med., 2008, Vol. 36, № 5, p. 433-441
8. Schneider U., Schleussner E., Fiedler A. et al. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system // Physiol. Meas., 2009, Vol. 30, № 2, p. 215-226
9. Van Laar J.O., Peters C.H., Houterman S. et al. Normalized spectral power of fetal heart rate variability is associated with fetal scalp blood pH // Early. Hum. Dev., 2011, Vol. 87, № 4, p. 259-263

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՊՏՐԻ ՍՐՏԻ ՌԻԹՄԻ ՓՈՓՈԽԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐԵՐԻ ԴԵՐԸ ՆՐԱ ՎԻՃԱԿԻ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ՄԵԶ

Հովսեփյան Զ.Ա.

«Սուրբ Աստվածամայր» բժշկական կենտրոնի ծննդատուն

Բանալի բառեր՝ պտղի ներարգանդային հիպօքսիա, կարդիո-հետերվալոգրաֆիա, պտղի սրտի ռիթմի փոփոխականություն

Մեր հետազոտության նպատակն է որոշել պտղի սրտի գործունեության կարդիոհետերվալների դինամիկ շարքի ստատիստիկ բնութագրերի ախտորոշիչ և կանխորոշիչ բնութագրերի կարևորությունը:

Հետազոտվել են 252 կին, ովքեր ծննդաբերել են տարբեր գեստացիոն ժամկետներում՝ 25 – 36 շաբաթական հղիությանը:

Կախված գեստացիոն ժամկետից, երբ տեղի է ունեցել ծննդաբերությունը, հետազոտված հղիները բաժանվել են հետևյալ խմբերի՝ 25-28, 29-32, 33-36 շաբաթական հղիություն:

Նշված յուրաքանչյուր խումբ իր հերթին բաժանվել է երկու ենթախմբի՝ կախված նորածնի վիճակից:

Հաստատվել է, որ կախված գեստացիոն ժամկետից և պտղի վիճակից, նշանակալի փոփոխություններ են կրել հետևյալ

ցուցանիշները. SDNN (բոլոր կարդիոհետերվալների ստանդարտ շեղումը), SDANN (յուրաքանչյուր 5րդ գրանցված միջին կարդիոհետերվալների ստանդարտ շեղումը) և CV (փոփոխականության գործակիցը):

Առաջարկվել է գործակից, որպես հղիության և ծննդաբերության ելքի կանխորոշիչ ցուցանիշ, որը հաշվարկվում է հետևյալ կերպ՝ SDANN / SDNN:

Ցուցանիշը, որը նշվում է որպես պտղի նյարդային համակարգի կայունության գործակից, արտահայտում է պտղի նյարդային համակարգի բաժիններից որևէ մեկի գերակշռությունը: Հաշվարկված են գործակցի արժեքները, նրա վստահելիության սահմանները, միևնույն և մաքսիմալ ցուցանիշները հղիության երրորդ եռամսյակի համար:

137 հետադարձ հետազոտությունների արդյունքները հնարավորություն տվեցին պարզել, որ առաջարկվող ցուցանիշի զգայունությունը կազմում է 0,85, իսկ սպեցիֆիկությունը՝ 0,90:

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF FETAL HEART RATE VARIABILITY IN THE DIAGNOSIS OF THIS CONDITION

Hovsepyan J.A.

Maternity Hospital of "Sourb Astvatsamayr" Medical Center

Keywords: fetal hypoxia, fetal electrocardiography, fetal heart rate variability

The aim of our study was the identification of diagnostic and prognostic values of the statistical characteristics of the dynamic series of cardio intervals of fetal cardiac activity.

Totally 252 women, who delivered at different stages of gestation - from 25 to 36 weeks of pregnancy, were examined. Depending on the period of gestation, when the delivery occurred, the examined contingent was divided into several groups of 25-28, 29-32, and 33-36 weeks of pregnancy.

In turn, each of the mentioned groups, depending on the condition of the newborn, was divided into 2 subgroups.

It was proved that depending on the gestational age and condition of the newborn, the indicators such as SDNN (standard

deviation of all cardio intervals), SDANN (standard deviation of the mean cardio intervals for each 5 min recording) and CV (coefficient of variation) underwent significant changes.

A coefficient of pregnancy and childbirth exit prognostic index was recommended. It is calculated as follows: SDANN / SDNN.

The index, which is mentioned as the fetal nervous system stability coefficient, expresses the dominant part of a fetal nervous system. The values of the coefficient, confidence limits, minimum and maximum indices for the third quarter of pregnancy are calculated.

137 results of retrospective studies allowed to find out that the proposed index sensitivity is equal to 0,85, and the specificity - to 0,90.

ՀՏԴ: 616.28-002.2

ՎԵՍՏԻԲՈՒԼՅԱՐ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՄԻՋԻՆ ՍԵԿՐԵՏՈՐ ՕՏԻՏԻ ՏԱՐԲԵՐ ՁԵՎԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ասլանյան Ա.Ռ., Հարությունյան Ա.Գ., Միրաբյան Գ.Ա.
ԵՊԲՀ, քիթ կոկորդ ականջաբանության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտ, նիստազմ, ռետրակցիա, ռետրակցիոն գրպանիկ, էլեկտրոնիստագմոգրաֆիա

Քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտը մանկական տարիքի ամենահաճախակի հիվանդություններից մեկն է: [1, 2, 3, 4]: Հետազոտումների ընթացքում բացահայտվեց նաև, որ այս հիվանդությունը ոչ հազվադեպ ուղեկցվում է տարբեր վեստիբուլյար խանգարումներով [5]: Աշխատանքում ներկայացված է երեք հիվանդության դեպք՝ վաղ մանկական հասակում, որոնք ունեցել են քաշի անկում և կրկնվող փսխումներ: Բոլոր գաստրոէնտերոլոգիական հետազոտումները եղել են նորմալի սահմաններում: Միայն LON բժշկի գնումը հայտնաբերել է քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտ, և նաև ըստ անամնեստիկ տվյալների՝ այս հիվանդները ունեցել են սուր միջին օտիտի էպիզոդ մի քանի ամիս առաջ, որի կապակցությամբ ստացել են կոնսերվատիվ բուժում: Մի-րինգոտոմիայից և շունտավորումից հետո փսխումները դադարել են և վիճակը հիվանդների կարգավորվել է: Այս աշխատանքը և նաև այլ հեղինակների աշխատանքներ [6, 7] ցույց են տալիս, որ վաղ մանկական հասակից սկսած առկա են երեխաների մոտ վեստիբուլյար խանգարումներ, որոնք հիմնականում ունենում են թաքնված ընթացք, ինչպես վերը նշված դեպքերում կամ էլ, ելնելով երեխայի փոքր տարիքից, չի հաջողվում ժամանակին ախտորոշել: Այսպիսով՝ շատ ակտուալ է քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտի տարբեր շրջաններում վեստիբուլյար խանգարումների բացահայտումը:

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է կատարել լայնածավալ հետազոտումներ՝ բացահայտելու քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտի տարբեր շրջանների ժամանակի հայտ եկած վեստիբուլյար խանգարումները՝ հատկապես մանկական տարիքի երեխաների մոտ՝ օգտագործելով դասական փորձեր, ինչպիսիք են էլեկտրոնիստագմոգրաֆիայով սպոնտան, պոզիցիոն նիստագմի որոշումը, կալորիկ փորձերը, ռոտացիոն փորձերը և մեր կողմից մշակված հատուկ հարցաշարային հարցաթերթիկը, որին մասնակցում էին երեխայի ծնողները, երբեմն նաև երեխաները, ինչպես նաև չափահաս հիվանդները:

Նյութեր և մեթոդներ

Մեր հսկողության տակ գտնվել է 10 հիվանդ, որոն-

ցից 7-15 տարեկան 6 երեխա և 18-30 տարեկան 4 հիվանդ: Ելնելով կատարված կլինիկոաուդիոլոգիական հետազոտման տվյալներից՝ բոլոր հիվանդների մոտ ախտորոշվել է քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտ: 4 հիվանդի մոտ պրոցեսը երկկողմանի էր, իսկ մյուսների մոտ՝ միակողմանի: Կլինիկոաուդիոլոգիական հետազոտումները կատարվել են Practitronic MA31 կլինիկական աուդիոմետրով, իմպեդանսային աուդիոմետրիան՝ A27 սարքավորումով:

Կատարվել են նաև հետևյալ վեստիբուլյար փորձերը:

1. Ռոմբերգի փորձ:
2. Մատ-թթային փորձ:
3. Զայլոլ և գրոդ Ֆուկուդի փորձեր:
4. Էլեկտրոնիստագմոգրաֆիայով սպոնտան նիստագմի որոշում [Model 500]: Սպոնտան նիստագմը գրանցվում է հիվանդի նստած դիրքում՝ նայելով ֆիքսված կետին 30 վրկ. աչքերը բաց և հետո՝ փակ: Պոզիցիոն նիստագմը որոշվում է տարբեր դիրքերում և արդյունքները գնահատվում են ըստ Նիլենի դասակարգման: Եթե էլեկտրոնիստագմոգրաֆիան կատարվում է երեխաների մոտ, ծնողների ներկայությունը պարտադիր է:
5. Կալորիկ փորձերը (ըստ Fitzgerald և Hallpike-ի) կատարվել են միայն բարձր տարիքի հիվանդների մոտ Automatic caloric Irrigator system, Model NSI 440, քանի որ փոքր տարիքի երեխաները չեն կարող ակտիվորեն մասնակցել տեստին:
6. Պոտոդ փորձ Բարանիի աթոռով:

Հիվանդներին տրվել է նաև մեր կողմից մշակված հարցաշարային հարցաթերթիկը, որը բացահայտում է վեստիբուլյար գանգատների արտահայտվածության աստիճանը:

Արդյունքները

Բոլոր հետազոտվող հիվանդները գանգատվում են տարբեր աստիճանի լսողության իջեցումից: Հիվանդներից միայն երկուսը, ըստ մանրակրկիտ հավաքած անամնեստիկ տվյալների, ունեն հավասարակշռության խանգարումներ: Միկրոստոսկոպիկ հետազոտման տվյալները ցույց տվեցին, որ բոլոր հիվանդների մոտ առ-

կա է տարբեր աստիճանի ռետրակցիա շրապնեյան թաղանթում, իսկ 4 հիվանդի մոտ ռետրակցիոն գրպանիկը տեղակայված է թմբկաթաղանթի հետին մասում և քիչ արտահայտված է: Աուդիոմետրիկ տվյալները ցույց տվեցին՝ լսողության իջեցում 25-30 դԲ, խոսակցական հաճախականությունների տարածքում ըստ օդային հաղորդականության և ոսկրաօդային տարածքի խզում միջինում 25 դԲ: Գործնականորեն բոլոր հիվանդների մոտ առկա է հաղորդչական բնույթի առաջին աստիճանի ծանրալսություն:

Վեստիբուլյար թեստերի արդյունքները հետևյալն էին՝

10 հիվանդներից 6-ի մոտ առկա է սպոնտան նիստագմ: Ռոմբերգի փորձը, մատ-քթային փորձը, քայլող և գրող Ֆուկուդի փորձերը տալիս են նորմայից շեղումներ երկու այն հիվանդների մոտ, որոնք անամնեստիկ գանգատվել են՝ ըստ հարցաշարային հարցման և ունեն հավասարակշռության խանգարումներ: 6 հիվանդներից 4-ի մոտ նույն այս փորձերը խանգարված չեն:

Կալորիկ փորձը կատարվել է 7 հիվանդի մոտ: Հիվանդներից 2-ի մոտ առկա է արտահայտված լաբիրինթի հիպերռեակցիա, իսկ մնացածի մոտ՝ գերգրգռվածու-

թյուն:

Պատող փորձը կատարվել է 8 հիվանդի մոտ, ընդ որում 2 հիվանդի հետ, որոնք ունեին այլ փորձերի հետ կապված բուռն վեգետատիվ ռեակցիա՝ փորձ չկատարվեց: Մյուս հետազոտվող հիվանդների մոտ փորձը ցույց է տալիս չափավոր լաբիրինթի գերգրգռվածություն:

Այսպիսով՝ հետազոտման տվյալները ցույց են տալիս, որ 60% հիվանդների մոտ կան տարբեր աստիճանի վեստիբուլյար խանգարումներ: Այս հիվանդներից 2-ը ներկայացրել են կոորդինացիոն խանգարումներ նաև հարցաշարային հարցումով: Ըստ և՛ անամնեստիկ և՛ ըստ վեստիբուլյար փորձերի, 40% հիվանդների մոտ այս խանգարումները չբացահայտվեցին: Պետք է նշել, որ վեստիբուլյար ապարատի խանգարումները հիմնականում առկա են եղել այն հիվանդների մոտ, որոնք, ըստ օտոմիկրոսկոպիկ պատկերի, թմբկաթաղանթի հետին մասերում ունեցել են ավելի խիստ արտահայտված ռետրակցիոն գրպանիկ:

Վերը նշվածը վկայում է այն մասին, որ քրոնիկ սեկրետոր միջին օտիտով հիվանդների մոտ պետք է ավելի մանրակրկիտ կերպով հետազոտել լսողական և վեստիբուլյար ֆունկցիաները:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Миракян Г.А. Ретракционные карманы барабанной перепонки при хронических секреторных средних отитах. 2009, (Ժամանակակից օտոռինոլարինգոլոգիայի արդիական խնդիրները գիտաժողովի նյութեր էջ 77-79)
2. Миракян Г.А., Шукурян К.Г. Характеристика микроотоскопической картины при хронических секреторных средних отитах. Материалы 70-ой конф. ЕрГУ 1997, с.146
3. Миракян Г.А., Шукурян К.Г., Лусинян Н.А. О вопросах лечения экссудативных средних отитах. Тез. Докл. Посвящ 60 лет ЕрМИ 1991, с. 19-20
4. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. Заболевания среднего уха. Руководство для врачей, Москва, Медицина, 1988, с.131-145
5. E. Granot MD, J. Matoth MD, R. Feinmesser MD "Chronic Middle Ear Effusion" A Possible Cause of Protracted Vomiting and failure to Thrive in infancy" vol 29 N12 Clinical Pediatrics
6. Int J Audio1. 2008, Sep; 47 (9) : 584-9. Balance and otitis media with effusion. Casselbrant ML, Villardo RJ, Mandel EM. Division of Pediatric Otolaryngology, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC, Pittsburgh, PA 15213, USA. Margaretha. Casselbrant@chp.edu
7. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995 uG; 104(8) : 620-4. Effect of otitis media on the vestibular system in children. Casselbrant ML, Furman JM, Rubenstein E, Mandel EM. Division of Pediatric Otolaryngology, University of Pittsburgh School of Medicine, PA, USA.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОГО СРЕДНЕГО СЕКРЕТОРНОГО ОТИТА

Асланян А.Р., Арутюнян А.Г., Миракян Г.А.

ЕГМУ, Кафедра ЛОР болезней

Ключевые слова: ретракционный карман, степень ретракции, хронический средний секреторный отит, вестибулярные нарушения, нистагм

Нарушения вестибулярной функции актуальны и имеют большое научно-практическое значение. Целью нашей работы является раннее выявление вестибулярных нарушений при разных стадиях хронического среднего секреторного отита, учитывая локализацию ретракционных карманов и степени ретракции. Для осуществления цели исследования имеет важное значение вопросник, который составлен нами, а также использование классических тестов изучения вестибулярного аппарата.

Под нашим наблюдением находилось 10 больных, 6 - от 7 до 15 лет, и 4 - от 18 до 30 лет. Всем больным проводились аудиологические и вестибулярные исследования. Результаты исследования позволили прийти к заключению, что все больные имели кондуктивную тугоухость первой степени, при микроотоскопии была выявлена ретракция барабанной перепонки разной степени. У 60% больных были выявлены вестибулярные нарушения разной степени. Они были более выражены у больных, которые имели ретракционный карман в задних отделах барабанной перепонки.

SUMMARY

INVESTIGATION OF VESTIBULAR DISORDERS IN DIFFERENT FORMS OF CHRONIC SECRETORY OTITIS MEDIA

Aslanyan A.R., Harutyunyan A.G., Mirakyan G.A.

YSMU, Department of ENT Department

Keywords: vestibular disorders, chronic secretory otitis media, retraction pocket and degree of retraction, nystagmus

The disorders of vestibular system are very actual and have a serious scientific and practical importance. The aim of our scientific work is to discover vestibular disorders at different stages of chronic secretory otitis media, taking into consideration the localization of retraction pocket and the degree of retraction. For these purposes the questionnaire made up by us, as well as classical vestibular tests are performed.

We studied the vestibular system of 10 patients with chronic secretory otitis media, of whom 6 patients aged from 7 to 15 years, and 4 patients – from 18 to 30 years. The patients underwent audiological and vestibular examinations, and filled in the questionnaire relating to vestibular disorders. All patients had a conductive hearing loss of 1st degree, retraction of tympanic membrane.

The results of the vestibular tests showed that 6 patients had

a spontaneous nystagmus.

Romberg's test showed that 2 patients had an abnormality, as well as vestibular complaints, according to our questionnaire.

We applied caloric tests to examine 7 patients, of whom 2 had a labyrinth hyperreactivity. We examined 8 patients with the rotational tests.

All our investigations showed that 60% of the patients with chronic secretory otitis media had vestibular disorders. Two (2) of the patients had vestibular complaints, according to our questionnaire, and 40% of patients hadn't vestibular disorders. Application of vestibular tests and the questionnaire was normal for these patients.

Vestibular disorders are more expressed in patients whose otomicroscopy showed retraction pocket in posterior parts of tympanic membrane.

Conclusion: vestibular disorders in different forms of chronic secretory otitis media need more detail investigations.

UDC: 616-073.4:611.73

MUSCULOSKELETAL ULTRASOUND: PRESENT AND FUTURE PERSPECTIVES

Aghabekyan S.A, Avetisyan G.A.
YSMU, Department of Radiology

Keywords: musculoskeletal ultrasound, radiological investigation, diagnosis

Introduction

The attention towards diagnostic musculoskeletal ultrasound (US) as an excellent imaging modality for most musculoskeletal problems is growing. Currently, due to the recent advances in technology various structures such as tendon, muscle, joints and even nerve structures are being investigated with excellent resolution. The effectiveness of the modality and its clinical importance are determined by low cost, real time imaging, portability and its ability to be used as a guide for interventional procedures, thus making this imaging technique an ideal one in the field of musculoskeletal problems. Taking into the consideration present advances in musculoskeletal US, its efficiency and wide applicability as well as future progress in technology, the opportunities and perspectives suggested by this modality become wider and invaluable.

Diagnostic musculoskeletal ultrasound

Diagnostic musculoskeletal ultrasound, as every diagnostic modality has its unique advantages as well as disadvantages [1]. As it is widely known that MRI is accepted as a method of choice in this sphere, the strengths and limitations of musculoskeletal US are assessed mainly comparing the two techniques. Primarily, as a very important advantage, the diagnostic US is estimated to be less expensive than MRI [2]. Given that claustrophobia may occur with MRI scanners (except for the “open” MRI scanners), US is considered to be more patient friendly. Thus, having the chance of undergoing both examinations, patients with minor musculoskeletal disorders, for example shoulder pain, prefer diagnostic US [3]. Indeed MRI scans have the advantage of examining a large body area but may detect several abnormalities sometimes clinically unrelated to the patient's complaints.

Diagnostic US also has the ability to examine large areas with extended field of view (FOV) imaging, however the examination can be easily directed toward the symptomatic area due to clinician-patient open interaction (Figure 1). In this way, the clinician can focus the examination to the most relevant area.

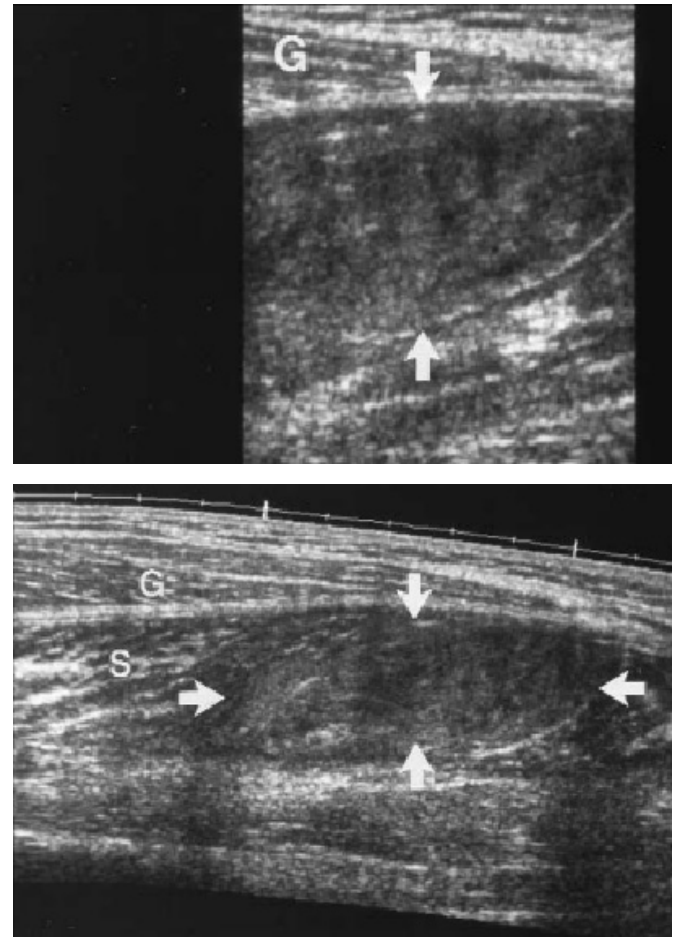


Figure 1. Soleus hematoma (shown with arrows; S-soleus muscle, G-gastrocnemius muscle).

A. Standard FOV, B. Extended FOV

One of the other advantages of US is being dynamic. For instance, a real-time scanning of the affected area can be performed for observing any pathologic movement in tendon, bursa, muscles or joints. Unfortunately, this is not the case with MRI as there would be movement artifacts distorting the quality of the image. With diagnostic US dynamic examination, it becomes possible not only to reveal such disorders as tendon subluxation, joint subluxation or ligamentous incompetence, etc., but also getting feedback and essential information from the patient simultaneously.

Another significant advantage of diagnostic US exam is that it is a real-time investigation and the results are obtained at once making the choice of treatment strategy immediate. The portability of US machines is another sig-

nificant advantage of the technique while this is not feasible with MRI.

When used for interventional procedures, ultrasound has some advantages over fluoroscopy as well as CT scanning. As it is known, both mentioned methods require ionizing radiation. Moreover, fluoroscopy or CT scan can be useful in exact localization of the targeted structure. In case of fluoroscopy, as a method based on X-rays, the visualization of the soft tissues suffers because of relying on bone tissue. Thus, it is often essential to use contrast in order to obtain a reliable diagnosis. However, some patients may be allergic to contrast and hence need prophylactic medication for preventing the reaction. In case of US, it does not utilize ionizing radiation and there is no need for contrast. Consequently, in this case various soft tissues as well as joints can be directly accessed, aspirated or drained.

It should be mentioned however, that as a limitation the diagnostic ultrasound depends on the body habitus. As it is known, ultrasound wave penetrance into tissue is inversely proportional to the wave frequency. For instance, a 12 MHz linear array transducer can visualize very superficial structures with high resolution but imaging of a hip joint or rotator cuff in an obese or extremely muscular individual can be extremely limited with the same transducer. Thus, a lower frequency curvilinear transducer (3-5 MHz) may be needed to provide sufficient penetration for deeper structures. However, with greater depth of penetrance the resolution can suffer, making musculoskeletal US limited as a modality in obese or muscular patients. Nonetheless, even for these challenging cases recent advances in soft tissue imaging have improved visualization and resolution of deeper structures [4]. Other technical factors that can be considered as a limitation and affect US results, include artifacts that can imitate real pathology. Moreover, the results of US depend of the technique of placing the transducer and consequently the beam at a 90° angle to the structure that is imaged [5]. Thus, any deviance from this position will result in the reflection of the beam away from the transducer; as a result, the echogenicity of the tissue being examined will be reduced. The mentioned artifact is referred to as anisotropy and can be eliminated by ensuring the right direction of the beam: perpendicular to the involved tissue. In order to deal with other limitations of the technique maintaining adequate skin contact, using the appropriate transducer size for the specific situation and confirming the presence of pathology in orthogonal planes should be considered.

Tendon pathology

One of the most common clinical indications to perform a diagnostic musculoskeletal ultrasound is tendon pathology assessment. By ultrasound technique, fascicles of parallel collagen fibers that form the normal tendon appear as fibrillar hyperechoic bands. Usually a flat hypoechoic structure surrounding the tendon is also visualized, representing a synovial sheath that contains a small amount of fluid [6]. But for Achilles tendon, its closely adherent paratenon is often normally undetectable. In cases of tenosynovitis the amount of synovial sheath fluid will increase, indicating about underlying inflammation. But exceptions are common in this case as well. For instance, a considerable amount of fluid around the biceps may be a sign of primary bicipital tendonitis. Nevertheless, fluid around the biceps tendon may be also a secondary sign of a complete rotator cuff tear as fluid communicates with the glenohumeral joint through the subacromial bursa [7]. Considering the common appearance of this type of trauma, perhaps the most frequently studied musculoskeletal structure with US is the rotator cuff tendon. According to the existing literature, many studies have been tried defining criteria for partial and full thickness tears, as well as the sensitivity and specificity of diagnostic US [8]. Based on the results published, for full thickness tears the sensitivity reaches to as high as 100% and for partial thickness tears it is much lower (as in case of MRI diagnostics) [8]. For full thickness rotator cuff tear diagnosis the main signs considered are the following: nonvisualization and discontinuity of the cuff, cartilage interface sign and interposition of the subacromial bursa or deltoid into the vacant tendon [7, 9] (Figure 2). Partial cuff tears or tendinosis is determined by criteria that are somewhat controversial like that of MRI and are the following: a thickened, relatively heterogeneous appearance of the tendon, cortical irregularity as well as a defect in the cuff tendon that does not communicate fully from the bursa to the articular side [9, 10].

Nevertheless, a potential pitfall exists when the closely located medial plantaris tendon can be misguided as partially intact Achilles tendon while in reality a complete tear is present [13]. In case of Achilles tendonopathy the abnormal penetrating neovascularization carrying nociceptive fibers can be identified by Power or Color Doppler [14]. Another advantage of US examination of tendons includes the capability of performing dynamic imaging. Because small tendon tears may remain undetected on initial examination, further tendon separation may become apparent by palpation or motion. With US real time dynamic subluxations, such as biceps, peroneal and posterior tibial

subluxation or dislocation can be visualized with dynamic maneuvers, which is known to be a challenge with MRI [15].

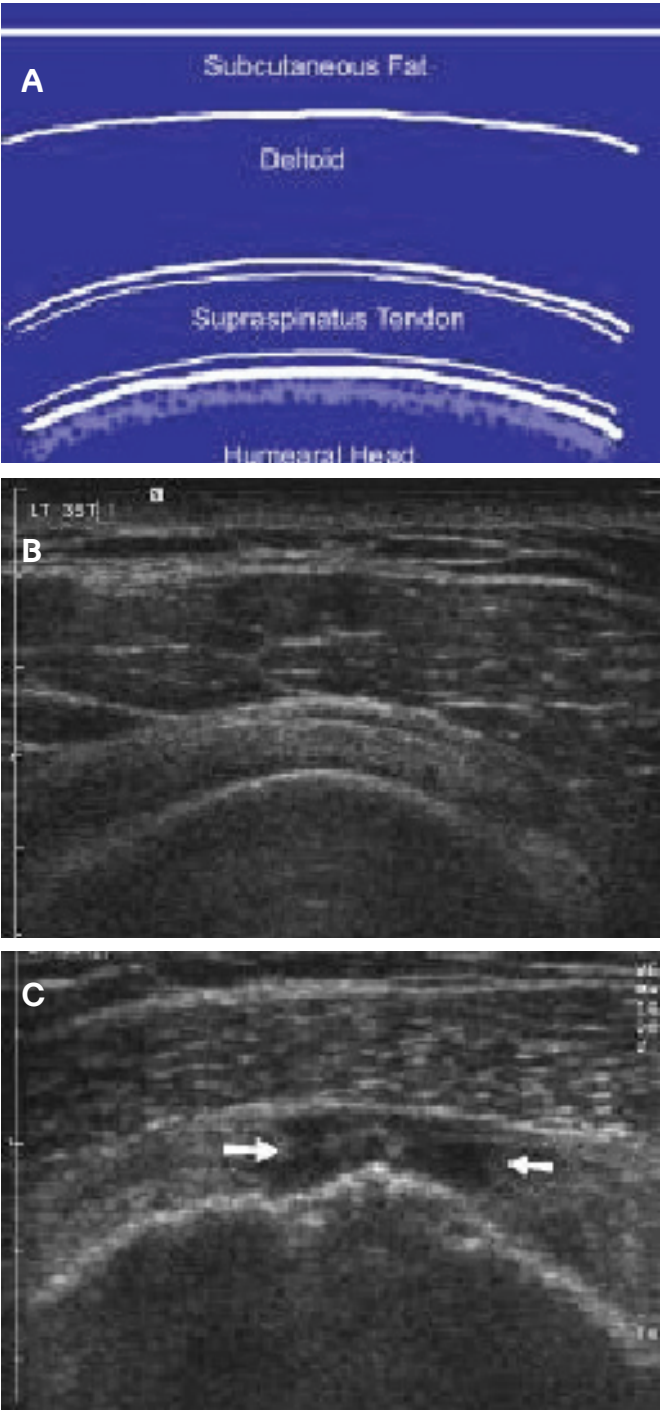


Figure 2. Shoulder, rotator cuff injury (transverse view of the supraspinatus tendon)
A. Diagrammatic view
B. Ultrasonographic view of the normal tendon
C. Full-thickness tear (arrows) with fiber discontinuity, loss of the normal tendon convexity, and fluid filling the gap

Achilles tendon is another structure well defined with diagnostic US. The normal tendon thickness that is seen in cross-sectional view is approximately 5-6 mm [11]. Most

of the pathologies, including tears and tendonopathy occur approximately 2-6 cm from the Achilles insertion [12]. US is mainly helpful at confirming a complete against partial tendon tear (seen as the linear anechoic area) (Figure 3).

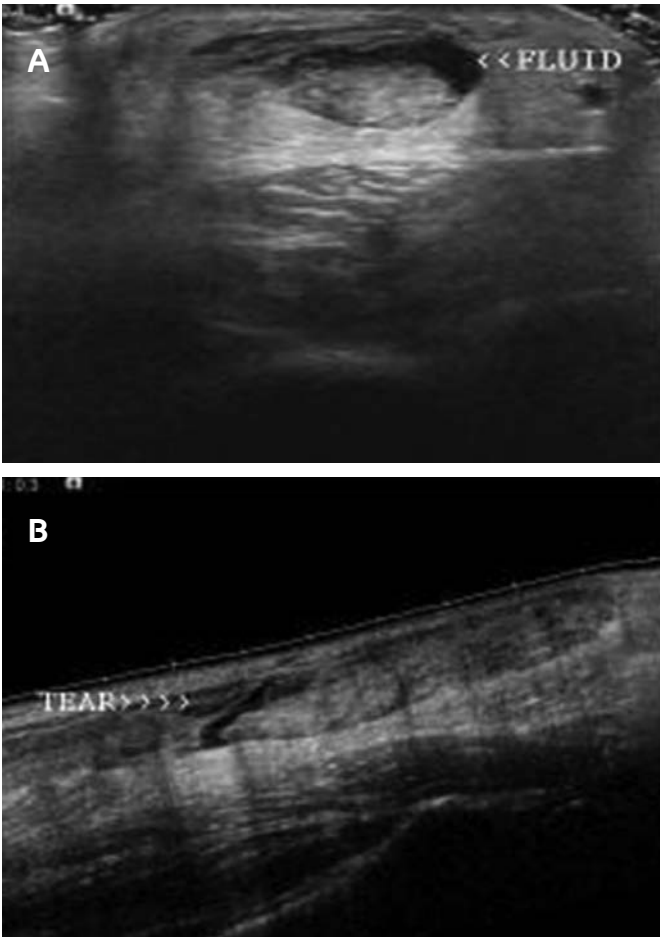


Figure 3. Full thickness tear of the Achilles tendon
A. Transverse section: anechoic area (fluid and blood around the tendon)
B. Longitudinal section: linear anechoic area extending through the tendon

Ligament

Diagnostic musculoskeletal ultrasound is also being widely used for various ligament injury visualizations. For example, one of the common elbow injuries that is seen in overhead athletes, is a tear of the ulnar collateral ligament (UCL). Musculoskeletal ultrasound is an excellent imaging modality to clearly define the extent of an injury. Moreover, applying a valgus force during the examination, which simulates the force during the throw, is an additional strength of this imaging modality in diagnosing UCL laxity [16]. Another common athletic ligamentous injury involving the ankle joint is a tear of the anterior talofibular ligament and in more severe cases, the calcaneal fibular ligament. In case of knee problems, although it cannot detect intra-articular knee pathology such as meniscal or cruciate tears suf-

ficiently, ultrasound can easily visualize the medial, lateral, and patellar ligaments. Particularly, when combined with dynamic stress testing, US has been proven to be a sensitive test for detecting medial collateral ligament (MCL) tears [17]. On the US the normal MCL is composed of a hyperechoic superficial and deep band separated by a hypoechoic layer representing loose areolar tissue [18]. In partial MCL injury or sprain thickening of the ligament will follow and the superficial and more commonly, the deep band will appear with decreased echogenicity. Complete rupture of the ligament can be visualized as an interruption of the hyperechoic bands within the ligament and an associated fluid collection may also be detected [18].

Joints

Although plain radiographs and MRI are known to be first-choice methods for assessing intra-articular and peri-articular pathology, the role of US cannot be underestimated. Currently US is known as an excellent method of imaging the neonatal hip and shoulder joints. The head of the humerus is cartilaginous at this young age, and appears as hypoechoic, grainy or coarse echotexture. The US imaging of the humerus has one difference: it appears with a “half ball” head (a shallow ball and socket joint) (Figure 4). US investigation of the shoulder joint in the neonate is useful in detecting tendency for dislocation in a baby and finding out conditions like shoulder dysplasia in infants. By detailed US imaging one can detect glenoid dysplasia in infant shoulder (a clear indicator of potential shoulder dislocation). This condition is common in neonates and infants with obstetric brachial plexus injury.

However, the role of joint US is not limited to the abovementioned, as for example, US is definitely the best imaging modality for detecting small joint effusions, which are indicative of underlying joint pathology. Moreover, US enables not only to locate the presence of an effusion but also serves as a guide for aspiration [19]. Usually US can also be informative for detecting the cause of the underlying effusion. Although MRI is superior at visualizing intraarticular pathology, Color or Power Doppler can detect related increased blood flow present in the synovium of inflammatory or infectious arthritis. On US the synovium in infectious or inflammatory arthritis is thickened, hypertrophic, and edematous, appearing as a hypoechoic band between muscle or fat [19]. Most infectious effusions also have some component of echogenicity but may also give the appearance of a compressible hypoechoic mass. Evaluation of large synovial joints is most easily performed at the suprapatellar recess of the knee, anterior synovial re-

cess of the hip and posterior synovial recess of the shoulder [19].

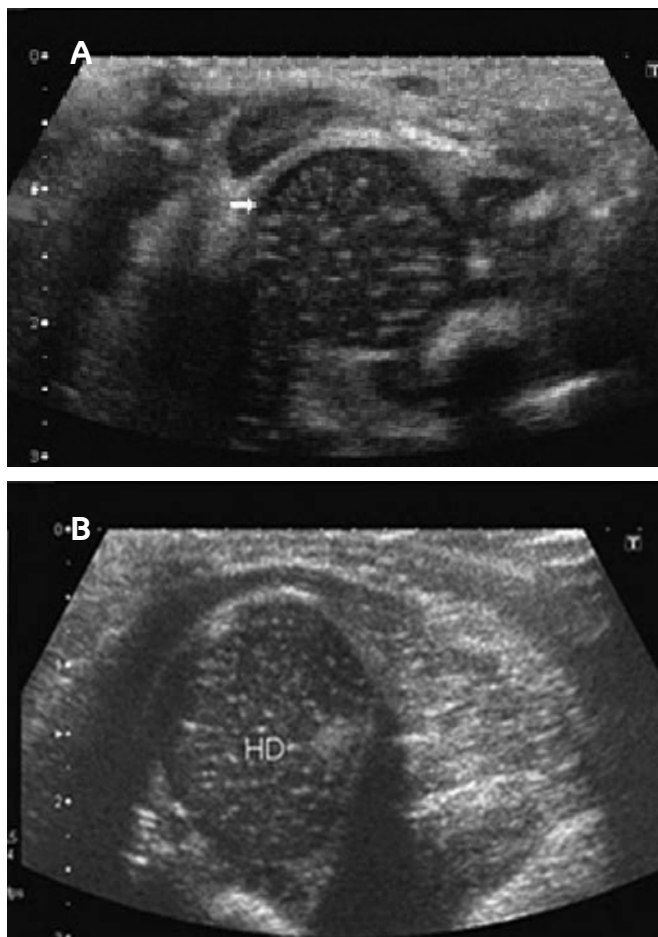


Figure 4. US imaging of the head of neonatal femur and humerus

A. Transverse section of the femoral head inside the left hip joint.

B. Transverse section of shoulder joint

Articular hyaline cartilage appears as a thin, hypoechoic line put adjacent to the subchondral cortical bone. In case of cartilage pathology, for example inflammatory and osteoarthritis including edema, there will be an increased thickness of the articular cartilage with heterogeneity and an unclear cartilage margin. In such cases comparison with the opposite side US image may be helpful to obtain a baseline, however it should be considered that arthritic conditions are often symmetric. Chondral and osteochondral defects, which can occur as a result of trauma, infarction, or osteonecrosis, can also be detected as loose bodies. If calcified, these loose bodies will appear with acoustic shadowing on musculoskeletal US [19]. Fibrocartilage, such as that found in the knee menisci, is composed of densely packed collagen fibers with interposed chondrocytes. On US this infrastructure has homogenous hyperechoic appearance. And even though US cannot

penetrate into the joint properly to visualize cartilaginous injuries, there are several secondary signs that may indicate underlying cartilage injury. Particularly, meniscal cysts are most commonly located on the lateral joint line and often communicate with horizontal meniscal tears. They are frequently seen as hypoechoic and occasionally anechoic structures adjacent to the meniscus [19]. Labral tears of the hip or shoulder can be identified using diagnostic musculoskeletal US, particularly if the defect extends to the peripheral joint margin where the cartilage can be visualized [20]. And though MR arthrography remains the gold standard, it is an invasive and expensive procedure. On the other hand, with US, a non-invasive and relatively inexpensive test, there are a number of findings that indicate the underlying labral pathology. Paralabral cysts of the hip or suprascapular ganglia are associated with concomitant labral pathology of the hip and knee joints, respectively. According to the literature, US is particularly useful if applied immediately after a dislocation, as the intra-articular hemorrhage serves as a natural contrast medium and improves direct imaging of a labral tear [19].

Muscle

The portability, ease of use and superior spatial resolution make ultrasonography an excellent imaging modality for detecting and classifying muscle injuries. Furthermore, US can also identify non-traumatic or primary muscle pathology such as myositis [14, 21]. Occasionally patients are unable to completely localize the area of interest, especially when it involves a large muscle group such as the biceps femoris. However, extended FOV technology has made capturing large areas of muscle tissue feasible (Figure 1). US has an advantage over MRI when imaging obliquely running muscles. With MRI, the clinician has to follow obliquely running muscles like the Sartorius muscle on various cuts and sequences. However, musculoskeletal US enables following this muscle from its origin to its insertion during one scan. In addition if a muscle and its tendon is torn and retracted, MRI may not identify the location of the entire tendon. For example, in a complete quadriceps tear, standard knee MRI protocol may not include the distal torn portion.

However, US offers the ability to track the torn portion proximally and is helpful in measuring the degree of retraction [6]. Muscle tears can result from either direct or indirect trauma [21]. In case of direct muscle injury, often there is significant contact, compression and resultant destruction of muscle fibers. On US these injuries are characterized by an irregular cavity with shaggy borders (Fig-

ure 5). Often this cavity may contain a hematoma that may limit complete assessment but after two or three days the hematoma becomes anechoic, allowing true estimation of the injury. With indirect muscle trauma there is often an eccentric injury, which results in a tearing of muscle fibers at the myotendinous junction. These injuries can result in elongation, partial tear, or complete rupture. The more severe the injury, the more obvious is the defect observed on US. Tears require good imaging technique with orthogonal views in the longitudinal and axial planes to properly identify the defect. These defects can appear as discontinuities of the muscle from the fibrillar tendon anchor. There may also be a hypoechoic gap (identified with gentle transducer pressure) which is compressible, reproducing pain. As these injuries heal, there is a granulation tissue and regeneration that appears hyperechoic. This technique is often referred to as sonopalpation and is another advantage associated with US [21].

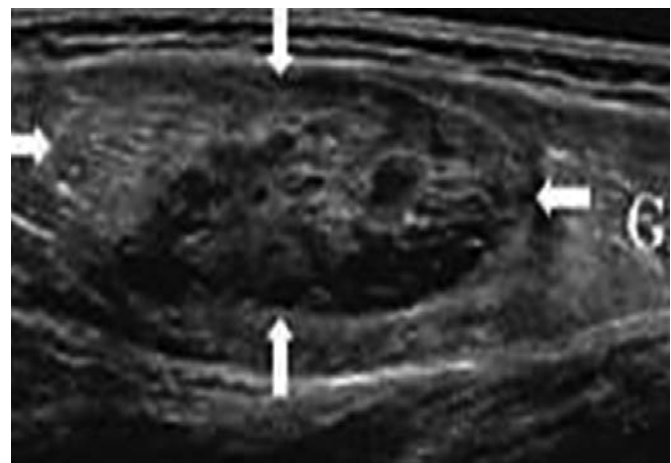


Figure 5. Longitudinal US of gastrocnemius (G) tear

Bursae

Diagnostic US can ensure the optimal visualization of bursae [5]. Bursa inflammation that occurs commonly due to increased friction or trauma, can be a source of pain and dysfunction. Subacromial, greater trochanteric, pes anserine, and olecranon bursitis are the most common clinical appearances. Usually, these structures on US appear as a thin hypoechoic line with hyperechoic boundaries reflecting the fluid tissue interface [22]. In case of enlargement, these bursae may be considered as soft tissue tumors, but because of being filled with fluid they may often be compressible. On the other hand, the opposite normal side can serve as a normal control for that patient. In case of chronic bursitis the synovial walls of the bursa usually become thickened with proliferative tissue. Moreover, calcifications and internal hyperechoic debris can be visualized [22]. In such circumstances the differentiation

etiology of the bursitis cannot be determined; however, US-guided aspiration for fluid analysis often resolves such clinical issues.

Summary

Ultrasound can be used as an important imaging modality for the musculoskeletal system pathology. Although it has been known, that MRI is accepted as the traditional form of musculoskeletal imaging, in contemporary medicine both of the mentioned imaging methods can be used as complementary rather than substitute each other, having some advantages as well as disadvantages. Each of these limitations and strengths should be considered in order to

make the best decision efficiently. Recent technological advances have improved the capability of US to diagnose various musculoskeletal problems due to enhanced high quality resolution. Currently diagnostic musculoskeletal US enables visualization of tendon, joint, muscle, nerve as well as some osseous pathology. At present the role of US as an important imaging modality for musculoskeletal disorders cannot be underestimated. As a relatively new sphere of investigation, it is very important for clinicians to know the capacity of the modality as well as its limitations, as there may be some conditions, where US may be more advantageous than MRI.

REFERENCES

1. Pinzon EG, Moore RE. Musculoskeletal Ultrasound. A brief overview of diagnostic and therapeutic applications in musculoskeletal medicine. Practical Pain Management. June 2009
2. Jacobson JA. Ultrasound in sports medicine. Rad Clin NA. 2002;40(2):363-86
3. Middleton WD, Payne WT, Teeffey SA, et. al. Sonography and MRI of the shoulder: comparison of patient satisfaction. AJR 2004;183(5):1449-52
4. Rosenthal SJ, Jones PH, Wetzel LH. Phase inversion tissue harmonic sonographic imaging: a clinical utility study. AJR 2001;176:1393-8
5. O'Connor PJ, Grainger AJ. Ultrasound imaging of joint disease. In: McNally EG, editor. Practical musculoskeletal ultrasound. Philadelphia Elsevier; 2005. p. 245-62
6. Van Holsbeeck MT. Sonography of tendons. In: van Holsbeeck MT, editor. Musculoskeletal ultrasound, 2nd edn. St Louis: Mosby; 2001. p. 77-82
7. Plasznik R. Sonography of the shoulder. In: van Holsbeeck MT, editor. Musculoskeletal ultrasound, 2nd edn. St Louis: Mosby; 2001. p. 463-513
8. Dinnes J, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. The effectiveness of diagnostic tests for the assessment of shoulder pain due to soft tissue disorders: a systematic review. Health Tech Assess 2003;7(iii):1-166
9. Jacobson JA, Lancaster S, Prasad A, et. al. Full-thickness and partial-thickness supraspinatus tendon tears: value of US signs in diagnosis. Radiology 2004;230(1):234-42
10. McNally EG. Ultrasound of the rotator cuff. In: McNally EG, editor. Practical musculoskeletal ultrasound. Philadelphia Elsevier; 2005. p. 43-58
11. Pang BSF, Ying M. Sonographic measurement of Achilles tendons in asymptomatic subjects. J Ultrasound Med 2006;25:1291-96
12. Fessell DP, vanHolsbeeck MT. Sonography of the ankle and foot. In: van Holsbeeck MT, editor. Musculoskeletal ultrasound, 2nd edition. St Louis: Mosby; 2001. p. 605-24
13. Patel S, Fessell DP, et al. Artifacts, anatomic variants, and pitfalls in sonography of the foot and ankle. Am J Roentgenol 2002;178:1247-54
14. Teh JL. Doppler imaging in the musculoskeletal system. In: McNally EG, editor. Practical musculoskeletal ultrasound. Philadelphia Elsevier; 2005. p. 263-82
15. Neustadter J, Raikin SM, Nazarian LN. Dynamic sonographic evaluation of peroneal tendon subluxation. AJR 2004;183:985-8
16. Nazarian LN, McShane JM, Ciccotti MG, O'Kane PL, Harwood MI. Dynamic US of the anterior band of the ulnar collateral ligament of the elbow in asymptomatic major league baseball pitchers. Radiology 2003;227(1):149-54
17. Beggs I, Bianchi S, Bueno A, et al. Musculoskeletal Ultrasound Technical Guidelines. European Society of Musculoskeletal Radiology
18. Van Holsbeeck MT. Sonography of ligaments. In: van Holsbeeck MT, editor. Musculoskeletal ultrasound, 2nd edn. St Louis: Mosby; 2001. p. 171-92
19. van Holsbeeck MT. Sonography of large synovial joints. In: van Holsbeeck MT, editor. Musculoskeletal ultrasound, 2nd edn. St Louis: Mosby; 2001. p. 235-76
20. Sofka CM, Adler RS, Danon MA. Sonography of the acetabular labrum: visualization of labral injuries during intra-articular injections. J Ultrasound Med 2006;25:1321-6
21. Van Holsbeeck MT. Sonography of muscle. In: van Holsbeeck MT, editor. Musculoskeletal ultrasound, 2nd edition. St Louis: Mosby; 2001. p. 23-75
22. Van Holsbeeck MT. Sonography of bursae. In: van Holsbeeck MT, editor. Musculoskeletal ultrasound, 2nd edn. St Louis: Mosby; 2001. p. 131-70
23. McNally EG. Musculoskeletal interventional ultrasound. In: McNally EG, editor. Practical musculoskeletal ultrasound. Philadelphia Elsevier; 2005. p. 283-308

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ՄԿԱՆԱԿՄԱՆՔԱՅԻՆ ՈՒՆԵՐԱԶԱՅՆԱՅԻՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ. ՆԵՐԿԱ ԵՎ ԱՊԱԳԱ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐ

Աղաբեկյան Ս.Ա., Ավետիսյան Գ.Ա.

ԵՊԲՀ, ճառագայթային ախտորոշման ամբիոն

Ներկայումս ուլտրաձայնային հետազոտությունը շատ կարևոր դեր ունի մկանակմախքային համակարգի հիվանդությունների ախտորոշման մեջ: Թեև երկար ժամանակ ընդունված էր, որ Նշյալ խնդիրների համար ճառագայթային ախտորոշման այլ մեթոդներ են համարվում առաջնային հետազոտության եղանակ, ժամանակակից բժշկության մեջ ուլտրաձայնային ախտորոշման մեթոդն ունի իր ուրույն տեղը և գնալով ավելի մեծ հնարավորություններ է ընձեռում ճառագայթային ախտորոշման մասնագետներին: Եվ չնայած յուրաքանչյուր հետազոտության առանձնահատուկ կարևորությանը հիվանդության ախտորոշման հարցում, նպատակահարմար է մկանակմախքային ուլտրաձայնային հետազոտության կիրառումը՝ որպես

առաջնահերթ հետազոտման եղանակ, հաշվի առնելով մեթոդի մի շարք առավելությունները և արժեքնայողությունը:

Վերջին տարիների տեխնոլոգիական նվաճումները մեծապես խթանել են ուլտրաձայնային հետազոտության միջոցով ջլերի, հոդերի, մկանների և նյարդերի մեծաթիվ հիվանդությունների ախտորոշումը: Ներկայումս ՈւՁՀ-ի դերն այս ոլորտում անգնահատելի է և շատ կարևոր է, որ բժիշկ-մասնագետները ամբողջական պատկերացում կազմեն մեթոդի ընձեռած հնարավորությունների վերաբերյալ: Այս աշխատանքն իր մեջ ներառում է մկանակմախքային ուլտրաձայնային հետազոտության կիրառման ոլորտները, ընձեռած հնարավորությունները և ապագա հեռանկարները:

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ: НАСТОЯЩЕЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ

Агабекян С.А., Аветисян Г.А.

ЕГМУ, кафедра лучевой диагностики

В настоящее время ультразвуковая диагностика имеет очень важное значение в диагностике костно-мышечной патологии. Несмотря на то, что долгое время первой линией диагностики указанных патологий считались альтернативные методы лучевых исследований, в современной медицине ультразвуковые методы исследования костно-мышечной патологии, предоставляя специалистам широкие возможности, все более и более упрочивают свои позиции.

Важность каждой конкретной диагностической процедуры в диагностике любой, в том числе и костно-мышечной патологии неоспорима. Однако, диагностику заболевания следует начинать с наиболее экономичного метода, который должен

быть предложен в качестве основного метода первой линии диагностики.

Технологические достижения последних лет способствовали более широкому использованию ультразвукового исследования в диагностике патологий сухожилий, суставов, мышц и нервов. На данном этапе развития медицины роль УЗИ в диагностике указанных заболеваний неопределима и очень важна, чтобы врачи располагали полноценной информацией о его преимуществах и возможностях. В данной работе представлены сегодняшние возможности ультразвуковой диагностики в выявлении костно-мышечной патологии и перспективы на будущее.

ՌԵՖՐԱԿՑԻՈՆ ԵՎ ԷՔՍԻՄԵՐԼԱԶԵՐԱՅԻՆ ՎԻՐԱԲՈՒԺՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԽՆԴԻՐՆԵՐԸ՝ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ ԵՎ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ՊԱՏՃԱՌԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Մալայան Ե.Ա., Մարտիրոսյան Ս.Ս.

Ս.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոն, Երևան

Բանալի բառեր՝ ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիա, լազերային կերատոմիոլոգ, լազերային աբլյացիա, եղջրաթաղանթի պղտորություն, տեսողության սրություն, կարճատեսություն, աստիգմատիզմ

Տեսողության վիրաբուժական կորեկցիան հիմնականում լուծում է կոսմետիկ խնդիրներ: Բարձր տեսողական ֆունկցիաներն առանց ակնոցների և կոնտակտային լինզաների բարձրացնում են հիվանդների կյանքի որակը:

Բուժման վիրաբուժական եղանակն ընտրած հիվանդներին, անկախ ռեֆրակցիոն կամ լազերային վիրաբուժության մեթոդից, պետք է երաշխավորել առավելագույն տեսողության սրություն: Հենց այս խնդիրն է դրված ռեֆրակցիոն կլինիկաների բոլոր բժիշկների առջև:

Ռուս գիտնականներն առաջինն են ներդրել և զարգացրել լազերային ռեֆրակցիոն վիրաբուժության հիմունքները և, չնայած երկրի տնտեսական դժվարություններին, շարունակում են զերակշռող դեր զբաղեցնել ակնաբուժության այս նոր, չափազանց հեռանկարային ուղղության մեջ: Ֆոտոռեֆրակցիոն վիրահատությունների ռուսական տեխնոլոգիան ունի մի շարք առավելություններ այլ երկրների համարժեք տեխնոլոգիաների նկատմամբ, հատկապես հետվիրահատական ռեաբիլիտացիայի տեսանկյունից: Աշխարհում էքսիմերլազերային տեխնիկայի, եղջրաթաղանթի աբլյացիայի և ֆոտոռեֆրակցիոն վիրահատությունների տեխնիկայի մշտական կատարելագործումը հանգեցրել է եղջրաթաղանթի պղտորության զարգացման հետևանքով տեսողության սրության 10-20%-ով նվազման հաճախականությունը: Չնայած վերը նշվածին՝ ներկայումս ոչ մի էքսիմերլազերային կենտրոն չի կարող երաշխավորել եղջրաթաղանթի թափանցիկություն ոչ միայն ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից, այլ նաև ավելի ժամանակակից տեխնոլոգիաներից (LASIK, LASEK) հետո [8]:

Չնայած այն հանգամանքին, որ գոյություն ունեն կարճատեսության, հեռատեսության և աստիգմատիզմի կորեկցիայի ավելի քան 20 եղանակներ, սակայն որոշ հեղինակներ [2] շարունակում են նախապատվություն տալ առաջային դրժավորված կերատոտոմիային՝

որպես, իրենց կարծիքով, 4,0D–5,0D կարճատեսության և 3,0D–4,0D միոպիկ աստիգմատիզմի վիրահատական բուժման առավել արդյունավետ և անվտանգ եղանակի:

Ըստ նույն հեղինակների՝ բուժման լազերային եղանակներն արդյունավետ են միայն բարձր աստիգմաի կարճատեսության դեպքում: Այլ հեղինակներ, ընդունելով կարճատեսության կորեկցիայի տեսանկյունից ռադիալ կերատոտոմիայի բարձր արդյունավետությունը, միաժամանակ ներկայացնում են վերոհիշյալ եղանակի այնպիսի թերությունների մանրակրկիտ վերլուծություն, ինչպիսիք են՝ գերկորեկցիան, թերի կորեկցիան, հետվիրահատական աստիգմատիզմը և տատանվող տեսողության սրությունը, ակնազնդի միկրո և մակրոպերֆորացիաները [3]:

Վերջին տարիներին լազերային ռեֆրակցիոն վիրաբուժությունն ավելի հաճախ է կիրառվում ամետրոպիայի կորեկցիայի նպատակով, սակայն նրա անվտանգության հարցը դեռևս վերջնականապես լուծված չէ: Օրինակ՝ ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի ժամանակ կարող է առաջանալ այնպիսի բարդություն, ինչպիսին է՝ կարճատեսության ռեգրեսիան մի քանի ամսվա ընթացքում: Բացի այդ լազերի ազդեցությունն անդարձելի է, իսկ վիրահատությունը կարող է լինել ավելցուկային, որն էլ բնորոշվում է հետվիրահատական այնպիսի զգացողություններով, ինչպիսիք են՝ տեսադաշտում պղտորության կամ օրեոլայի առաջացումը: Ենթադրվում է, որ այս թերություններից կարելի է խուսափել լազերի պարամետրերը փոփոխելու կամ լազերային in situ կերատոմիոլոգը (LASIK) ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայով փոխարինելու ճանապարհով:

2001 թ.-ին արդեն մեծ կլինիկական փորձի (12500 վիրահատություններ LASIK եղանակով) հիման վրա ռեֆրակցիոն վիրաբույժները հայտնում են, որ գոյություն ունեն վիրահատական, հետվիրահատական և ուշացած հետվիրահատական բարդություններ [5]: LASIK եղանակի բարդություններ, նորմալ ընթացքից շեղումներ և կողմնակի էֆեկտներ գրանցվել են 18,6% դեպքերում: Տեսողության սրության սպասվելիք արդյունքների վրա ազդող հետվիրահատական բարդությունների 0,67%-ը կազմում են ցանցաթաղանթի շերտազատումը, մակուլայի այտուցը, մակուլայի արյունազեղումը, կա-

տարակտի պրոգրեսիվացումը, կերատէկտազիան (ինդուցված կերատոկոնուս), տոքսիկ կերատոպաթիան, մակուլոդեգեներացիայի չոր ձևը: Նույնիսկ եթե վերոհիշյալ հիվանդությունները չի կարելի կապել կատարված LASIK վիրահատության հետ, սակայն չի կարելի հերքել նաև նրանց պրովոկացիան նշված միջամտությամբ և նրա փուլերով:

Նշվում է նաև LASIK մեթոդի մեկ այլ ոչ պակաս կարևոր թերության մասին, որը հնարավոր չէ հաշվի առնել կամ կոմպենսացնել: Դա ցրման էֆեկտն է [6]: Նրա առաջացումը պայմանավորված է եղջրաթաղանթի մակերեսային ծածկող լաթի և ստորադիր ստրոմայի շերտավորումով, բեկման տարբեր ցուցանիշներով ներակնային հյուսվածքային հեղուկով: Եղջրաթաղանթն այս դեպքում մտնում է վիզուալ բացարձակ թափանցիկ: Սակայն այսպիսի եղջրաթաղանթով լույսի անցման ժամանակ տեղի կունենա դիֆրակցիոն ցրում առաջ: Այդպիսի ցրումն անխուսափելիորեն կառաջացնի աչքի կոնտրաստային զգացողության սահմանափակում: Կոնտրաստային զգացողության անկման աստիճանն ուղիղ համեմատական է LASIK եղանակով կորեկցվող կարճատեսության աստիճանին: Ենթադրվում է, որ հենց վերոհիշյալ պատճառն է հանգեցնում վիրահատության արդյունքների անբավարարությանը՝ լազերային աբլյացիայի զոնայի տեղային լիարժեքության պայմաններում [5]:

Լազերային կերատոմիլյոզի արդյունքների երկարատև հսկողության (5-10 տարի) բացակայությունը թույլ չի տալիս հաստատել նրա էֆեկտիվության գերակշիռ առավելությունը ֆոտոռեֆրակցիոն կերատէկտոմիայի նկատմամբ, որի բարդություններն են համարվում ռեգրեսը և եղջրաթաղանթի մակերեսային պղտորումները: Մնացած բարդություններն, ինչպիսիք են՝ թերի կորեկցիան, գերկորեկցիան և լազերային աբլյացիայի գոտու ապակենտրոնացումը, հնարավոր են լազերային վիրահատական միջամտության ցանկացած ձևի ժամանակ՝ ոչ լիարժեք նախավիրահատական ախտորոշման և նախապատրաստման, ինչպես նաև ռեֆրակցիոն վիրաբույժի ցածր պրոֆեսիոնալիզմի պատճառով:

Ֆոտոռեֆրակցիոն վիրաբուժության հնարավոր հետվիրահատական պրոբլեմների կանխարգելման ուղիներից մեկը տեսողության լազերային կորեկցիայի ցուցումների և հակացուցումների որոշումն է: Միայն հիվանդի էքսիմերլազերային վիրաբուժության միջոցով տեսողության սրությունը բարձրացնելու և ակնոցների և կոնտակտային լինզաների կրման հետ կապված անհարմարությունները վերացնելու ցանկությունը բավական չէ կորեկցիայի վիրաբուժական եղանակը նա-

խընտրելու համար:

Էքսիմերլազերային ռեֆրակցիոն կենտրոնների բազմամյա կլինիկական փորձը թույլ է տվել որոշել լազերային վիրաբուժության ռեֆրակցիոն արդյունքների վրա ազդող գործոնները: Վերոհիշյալ գործոնները կարելի է բաժանել 2 հիմնական խմբերի: Դրանք են՝ հիվանդի օրգանիզմից դուրս գտնվող արտաքին գործոնները (I խումբ) և օրգանիզմի հետ կապված գործոնները (II խումբ): Առաջին խմբի մեջ մտնում են շրջակա միջավայրի (տարվա եղանակ, անբարենպաստ էկոլոգիա), աշխատանքային պայմանների (փոշոտ արտադրություն, տաք արտադրամաս, համակարգչային աշխատանք), բնակավայրի կլիմայական առանձնահատկությունների (չափազանց շոգ կամ ցուրտ կլիմա) ազդեցությունը, համակարգային կիրառման դեղորայքային միջոցների հարկադիր ընդունումը և վերոհիշյալ գործոնների վնասակար ազդեցությունը, թուլացնող ցուցումների կատարման հիվանդի պատրաստակամությունը:

Երկրորդ խումբը ներառում է տեղային և համակարգային խրոնիկական բորբոքային հիվանդությունները (մաշկային, ալերգիկ, ատամների կարիես, քիթ-կոկորդ-ականջի հիվանդություններ, ռևմատիզմ, շաքարային դիաբետ), վիճակը ընդհանուր վիրաբուժական միջամտություններից հետո, տրավմաները (հետվիրահատական կեղծիք սպիներ), աչքի հիվանդությունները (կոնյունկտիվիտ, գլաուկոմա, կատարակտ, իրիդոցիկլիտ, միոպիկ խորիոռեթինիտ, ռեֆրակցիոն վիրահատական միջամտություններ, կոնտակտային լինզաների երկարատև կրում): Վերոհիշյալ գործոններից մի քանիսը հայտնվել են ռեֆրակցիոն վիրաբույժների տեսադաշտում:

Օրինակ՝ ուսումնասիրվել է տարվա եղանակի ազդեցությունը ֆոտոռեֆրակցիոն կերատէկտոմիայից հետո առաջացող հետվիրահատական պղտորման արտահայտվածության վրա: Ըստ որոշ հեղինակների տվյալների [4]՝ գարուն-ամառ ժամանակահատվածում վիրահատված հիվանդների 15,4%-ը չունենի եղջրաթաղանթի պղտորում, իսկ III աստիճանի ինտենսիվության պղտորում գրանցվել է 3,2% դեպքերում: Աշուն-ձմեռ ժամանակահատվածում վիրահատված հիվանդների միայն 9,3%-ի մոտ է հայտնաբերվել թափանցիկ եղջրաթաղանթ, իսկ III աստիճանի պղտորում գրանցվել է նույն հիվանդների 5,6%-ի մոտ: Վերոհիշյալից ելնելով՝ կարելի է պնդել, որ գարուն-ամառ ժամանակահատվածում կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատէկտոմիան ավարտվում է ավելի լիարժեք ռեզեներացիայով:

Որոշ աշխատանքներում նշվում է էքսիմերլազերային վիրահատությունների արդյունքների վրա արևային ճառագայթման և հակաբեղմնավորիչների ըն-

դուսման վնասակար ազդեցության մասին [13]: Նույն հեղինակները չեն գտել կորելյացիոն կապ հետվիրահատական ռեզրեսի և վիրահատված հիվանդների անամնեզում կոնտակտային լինզաների կրման և աչքի միկրոտրավմաների միջև: Սակայն ոչ բոլոր լազերային կլինիկաներն են կիսում այս կարծիքը: Տեսողական օրգանի վրա էքսիմերլազերային կրկնակի վիրահատությանը նախորդող վիրահատական միջամտությունը, ինչպիսին է օրինակ՝ ռադիալ կերատոտոմիան, ենթադրում է մակերեսային պոլտորության և նրան հաջորդող ռեֆրակցիոն ռեզրեսի զարգացում: Վերջինս կարող է բացատրվել եղջրաթաղանթի նախօրոք կատարված կտրվածքներով ստրոմալ ֆիբրոբլաստների միգրացիայով դեպի լազերային աբլյացիայի գոտի [11]: Այսպիսի բարդություն կարող է առաջանալ 25% դեպքերում [19]:

Հետաքրքրական են 1998թ.-ին T. Tervo-ի և K. Andersson-ի կողմից կոնտակտային լինզաներ կրող հիվանդների արցունքում պլազմինի պարունակության ուսումնասիրությունը: Բիոքիմիական հետազոտությունները հայտնաբերել են, որ կոնտակտային լինզաներ կրող անհատների արցունքում, Նորմայի (20%) համեմատությամբ, պլազմինը 4 անգամ ավելի հաճախ է հայտնաբերվում (75,5%): Չնայած այն հանգամանքին, որ կոնտակտային լինզաների կիրառման ընդհատումը որոշ ժամանակ անց հանգեցնում էր պլազմինի մակարդակի իջեցմանը, սակայն միևնույն է, վերջինս դեռևս 2 անգամ գերազանցում էր Նորման (39%): Ենթադրվում է, որ պլազմինի ազդեցության հնարավոր մեխանիզմը գլիկոպրոտեինը կապող ֆիբրոնեկտինի քայքայումն է: Վերոհիշյալով էլ բացատրվում է կոնտակտային լինզաների կրման հետևանքով առաջացած էռոզիաների էպիթելիզացիայի երկարաձգումը:

Երկրորդ ենթադրությունը վերաբերում է կոլագենազայի ակտիվության հնարավոր բարձրացմանը, որն էլ էպիթելային պատնեշի ամբողջականության հնարավոր խանգարման հետևանքով հանգեցնում է ստրոմալ ախտահարումների ռիսկի բարձրացմանը:

Կոնտակտային լինզաների կիրառումը հանգեցնում է եղջրաթաղանթի զգայունության իջեցմանը: Ընդ որում, ըստ J.P. Gilbard et al. (1997թ.)՝ կոշտ կոնտակտային լինզաների կիրառման հետևանքով եղջրաթաղանթի զգայունությունը 2 անգամ ավելի շատ է իջնում՝ փափուկ կոնտակտային լինզաների համեմատությամբ: Որքան երկարաժամկետ է կոնտակտային լինզաների կիրառումը, այնքան ավելի է արտահայտվում եղջրաթաղանթի զգայունության փոփոխությունը, որն էլ իր հերթին հանգեցնում է արցունքի օսմոլյարության բարձրացմանը և արցունքի արտադրման երկրորդային

իջեցմանը: Եղջրաթաղանթի զգայունության իջեցում, արցունքարտադրման նվազում և նախաեղջրաթաղանթային արցունքի շերտի խանգարում հայտնաբերվել է շաքարային դիաբետով տառապող մարդկանց մոտ: Շիրմերի թեստը և արցունքի փեղեքման ժամանակահատվածը զգալի տարբերվում էին Նորմայում գրանցված տվյալներից [17]:

Հաստատվել է նաև փոփոխված հորմոնալ կարգավիճակի որոշակի ազդեցությունը լազերային աբլյացիայի զոնայի ռեգեներացիայի վրա: Գրանցվել է նաև ոչ վաղ անցյալում ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիա տարած հղիների մոտ եղջրաթաղանթի պոլտորության առաջացման հետ կապված ռեզրեսի զարգացում [14]: Եղջրաթաղանթի համանման փոփոխություններ կարող են հանդես գալ նաև նախակլինիկական և մենոպաուզայի շրջաններում գտնվող, ինչպես նաև հակաբեղմնավորիչներ և փոխարինող հորմոնալ բուժում ստացող հիվանդների մոտ [9]: Ուստի, ֆոտոռեֆրակցիոն վիրահատության արդյունքների վրա վերոհիշյալ գործոնների ազդեցությունը պետք է նկատի առնվի նախապես:

Ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի բարդություններն ու թերություններն ուսումնասիրող ռեֆրակցիոն վիրաբույժների ուշադրությանն է արժանացել նաև հիվանդի ծիածանաթաղանթի գույնից եղջրաթաղանթի պոլտորության առաջացման կախվածությունը: 100 կապույտ և 166 շագանակագույն ծիածանաթաղանթով վիրահատված աչքերի ուսումնասիրությունը եղջրաթաղանթի պոլտորություն հայտնաբերել է համապատասխանաբար 5% և 28,9% դեպքերում ($p < 0,01$): Տարբերությունը մնում էր զգալի հիվանդների տարիքի և սեռի վերլուծությունից հետո: Շագանակագույն աչքերում եղջրաթաղանթի պոլտորության զարգացման համար հարաբերական ռիսկի գործոն է հանդիսանում 7,0D և ավել կարճատեսության կորեկցիան [15]: Հիվանդների տարիքը ռիսկի գործոն է ոչ միայն եղջրաթաղանթի պոլտորության զարգացման, այլ նաև ռեֆրակցիոն արդյունքների պրոգնոզի համար: Միջին և բարձր աստիճանի կարճատեսությամբ մինչև 30 տարեկան և 30-ն անց հիվանդների մոտ նույն ծավալով ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիան կունենա տարբեր ռեֆրակցիոն արդյունքներ, որն անհրաժեշտ է նկատի ունենալ լազերային միջամտության ծավալը պլանավորելու ժամանակ [16]:

Հաշվի առնելով ամետրոպիայի կորեկցիայի նպատակով լազերային ռեֆրակցիոն վիրաբուժության կիրառման մեծ ժամանակահատվածը (1988թ.-ից)՝ գիտական գրականության մեջ հրատարակված է ոչ միայն էքսիմերլազերային վիրաբուժության բարդություններին նվիրված լայնածավալ տեսություն, այլև բերված

Ե վերջիններիս առաջացման հնարավոր պատճառների փորձարարական կլինիկական հիմնավորման վերլուծությունը [24]:

Չնայած կարճատեսության և աստիգմատիզմի բուժման նպատակով ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի և լազերային կերատոմիյոզի կիրառման մոտակա արդյունքների ակնհայտ և հաստատված էֆեկտիվությանը, կանխատեսելիությանը, անվտանգությանը և կայունությանը [23]՝ բոլոր ռեֆրակցիոն վիրաբույժների կողմից գրանցվել է եղջրաթաղանթի պղտորման զարգացում, որն էլ դառնում է վիրահատությունների ռեֆրակցիոն արդյունքների վատագույն պատճառը և կլինիկորեն դրսևորվում որպես ռեգրես:

Էքսիմերլազերային Էներգիայի ազդեցությունը հյուսվածքների կառուցվածքի և ներակնային հեղուկի կազմի վրա որոշվել է փորձարարական ճանապարհով: Ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից 10 րոպե անց ուսումնասիրվել է ճագարների աչքի առաջային հատվածի անտիօքսիդանտային կարգավիճակը, մասնավորապես՝ մալոնային դիալդեհիդի՝ որպես ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո կատարակտոգենեզի և եղջրաթաղանթի Էնդոթելի վնասման գործոնի պարունակությունը առաջային խցիկի հեղուկում և ուսանյակում: Հետազոտությունների արդյունքում ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի ենթարկված հիվանդների և հսկիչ խմբի հիվանդների աչքերի առաջային խցիկի հեղուկում պերօքսիդի կոնցենտրացիայի տարբերություն չի հայտնաբերվել: Հի հայտնաբերվել նաև մալոնային դիալդեհիդ վիրահատված աչքերի եղջրաթաղանթում, որն էլ վկայում է բուժումից հետո մոտակա թուլանքների ընթացքում ներակնային կառուցվածքների հակաօքսիդանտային կարգավիճակի վրա էքսիմերլազերային Էներգիայի ազդեցության բացակայության մասին [18]: Նույն ցուցանիշները որոշվել է նաև ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի և LASIK-ի ենթարկված ճագարների աչքերի նույն կառուցվածքներում: Միայն ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի եղանակով վիրահատված աչքերի առաջային խցիկի հեղուկում և ուսանյակում մալոնային դիալդեհիդի պարունակության փոփոխություն չի հայտնաբերվել, մինչդեռ LASIK եղանակով վիրահատված հիվանդների նույն կառուցվածքներում մալոնային դիալդեհիդի պարունակությունը 3 անգամ գերակշռում էր հսկիչ խմբի և ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի եղանակով վիրահատված հիվանդների մոտ վերոհիշյալ քանակությանը: LASIK եղանակով վիրահատված աչքերի ուսանյակում մալոնային դիալդեհիդի մակարդակի բարձրացումը վկայում է, որ հենց նշված եղանակն, այլ ոչ թե ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիան կարող է հրահրել կատարակտի զարգացում: LASIK եղանակով

վիրահատված հիվանդների մոտ մալոնային դիալդեհիդի մակարդակի բարձրացումն ավելի շուտ պայմանավորված է միկրոկերատոմի նախապես կիրառման արդյունքում առաջացած տրավմայով, քան էքսիմերլազերի երկրորդային ռադիացիայով [21]:

Փորձարարական ճանապարհով, հիստոքիմիայի և իմունոհիստոքիմիայի եղանակներով հաստատվել է, որ եղջրաթաղանթի սուր Էպիթելիալ պղտորությունը ոչ թե սպեցիֆիկ ռեակցիա է էքսիմերլազերային ազդեցության նկատմամբ, այլ եղջրաթաղանթի սպի՝ ձևավորված ստրոմալ վնասվածքին ի պատասխան [22]: Պղտորության արտահայտվածության աստիճանը գնահատվում է բալերով: Երկու բալից ցածր պղտորությունը չի գրանցվում ուլտրաձայնային եղանակներով, այլ հայտնաբերվում է բիոմիկրոսկոպիայով: Երկու բալից ավել պղտորությունը պայմանավորված է ստրոմայի ստորադիր շերտերի հաստացումով: Առավել ծանր դեպքերում նմանատիպ փոփոխություններ հայտնաբերվում են ուլտրաձայնային եղանակով եղջրաթաղանթի ստրոմայի ստորադիր 1/3-ում [20]:

Կախված առաջացման ժամանակահատվածից՝ տարբերում են վաղ և ուշ պղտորումներ: Առաջինը դրսևորվում է միջամտությունից հետո 4 շաբաթվա ընթացքում, որից հետո հնարավոր է եղջրաթաղանթի թափանցիկության լիարժեք վերականգնում: Եթե վերոհիշյալը տեղի չի ունենում, ապա ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո հետագա 4-12 ամիսների ընթացքում պղտորության ինտենսիվությունը կարող է աճել, որն էլ ավարտվում է տեսողության սրության իջեցմամբ, այլ կերպ ասած՝ ռեֆրակցիոն արդյունքի ռեգրեսով: Հիվանդների մի մասի մոտ ուշացած պղտորման առաջացումը թույլ է տալիս ենթադրել, որ եղջրաթաղանթի ռեգեներացիան շարունակվում է ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո 1 տարվա ընթացքում [24]:

Սուբէպիթելիալ պղտորման ինտենսիվության և ռեֆրակցիոն ռեգրեսի կորելիացիոն կապի խնդիրն նվիրված են բազմաթիվ հետազոտություններ [9,14]: Ըստ հեղինակների՝ եղջրաթաղանթի թափանցիկության զգալի նվազումը 193 նմ ալիքի երկարությամբ էքսիմերլազերով կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո սովորական երևույթ է [12]: Վերոհիշյալ երևույթի ենթադրվող պատճառն ազդեցության գոտում ակտիվացված կերատոցիտների, վակուոլների և թարմ սինթեզված կոլագենի առկայությունն է: Պղտորության ավելացում հայտնաբերվել է ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո 1 ամսվա ընթացքում, որը հետագայում նվազել է: Պղտորության արտահայտվածության հետագա աճ գրանցվել է վիրահատությունից հետո 4 ամսվա ընթացքում: Եղջրաթաղանթի թափանցիկու-

թյան այս օբյեկտիվ փոփոխությունները զուգակցվել են տեսողության սրության և կոնտրաստային զգացողության փոփոխությունների հետ: 6-րդ ամսվա ընթացքում պոտորոության արտահայտվածությունը հասնում էր 2 և ավելի բալլ: Անհրաժեշտ է նշել, որ ստերոիդների կիրառումը չի ազդում տեսողական ֆունկցիաների վրա: 2,0D-5,0D-ի ռեգրես առաջացել է բոլոր հիվանդների մոտ առաջին 6 ամսվա ընթացքում՝ կախված լազերային միջամտության ծավալից: 1,0D-14,0D կարճատեսության և 1,0D-5,0D միոպիկ աստիգմատիզմի կապակցությամբ կատարված 3000 ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիաների արդյունքների վերլուծությունից հետո կրկնակի վիրահատություն կատարվել է ցածր աստիճանի կարճատեսություն ունեցող հիվանդների 7,41%-ի և բարձր աստիճանի կարճատեսություն ունեցող հիվանդների 38,69%-ի մոտ [8]: Մյուս բարդություններից նշվում էին ապակետրոնացումը, հետվիրահատական եռոզիայի դանդաղ էպիթելիզացիան: Եղջրաթաղանթի պոտորություն առաջացել է 0,57% դեպքերում: Ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի արդյունքների վեցամսյա հսկողությունը թույլ է տալիս պնդել, որ հիմնական ռեֆրակցիոն ռեգրեսը տեղի է ունենում հսկողության առաջին տարվա ընթացքում: Պոտորության արտահայտվածությունը ժամանակի ընթացքում կարող է նվազել, իսկ օրեուրաի զգացողության հետ կապված գանգատները հիմնականում նշվում են այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ լազերային արթրագիայի գոտին 5մմ-ից փոքր է [7]:

Դեռևս մի քանի տարի առաջ կարծիք կար, որ եղջրաթաղանթի հյուսվածքի վրա՝ հատկապես նրա լավացման ընթացքում, էքսիմերլազերի ազդեցության և ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի գոտու լավացումից հետո սպասվող արդյունքներից օպտիկական շեղումների մասին հստակ պատկերացումները բացակայում են [16]:

Օրինակ՝ կարճատեսությամբ 254 աչքերի ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի արդյունքների վերլուծության ընթացքում նախատեսված և ստացված արդյունքների միջև 0,5D-ից ցածր շեղում գրանցվել է 33,5%, մինչև 1,0D-ի շեղում՝ 59,4% և մինչև 1,5D-ի շեղում՝ 77,6% դեպքերում: Ուշացած էպիթելիզացիա դիտվել է 5,5%, ստերոիդային գլաուկոմա՝ 3,9% և եղջրաթաղանթի արտահայտված պոտորում (2 բալլից ավել)՝ 1,2% դեպքերում [12]:

Կարճատեսության կապակցությամբ կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո վաղ հետվիրահատական շրջանում եղջրաթաղանթի լավացման ընթացքում ռեֆրակցիոն վիրաբույժների կողմից

կենտրոնական գոտում հայտնաբերվել են հեյզեր, որն էլ երբեմն հանդիսանում է երկատման և տեսողության սրության իջեցման պատճառ: Վերը նշվածները հազվադեպ հայտնաբերվում են ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի եղանակով մինչև 3,0D կարճատեսության և գրեթե միշտ 6,0D և ավել կարճատեսության կորեկցիայի դեպքում [10]: Գոյություն ունի ստատիստիկորեն զգալի կորեկցիոն կապ ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի ծավալների և կենտրոնական պոտորության դրսևորման հաճախականության միջև ($p < 0,005$): Վիրահատությունից հետո 1 ամսվա ընթացքում այն հայտնաբերվում է 72,6% դեպքերում:

Ուսումնասիրվել է նաև ուշացած պոտորումների առաջացման հաճախականությունը և արտահայտվածությունը բարձր աստիճանի կարճատեսության (6,0D-ից մեծ) և 1,0D-6,0D աստիգմատիզմի կապակցությամբ կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո [10]: Ուշացած պոտորումները հայտնաբերվել են ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից 4-8 ամիս անց դեպքերի 4,2%-17,7%-ում, 0,5-2 բալլ արտահայտվածությամբ՝ կախված կարճատեսության և աստիգմատիզմի աստիճանից:

Ռետինոսկոպիկ պատկերի դեգրադացիայի հետևանքով առաջացած տեսողական պորբեմներն ուսումնասիրվել են 971՝ 2,0D-15,0D կարճատեսությամբ աչքերում մինչև ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիան և նրանից 3 ամիս անց: Լազերային արթրագիայի կենտրոնական գոտին մակերեսի օպտիկական միատարրություն չունի, որն էլ ըստ հեղինակների՝ բերում է բեկման զգալի դեֆեկտների [1]:

Վերջին տարիներին LASIK մեթոդի տեխնիկայի ակտիվ ներդրումը և նրա ուշացած արդյունքների գնահատման հնարավորությունը թույլ է տալիս համեմատել լազերային կերատոմիոլոգից և ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո առաջացող կողմնակի տեսողական էֆեկտները: Գնահատվել են հիվանդների այնպիսի սուբյեկտիվ զգացողություններ, ինչպիսիք են՝ լուսավախությունը, օրեուրայի առկայությունը և մոնոկուլյար երկատումը: Ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի եղանակով վիրահատված հիվանդները ավելի հաճախ նշում էին օրեուրի առկայություն և երկատում, իսկ LASIK մեթոդով վիրահատվածները հիմնականում երկատում: Այս կողմնակի էֆեկտներն ավելի արտահայտված էին միջին և բարձր աստիճանի կարճատեսության բուժման ժամանակ [21]: Ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի և LASIK մեթոդներով 1,0D-9,5D կարճատեսությամբ հավասար քանակով (107) աչքերի վերլուծությունը, հետագա դինամիկ հսկողությամբ վիրահատությունից 1, 3, 6 և 12 ամիս անց հաճախականությամբ, թույլ է

տվել ստացված տեսողության սրությունը, օրեղների, պղտորության, թերի և գերկորեկցիայի առկայությունը գնահատող հեղինակներին պնդել, որ հսկողության բուլոր ժամանակահատվածներում գրանցվել են նույն ռեֆրակցիոն արդյունքները [16]:

Վիրահատության արդյունքներից հիվանդների և վիրաբույժների դժգոհության հիմնական պատճառներից է եղջրաթաղանթի սուբէպիթելիալ ֆիբրոզի առաջացումը ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի գոտում: Ըստ հեղինակների՝ Nidek EC-5000 ապարատով ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի մեթոդով վիրահատված 958 կարճատես աչքերում, որոնք 2 տարի գտնվել են հսկողության տակ, պղտորությունը 1,5-3 ամսվա ընթացքում առաջացել է 67,4%-ի, իսկ ավելի ուշ՝ ևս 0,9%-ի մոտ: Հետզարգացումը հիվանդների 10%-ի մոտ եղել է ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից 3 ամիս, 15%-ի մոտ՝ կես տարի և 40%-ի մոտ՝ 1 տարի անց: Պղտորումների 3%-ը պահպանվում է 1 տարուց ավելի և պահանջում վիրահատական միջամտություն:

Ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո հետվիրահատական սպիի ձևավորումը մորֆոլոգիապես ուսումնասիրվել է բազմաթիվ հետազոտողների կողմից: 100 միկրոն խորությամբ կատարված կերատեկտոմիայից 3 ամիս անց բիոմիկրոսկոպիայի միջոցով գնահատվել է ազդեցության գոտում առաջացած պղտորության հաստությունը: Վերոհիշյալ հիվանդների հետազոտման ժամանակ հայտնաբերված սուբէպիթելիալ փոփոխությունների հնարավոր ցրող հատկությամբ կարելի է բացատրել նրանց տեսողության սրության իջեցումը: Սակայն դեպքերի մեծամասնությունում տեսողության սրությունն արդյունքում կարող է վերականգնվել մինչև 0,6-0,8 [20]:

Սուբէպիթելիալ պղտորումները կարող են պահպանվել երկար և տեսողության սրության մշտական, զգալի իջեցման պատճառ դառնալ: Այդ պատճառով ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի ռեֆրակցիոն արդյունքների բարելավման փորձերը պետք է ուղղված լինեն սուբէպիթելիալ նյութի սինթեզի վերահսկմանը [14]: Փորձարարական հետազոտություններում էքսիմերազերային ֆոտոաբլյացիայից հետո կապիկների եղջրաթաղանթի վերականգնումն ուսումնասիրվել է իմունոֆլյորեսցենցիայի միջոցով ազդեցությունից 5, 10 օր և 1 և 5 ամիս անց: Որոշվել է զգայունությունը կուլագենի I, III, IV և VII տիպի հակամարմինների նկատմամբ: Հիստոլոգիապես վերքի լավացման գործընթացը սխեմատիկ ներկայացված էր 3 փուլի ձևով [22]՝

1. Եպիթելիալ հիպերպլազիա, սուբէպիթելիալ կուլագենային ֆիբրիլների ոչ միատարր սինթեզ
2. Եպիթելի վերակազմավորում, կերատոցիտների

հիպերպլազիա, կուլագենային ֆիբրիլների սկսվող վերակազմավորում (սուբէպիթելիալ պղտորության ավելացում)

3. կուլագենային ֆիբրիլների վերակազմավորում (սուբէպիթելիալ պղտորության փոքրացում)

Եղջրաթաղանթի վերքի լավացման ընթացքում VII տիպի կուլագենի ի հայտ գալը բացատրվում է ֆիբրիլյար բազալ թաղանթի կազմավորումով, որն էլ առաջացնում է սուբէպիթելիալ պղտորում: Ուսումնասիրվել է ճագարների եղջրաթաղանթի էպիթելի և ստրոմայի հաստությունը և նրա թափանցիկությունը 9,0D-ի կարճատեսության կապակցությամբ կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից 6 ամիս անց: Լազերային միջամտությունից 1 շաբաթ անց հայտնաբերվել է մահացած կերատոցիտների 86 միկրոն հաստությամբ շերտ: Ընդ որում, այս դեպքում 3 շաբաթվա ընթացքում կենսունակ կերատոցիտներն ակտիվ տեղաշարժվում էին վերքի շրջան: Եղջրաթաղանթի պղտորությունն առավելագույն արտահայտվածության է հասել ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո 3 շաբաթվա ընթացքում և թուլացել է 6-րդ շաբաթում: Վիրահատական միջամտությունից հետո երկրորդ շաբաթվանից սկսած եղջրաթաղանթի ստրոման աստիճանաբար հաստացել է և 6-րդ ամսում 98%-ով վերականգնել է իր էլակետային հաստությունը: Եղջրաթաղանթի կենտրոնական հատվածի էպիթելը ենթարկվել է լրացուցիչ ուսումնասիրման [22], որը ցույց է տվել, որ այն չի ենթարկվել հիպերպլազիայի և չի ունեցել նշանակալի կորեյացիա ռեգրեսի հետ: Ըստ հեղինակների՝ ռեգրեսի պատճառը կերատոցիտների ակտիվացումը և էքստրացելյուլյար մատրիցայի փոփոխություններն են [13]:

Լազերային միջամտությանը, տրավմաներին և պաթոգեն վիրուսներին ի պատասխան՝ էպիթելի վնասումը հանգեցնում է ստորադիր կերատոցիտների ապոպտոզին, որն էլ ակտիվացնում է եղջրաթաղանթի վերքի վերականգնումը [24]:

Լազերային աբլյացիայի նկատմամբ եղջրաթաղանթի հյուսվածքի պատասխանի ձևերը պարզաբանելու համար ուսումնասիրվել է եղջրաթաղանթի պղտորման արտահայտվածությունը, նրա տոպոգրաֆիան, արցունքի ցիտոլոգիան, ենթաէպիթելային ֆիբրոբլաստների խտությունը, նորագոյացած շարակցական հյուսվածքի և էպիթելի հաստությունը: Եղջրաթաղանթի պղտորումը կորեյացվում էր ենթաէպիթելային ֆիբրոբլաստների արագ մեծացման, այլ ոչ թե էպիթելի հիպերպլազիայի հետ: Ըստ հեղինակների՝ ռեգրեսը պայմանավորված է ոչ թե նոր հյուսվածքի աճի, այլ արդեն գոյություն ունեցող հյուսվածքի դանդաղ փոփոխության հետ [13]:

Եթե վերոհիշյալ աշխատանքներում ռեգրեսը

կապվում էր ստրոմալ պրոցեսների, ապա այլ ուսումնասիրություններում՝ Էպիթելի հիպերպլազիայի հետ: Էպիթելի ռեգեներացիայի արագությունն ուղիղ համեմատական է հիվանդների տարիքին, Էռոզիայի չափսերին, լազերային միջամտության ծավալին, օրգանիզմի անհատական առանձնահատկություններին և զույգ աչքերի վիրահատությունների ժամանակային ինտերվալին [14]: Հետվիրահատական Էռոզիայի Էպիթելիզացիան ազդում է հիվանդների կյանքի որակի և նրանց մոտ սուբյեկտիվ զգացողությունների (արցունքահոսություն, լուսավախություն) առկայության կամ բացակայության վրա: Հետագայում լազերային միջամտության ռեֆրակցիոն արդյունքն առավել կախված է լինում Էպիթելի ռեգեներացիայի որակից:

Էպիթելի հիպերպլազիան հայտնաբերվել է 6,0D կարճատեսության կապակցությամբ կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից 6 ամիս անց: Աբյացիայի գոտում բացի նոր սինթեզված կոլագենից և պրոտեոգլիկաններից հայտնաբերվել է նաև Էպիթելի հաստացում մինչև 93 միկրոն՝ համեմատած ինտակտ գոտու 38 միկրոնների հետ [20]: Ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո եղջրաթաղանթի կենտրոնական գոտում Էպիթելի հիպերպլազիան բնականոն երևույթ է՝ հաշվի առնելով վիրահատական միջամտության գոտում Էպիթելի նախորդող հեռացումը և եղջրաթաղանթի ստրոմայի ստորադիր շերտի վնասվածքը լազերով: Գրականության մեջ ներկայացված են տվյալներ LASIK եղանակով միջամտությունից հետո ռեգրեսի մասին, որը նույնպես բացատրվում է եղջրաթաղանթի օպտիկական կենտրոնի Էպիթելի հիպերպլազիայով: Վերոհիշյալը հաստատում են 8,5D-12,0D կարճատեսության կապակցությամբ կատարված LASIK միջամտությունից 12 ամիս անց կատարված պախիմետրիայի և ուլտրաձայնային հետազոտության տվյալները: Վիրահատությունից հետո և մինչև հսկողության վերջն Էպիթելի հաստության և միջամտության ռեֆրակցիոն արդյունքի միջև եղել է զգալի բացասական կորելյացիա: Որոշ հեղինակներ հաստատում են բարձր աստիճանի կարճատեսության ուղղման նպատակով կատարված լազերային կերատոմիոլոգի ռեֆրակցիոն արդյունքի ռեգրեսի մեջ Էպիթելի կարևոր դերը [23]: Հետվիրահատական ռեգրեսի զարգացման մեջ եղջրաթաղանթի Էպիթելի վիճակի մեծ նշանակությունը հաստատվել է նաև փորձարարական ճանապարհով: 6,0D կարճատեսության կորեկցիայի նպատակով կատարված ֆոտոռեֆրակ-

ցիոն կերատեկտոմիայից հետո ճագարի եղջրաթաղանթի Էպիթելի հաստությունը նախնականի համեմատ փոխվել էր 18,4 միկրոնով, որն էլ առաջացրել էր 1,5D-ի ռեգրես: Ճագարների մոտ 9,0D կարճատեսության կապակցությամբ կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո լազերով հեռացված ստրոմայի բանակությունը գործնականորեն լիարժեք կոմպենսացվել էր վիրահատությունից 1 ամիս անց Էպիթելի հիպերպլազիայի միջոցով: Ուստի, Էպիթելի ռեգեներացիայի հետվիրահատական վերահսկումը էքսիմերլազերային կերատեկտոմիայի հաջողության կարևոր գործոն է, մասնավորապես՝ բարձր աստիճանի կարճատեսության դեպքում: Այս թեզը լրացվում է այլ հեղինակների կողմից, որոնք կողմնակից են լազերային աբյացիայի գոտու տրամագծից և խորությունից Էպիթելի հիպերպլազիայի կախվածության ենթադրությանը [20]:

Եղջրաթաղանթի Էպիթելի հիպերպլազիայի և սուր Էպիթելային ֆիբրոպլազիայի մեխանիզմների կարևորության և ոչ լիարժեք պարզաբանվածության մասին են վկայում բարձր աստիճանի հեռատեսության կապակցությամբ կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի արդյունքների վերլուծությունը: Որոշ հեղինակներ եղջրաթաղանթի կենտրոնական պլոտրման առաջացումը նկարագրել են որպես բարդություն՝ ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայից հետո [24]: Չնայած այն հանգամանքին, որ հիպերմետրոպիայի կապակցությամբ կատարված ֆոտոռեֆրակցիոն կերատեկտոմիայի ժամանակ եղջրաթաղանթի օղակաձև աբյացիան կատարվում է պերիֆերիայում, սուբէպիթելային սպին առաջանում է հենց օպտիկական գոտում: Վերոհիշյալ բարդության առաջացման հնարավոր պատճառը եղջրաթաղանթի չորությունն է՝ մակերեսային նյարդային հյուսակի վնասման արդյունքում, որն էլ հանգեցնում է ստորադիր ստրոմայի պլոտրմանը, սխալ Էպիթելիզացիային և արցունքի շերտի ֆունկցիայի խանգարմանը:

Վերը ներկայացված եղջրաթաղանթի էքսիմերլազերային միջամտության հետվիրահատական բարդությունների ուսումնասիրմանը նվիրված գիտական ուսումնասիրությունների վերլուծությունը որոշում է հետվիրահատական շրջանի պրոբլեմների լուծման ուղղությունը, մասնավորապես՝ լազերային էներգիայի քայքայիչ ազդեցությունից հետո եղջրաթաղանթի ստրոմայի և Էպիթելի ռեգեներացիայի վերահսկման միջոցների և եղանակների հայտնաբերումը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Букина В.В., Горенский А.А., Шуко А.Г., Малышев В.В. "Динамика развития и критерии тяжести субэпителиальной фиброплазии при фоторефракционной кератэктомии (ФРК)", тезисы 7 съезда офтальм., ч. 1, Москва, 2000г., стр. 236-237.
2. Ивашина А.И. "Современные проблемы рефракционной офтальмохирургии", тезисы 7 съезда офтальм., ч. 1, Москва, 2000г., стр. 250.
3. Коршунова Х.К., Мушкова И.А., Михальченко Н.Н., Тингаев В.В. "30-летний опыт радиальной кератотомии", тезисы 7 съезда офтальм., ч. 1, Москва, 2000г., стр. 256.
4. Мурзин В.А., Коссовский Л.В. "Зависимость появления интенсивности послеоперационного флера после ФРК от времени года", тезисы 7 съезда офтальм., ч. 1, Москва, 2000г., стр. 268-269.
5. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф. "Осложнения LASIK: анализ 12500 операций", журн. Клиническая офтальмология, том 1, 2000г., №4, стр. 96-100.
6. Семчишен В.А. "Эксимерлазерная фоторефракционная хирургия пучком с распределением энергии по закону Гаусса", журнал "Лазерная медицина", №3, 2000г.
7. Спиридонова Е.А., Золотарев А.В., Ключева З.П. "Выраженность поздних помутнений стромы роговицы после ФРК при различных степенях аметропий", тезисы 7 съезда офтальм., ч. 1, Москва, 2000г., стр. 292-293.
8. Федоров С.Н., Семенов А.Д., Корниловский И.М., Дога А.В., Качалина Г.Ф. "Лазерная рефракционная хирургия", тезисы 7 съезда офтальм., ч. 1, Москва, 2000г., стр. 221-225.
9. Alio J.I., Artola A., Claramonte P.J., Ayala M.J., Sanchez S.P. "Complications of photorefractive keratectomy for myopia: two year follow-up of 3000 cases", J-Cataract-Refract-Surg., 1998, №5, p. 619-626.
10. Bansal A.K. "Photoastigmatic refractive keratectomy for correction of astigmatism after keratoplasty", J-Refract-Surg., 1999, №2, p.243-245.
11. Burnstein Y., Hersh P.S. "Photorefractive keratectomy following radial keratotomy", J-Refract-Surg., 1996, №1, p.163-170.
12. Cernak A., Siskova E., Pontuchova E., Potocky M., "Excimerlaser photorefractive keratectomy in myopia, Cesk-Slov-Oftalmol., 1996, №2, p. 67-72.
13. Corbett M.C., O'Brart D.P., Warburton F.G., Marshall J. "Biologic and environmental risk factors for regression after photorefractive keratectomy", Ophthalmology, 1996, №9, p. 1381-1391.
14. Corbett M.C., Prydal J.I., Verma S., Oliver K.M., Pande M., Marshall J. "An in vivo investigation of the structures responsible for corneal haze after photorefractive keratectomy and their effect on visual function", Ophthalmology, 1996, №9, p. 1366-1380.
15. Dausch D., Klein R., Schroder E. "Photoablative, refractive keratectomy in treatment of myopia. A case study of 134 myopic eyes with 6-months follow-up", Fortschr-Ophthalmol., 1991, №6, p.770-776.
16. Epstein D. "Photorefractive keratectomy (PRK). The limits of our knowledge", Ophthalmologie, 1995, №4, p. 385-388.
17. Fujishima H., Shimazaki J., Yagi Y., Tsubota K. "Improvement of corneal sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO-2235: a preliminary study", Cornea, 1996, №4, p. 368-375.
18. Giasson C.J., Bleau G., Brunette I. "Short-term oxidative status of lens and aqueous humor after excimer laser photorefractive keratectomy", J-Refract-Surg., 1999, №6, p. 673-678.
19. Gimbel H.V., Sun R., Chin P.K., van-Westenbrugge J. "Excimer laser photorefractive keratectomy for residual myopia after radial keratotomy", Can-J-Ophthalmol., 1997, №1, p. 25-30.
20. Hamberg-Nystrom H., Gauthier C.A., Holden B.A., Epstein D., Fagerholm P., Tengroth B. "A comparative study of epithelial hyperplasia after PRK: Summit versus VISX in the same patient", Acta-Ophthalmol-Scand, 1996, №3, p. 228-231.
21. Hersh P.S., Steinert R.F., Brint S.F. "Photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis: comparison of optical side effects. Summit PRK-LASIK Study Group", Ophthalmology, 2000, №5, p. 925-933.
22. Kahle G., Daqun X., Seiler T., Schroter-Kermani C., Wollensak J. "Wound healing of the cornea of New World monkeys after surface keratectomy: Er:Yag-excimer laser", Forsch-Ophthalmol., 1991, №4, p. 380-385.
23. Kasetsurean N., Puangsrichareon V., Pariyakanok L. "Excimer laser photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism", J-Med-Assoc-Thai., 2000, №2, p. 182-192.
24. Lipshitz I., Loewenstein A., Varssano D., Lazar M. "Late onset corneal haze after photorefractive keratectomy for moderate and high myopia", Ophthalmology, 1997, №3, p. 369-373.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕФРАКЦИОННОЙ И ЭКСИМЕРЛАЗЕРНОЙ ХИРУРГИИ: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

Малаян Е.А., Мартиросян С.С.

Офтальмологический центр им. С.В. Малаяна, Ереван

Ключевые слова: фоторефракционная кератэктомия, лазерный кератомилез, лазерная абляция, помутнение роговицы, острота зрения, близорукость, астигматизм

Хирургический способ коррекции зрения решает в основном косметическую задачу. Высокие зрительные функции без очков и контактных линз улучшают качество жизни пациентов и изменяют их имидж. Лазерная рефракционная хирургия в последние годы все чаще используется для коррекции аметропии, однако вопрос о ее безопасности также до конца не решен. Пациенты, избравшие хирургический путь лечения, должны гарантированно достичь своего максимального зрения независимо от метода рефракционной или лазерной хирургии. Именно такая задача ставится перед каждым вра-

чом рефракционных клиник. Для достижения вышеуказанной цели нужно определить показания и противопоказания к лазерной коррекции зрения, а также некоторые факторы, влияющие на рефракционный результат после лазерной хирургии.

Приведенный обзор научных исследований, посвященных изучению причин осложнений после эксимерлазерных вмешательств на роговице, определяет направление в решении имеющихся проблем послеоперационного периода, а именно – поиск методов и средств управления регенерацией стромы и эпителия роговицы после повреждающего воздействия лазерной энергией.

SUMMARY

SOME PROBLEMS OF REFRACTIVE AND EXCIMER SURGERY. RISK FACTORS AND REASONS OF COMPLICATIONS DEVELOPMENT*Malayan E.A., Martirosyan S.S.**Ophthalmologic Center after Malayan, Yerevan*

Keywords: *photorefractive keratectomy, laser keratomileusis, laser ablation, corneal haze, visual acuity, myopia, astigmatism*

The surgical method of vision correction solves mainly a cosmetic problem. High visual function without glasses or contact lenses improves quality of a patient's life. In recent years laser refractive surgeries are often used for ametropia correction, although the question of its safety is not fully solved yet.

Patients who have chosen surgical treatment should be guaranteed to reach maximum visual acuity, regardless of the method of refractive or laser surgery.

That's the problem that each physician of a refractive clinic faces.

To achieve the best results, we have to know indications and contraindications for laser vision correction and all the factors that can affect on the results of the treatment. The above review of the research on the causes of complications on the cornea determines the direction in solving the existing problems of post-operative period, namely, the search for methods and tools for managing the regeneration of the stroma and the epithelium of the cornea.

ՀՏԴ: 616.2:613.96-007

ԼՕՌ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ 15-18 ՏԱՐԵԿԱՆ ՊԱՏԱՆԻՆԵՐԻ ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ՀԻԳԻԵՆԻԿ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Սարգսյան Ս.Ա.

ԵՊԲՀ, ԼՕՌ հիվանդությունների ամբիոն

Բանալի բառեր՝ նախազորակոչային և զորակոչային տարիքի պատանիներ, ԼՕՌ հիվանդություններ, ֆիզիկական զարգացում

Թեմայի արդիականությունը

Հայտնի է, որ ֆիզիկական զարգացումն առողջական վիճակի գնահատման կարևոր ցուցանիշներից մեկն է [9]: Այն թույլ է տալիս բնութագրել օրգանիզմի մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակը, և, արտահայտելով բնակչության սոցիալ-հիգիենիկ բարեկեցությունը, համարվում է «բնակչության առողջական վիճակի զգայուն ինդիկատոր»: Բազմաթիվ մանկաբույժներ և գիտնականներ, ովքեր ուսումնասիրել են երեխաների ֆիզիկական զարգացումը, գտնում են, որ հենց ֆիզիկական զարգացումն է առավել ամբողջապես արտահայտում երեխայի կամ դեռահասի առողջական վիճակը: Այսօր դեռահասների խումբը բժշկա-սոցիալական բարձր ռիսկի այն հիմնական խմբերից մեկն է, որն առավել զգայուն է հասարակության սոցիալ-տնտեսական, էկոլոգիական իրավիճակի փոփոխության նկատմամբ:

Ազգաբնակչության տարբեր խմբերի ֆիզիկական զարգացման գնահատման ուղղությամբ առաջին դասական վիճակագրական հետազոտությունները Ռուսաստանում անցկացվել են Ֆ.Ֆ. Երիսմանի ղեկավարությամբ: Երիտասարդների զանգվածային հետազոտությունները սկսվել են 1869 թ.-ին, երբ ներդրվեց գիտակոչիկների հասակի չափման և կշռման պարտադիր սկզբունքը: Արդեն 1887թ.-ին անցկացվեցին հետազոտություններ ուսումնական հաստատություններում սովորողների ֆիզիկական զարգացման վրա կրթական պրոցեսի ազդեցությունն ուսումնասիրելու ուղղությամբ:

Ժամանակակից դպրոցականների և ուսանողների ֆիզիկական զարգացմանը նվիրված բազմաթիվ հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալների վերլուծությունը վկայում է, որ վերջին տարիներին զգալի փոխվել են ֆիզիկական զարգացման և՛ որակական, և՛ քանակական ցուցանիշները [7]:

Խիստ անհանգստացնող է այն փաստը, որ ըստ բազմաթիվ աշխատանքների, աճող սերնդի ֆիզիկական զարգացման մակարդակի անբարենպաստ միտում է նկատվում [1, 2, 3, 4, 5], որը հիմնականում արտա-

հայտվում է մարմնի զանգվածի պակասով կամ ավելցուկով [8], իսկ ավելի հաճախ՝ ֆիզիոմետրիկ ցուցանիշների (դաստակային ուժի և ԹԿՏ-ի ցուցանիշների) իջեցմամբ [6]:

Գրականության տվյալները փաստում են նաև, որ զարգացման տարիքային ժամկետներից շեղումները և մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի աններդաշնակությունը համարյա միշտ ուղեկցվում են առողջական վիճակի փոփոխություններով. որքան շատ են ֆիզիկական զարգացման շեղումները, այնքան մեծ է հիվանդանալու հավանականությունը:

Այսպիսով, Չինված ուժերի անձնակազմի առողջության պահպանման և բարձր աշխատունակության ապահովման անհրաժեշտության հետ կապված առանձնահատուկ արդիականություն է ստանում նախազորակոչային և զորակոչիկների պատանիների ֆիզիկական զարգացման գնահատման խնդիրը:

Նպատակը

Մեզ հասանելի գրականության մեջ բացակայում են տվյալները ԼՕՌ հիվանդություններով տառապող երեխաների ֆիզիկական զարգացման տեմպերի վերաբերյալ, ուստի մեր հետազոտությունների նպատակն էր ուսումնասիրել 15-18 տարեկան զինակոչիկների շրջանում ԼՕՌ հիվանդությունների տարածվածությունը և կառուցվածքը, բացահայտել նրանց ֆիզիկական զարգացման մորֆոֆունկցիոնալ բնութագրի և ԼՕՌ ախտաբանության միջև առկա կապերի օրինաչափությունը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտություններն անց են կացվել 2006-2009թթ. Երևան քաղաքի 4 վարչական տարածքների (Արաբկիր, Նոր-Նորք, Մալաթիա-Սեբաստիա և Կենտրոն) զինվորական կոմիսարիատների կողմից ԼՕՌ փորձաքննության ուղարկված 15-18 տարեկան 656 զինակոչիկների շրջանում: Ուսումնասիրվել է ԼՕՌ հիվանդությունների առկայությունը և գնահատվել նրանց ֆիզիկական զարգացումը: Որպես ստուգիչ խումբ ծառայել են 15-18 տարեկան գործնական առողջ 655 տղա ուսանողներ:

ԼՕՌ հիվանդությունների հայտնաբերման նպա-

Աղյուսակ 1

Ֆիզիկական զարգացման հետազոտում անցած LON հիվանդություններով տառապող պատանիների բաշխումն ըստ տարիքային խմբերի

Տարիքային խմբեր	Հետազոտության տարիներ					
	2006 թ.	2007 թ.	2008 թ.	2009 թ.	2006-2009 թթ.	
	n	n	n	n	n	%
15 տ.	11	8	12	6	37	5,64
16 տ.	32	41	25	17	115	17,53
17 տ.	10	17	15	10	52	7,93
18 տ.	61	111	113	167	452	68,9
Ընդամենը	114	177	165	200	656	100

Աղյուսակ 2

Ֆիզիկական զարգացման հետազոտում անցած նախազորակոչային և զորակոչային տարիքի տղաների բաշխումն ըստ զինվորական կոմիսարիատների

Զինվորական կոմիսարիատներ	Հետազոտության տարիներ					
	2006 թ.	2007 թ.	2008 թ.	2009 թ.	2006-2009 թթ.	
	n	n	n	n	n	%
Արաբկիր	9	15	20	25	69	10,52
Նոր-Նորք	25	29	38	31	123	18,75
Մալաթիա-Սեբաստիա	34	34	41	74	183	27,89
Կենտրոն	46	99	66	70	281	42,84
Ընդամենը	114	177	165	200	656	100

տակով պատանիների շրջանում անցկացվել է կլինիկական, ֆիզիկոլոգիական և լաբորատոր և գործիքային համալիր հետազոտություն:

Տվյալների ամփոփումից հետո, ելնելով զինակոչիկների ախտորոշումից և հիվանդության ծանրության աստիճանից, համաձայն ՀՀ ՊՆ N 378 հրամանի՝ տղաները խմբավորվել են հետևյալ կերպ՝

- ◆ պիտանի են զինվորական ծառայությանը,
- ◆ պիտանի են ոչ շարային ծառայությանը,
- ◆ պիտանի չեն ծառայությանը խաղաղ ժամանակ, պիտանի են ոչ շարային ծառայության պատերազմի ժամանակ,
- ◆ պիտանի չեն ծառայությանը և ենթակա են հաշվառումից հանելու:

Վերջին 2 խմբերը մենք միավորել ենք մեկ խմբում:

Ֆիզիկական զարգացումը գնահատվել է ըստ Ի.Մ. Սեչենովի անվան Մոսկվայի բժշկական ակադեմիայի երեխաների և դեռահասների հիգիենայի ամբիոնի կողմից մշակված մեթոդի, հաշվի առնելով Յու. Ա. Յամպոլսկայայի (1996) հանձնարարականները:

Ֆիզիկական զարգացման գնահատման նպատակով մեր կողմից օգտագործվել են Երևան քաղաքի դպրոցահասակ երեխաների համար մշակված ֆիզիկական զարգացման ռեգրեսիայի սանդղակները, ինչպես նաև մեր կողմից մշակված 16-25 տարեկան տղաների

ֆիզիկական զարգացման ցուցանիշների գնահատման աղյուսակները:

Վերը նշված մեթոդի համաձայն՝ առանձնացվել են ֆիզիկական զարգացման հետևյալ խմբերը.

- ◆ Նորմալ ֆիզիկական զարգացում,
- ◆ մարմնի զանգվածի ավելցուկ,
- ◆ մարմնի զանգվածի պակաս,
- ◆ ցածր հասակ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտված պատանիների բաշխումն՝ ըստ տարիքային խմբերի և զինվորական կոմիսարիատների, ներկայացված է 1 և 2 աղյուսակներում:

Ինչպես երևում է աղ. 1-ից, հետազոտված 656 պատանիների մոտավորապես 2/3-ը կազմել են 18 տարեկան զինակոչիկները, 17 տարեկան տղաների մասնաբաժինը կազմել է 7,93%, իսկ 16 և 15 տարեկան պատանիների տեսակարար կշիռը՝ համապատասխանաբար 17,53% և 5,64%:

Տղաների 42,84%-ը հաշվառված է եղել Նոր-Նորք, 27,89%-ը՝ Մալաթիա-Սեբաստիա, 18,75%-ը՝ Կենտրոն և 10,52%-ը՝ Արաբկիր վարչական տարածքների զինվորական կոմիսարիատներում (աղ. 2):

Որպես ստուգիչ խումբ ծառայել են 15-18 տարեկան գործնական առողջ 655 տղաներ: Ստուգիչ խմբի ներկա-

Աղյուսակ 3

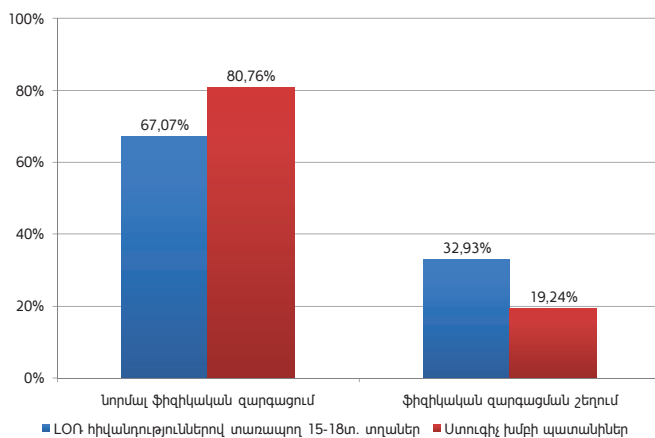
Ստուգիչ խմբի տղաների բաշխումն ըստ տարիքային խմբերի

Տարիքային խմբեր								Ընդամենը	
15 տ.		16 տ.		17 տ.		18 տ.			
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
30	4,58	114	17,4	52	7,94	459	70,08	655	100

յացուցականությունն ապահովվելու նպատակով 15-18 տարեկան տղաների ընտրությունը կատարվել է տարիքային նմանատիպ մասնաբաժիններով (աղ. 3):

Ինչպես արդեն նշվեց, գրականության մեջ բացակայում են LON հիվանդացության և անհատի ֆիզիկական զարգացման տեմպերի միջև առկա կապերի վերաբերյալ տվյալները: Մեզ հետաքրքրում էր այն հարցը, թե ինչ կապ կարող է լինել ֆիզիկական զարգացման մակարդակի և LON հիվանդացության հաճախականության կամ հիվանդությունների ընթացքի ծանրության միջև:

Ուստի, մեր կողմից կատարվեց LON հիվանդություններով տառապող և գործնական առողջ տղաների ֆիզիկական զարգացման համեմատական վերլուծություն (նկ. 1):



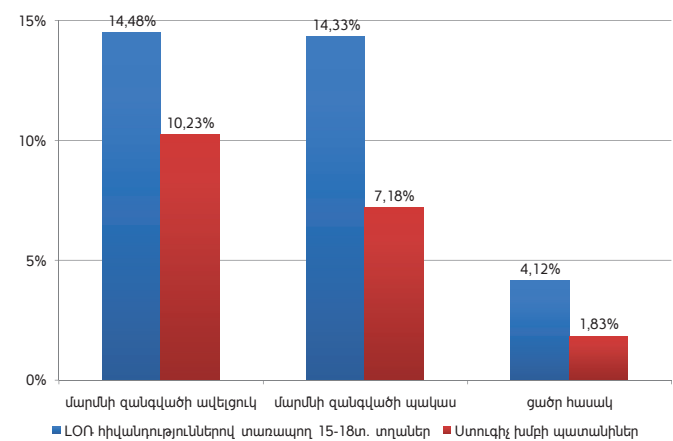
Նկար 1 Ֆիզիկական զարգացման տեմպերը LON հիվանդություններով տառապող տղաների և ստուգիչ խմբերում

Իրականացված ուսումնասիրությունները բացահայտեցին, որ LON հիվանդություններով տառապող պատանիների շրջանում ֆիզիկական զարգացման նորմալ տեմպեր ունեն $67,07 \pm 1,83\%$ -ը, իսկ $32,93 \pm 1,83\%$ -ի մոտ առկա են ֆիզիկական զարգացման տարբեր շեղումներ:

Մինչդեռ, ինչպես երևում է նկար 1-ից, ստուգիչ խմբում նորմալ ֆիզիկական զարգացում ունեցող պատանիները կազմում են $80,76 \pm 2,37\%$, իսկ ֆիզիկական զարգացման շեղումներ հայտնաբերվել են ընդամենը $19,24 \pm 2,37\%$ դեպքերում:

Ընդ որում, LON հիվանդություններով տառապող պատանիների ֆիզիկական զարգացման երկու խմբերում էլ, ստուգիչ խմբի հետ համեմատած, արձանագրվել է հավաստի տարբերություն ($P < 0,001$):

LON հիվանդություններով տառապող պատանիների շրջանում ֆիզիկական զարգացման տարբեր շեղումներ ունեցող տղաների ներխմբային վերլուծությունը պարզեց, որ մարմնի զանգվածի ավելցուկ ունեցողները կազմում են $14,48 \pm 1,37\%$, մարմնի զանգվածի պակաս ունեցողները՝ $14,33 \pm 1,37\%$, իսկ ցածր հասակ ունեցող տղաները՝ $4,12 \pm 0,78\%$: Ստուգիչ խմբում այդ թվերը համապատասխանաբար կազմել են՝ $10,23 \pm 1,4\%$ ($P < 0,05$), $7,18 \pm 1,02\%$ ($P < 0,001$) և $1,83 \pm 0,27\%$ ($P < 0,05$) (նկ. 2):



Նկար 2 Ֆիզիկական զարգացման շեղում ունեցող տղաների ներխմբային բաժանումը

Մեզ հետաքրքրում էր նաև, թե LON հիվանդություններով տառապող տղաներն ըստ զինվորական ծառայության պիտանելիության և ֆիզիկական զարգացման տեմպերի ինչ տոկոսային հարաբերությամբ են բաշխվում առանձին խմբերում: Ստացված տվյալներն, ըստ առանձին տարեթվերի, մանրամասն ներկայացված են աղ. 4-ում:

Աղ. 4-ում արտացոլված է հետազոտության բոլոր տարիներին արձանագրված տվյալների օրինաչափ բնույթը, սակայն արդյունքներն ավելի պատկերավոր և ամփոփ դարձնելու նպատակով մենք դրանք միավորել ենք նկ. 3-ում:

Նկ. 3-ից երևում է, որ նորմալ ֆիզիկական զարգացում ունեցող զինակոչիկների շրջանում զինվորա-

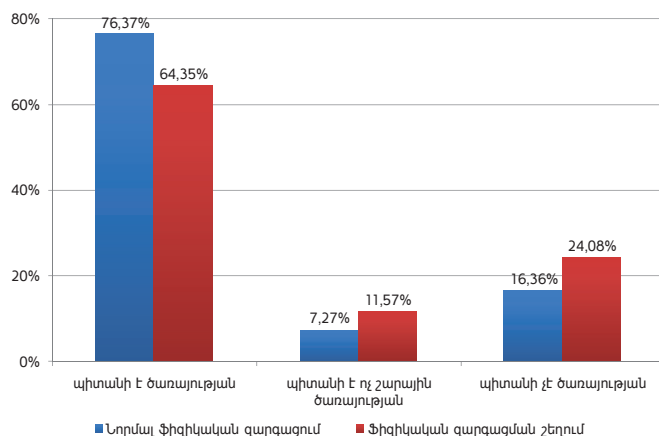
Աղյուսակ 4

Ֆիզիկական զարգացման խմբերի բաշխումն ըստ զինվորական ծառայության պիտանելիության

Ֆիզիկական զարգացման խմբեր		Հետազոտության տարիներ							
		2006 թ.		2007 թ.		2008 թ.		2009 թ.	
		n=84		n=131		n=100		n=125	
Նորմալ ֆիզիկական զարգացում		n	%	n	%	n	%	n	%
	1*	60	71,42	103	78,63	74	74,00	99	79,20
	2	12	14,29	9	6,87	5	5,00	6	4,80
	3	12	14,29	19	14,50	21	21,00	20	16,00
Ֆիզիկական զարգացման շեղում		n=30		n=46		n=65		n=75	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	1*	15	50,00	28	60,87	43	66,15	53	70,67
	2	8	26,67	7	15,22	7	10,77	3	4,00
	3	7	23,33	11	23,91	15	23,08	19	25,33

* Ծանոթություն՝ 1. պիտանի է ծառայության, 2. պիտանի է ոչ շարային ծառայության, 3. պիտանի չէ ծառայության

կան ծառայության պիտանելիության ցուցանիշն ավելի բարձր է: Պիտանի է ճանաչվել տղաների 76,37±2,02%-ը, «պիտանի է ոչ շարային ծառայության» խմբում ընդգրկվել է 7,27±1,24%-ը և «պիտանի չէ ծառայությանը» խմբում՝ 16,36±1,76%-ը:



Նկար 3 Զինվորական ծառայության պիտանելիության ցուցանիշը ֆիզիկական զարգացման տարբեր տեմպեր ունեցող պատանիների շրջանում

Այնինչ, ֆիզիկական զարգացման շեղումներ ունեցող պատանիների շրջանում զինվորական ծառայության համար պիտանի ճանաչվածների թիվը հավաստիորեն նվազում է և կազմում 64,35±3,26% ($P<0,01$), իսկ ոչ պիտանի ճանաչված զինակոչիկների թիվն ավելանում է՝ կազմելով 24,08±2,91% ($P<0,05$): Թեև վիճակագրորեն ոչ հավաստի, բայց աճում է նաև «պիտանի է ոչ շարային ծառայության» խմբում ընդգրկվածների թվաքանակը՝ 11,57±2,18% ($P>0,05$):

Ֆիզիկական զարգացման շեղում ունեցող պատանիների ներխմային վերլուծությունը ցույց տվեց, որ բաշխ ավելցուկ ունեցող տղաների շրջանում զինվորա-

կան ծառայությանը պիտանի է ճանաչվել 58,94±5,05%-ը, պիտանի է ոչ շարային ծառայության՝ 11,58±3,23%-ը, իսկ 29,48±4,68%-ը՝ պիտանի չէ ծառայությանը: Զաշի պակաս ունեցող պատանիների շրջանում այդ ցուցանիշները համապատասխանաբար կազմել են՝ 76,59±4,37%, 8,52±2,88% և 14,89±3,67%, իսկ ցածր հասակ ունեցող տղաների շրջանում՝ 40,74±9,46%, 22,22±8% և 37,04±9,29% (աղ. 5):

Վիճակագրական վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ֆիզիկական զարգացման շեղում ունեցող տղաների ընդհանուր թվաքանակում նույնպես գրանցվում են հավաստի տարբերություններ ($\chi^2=10,65$; $P>0,05$):

Ինչ վերաբերում է ԼՕՌ հիվանդացության և պատանիների ֆիզիկական զարգացման մակարդակների միջև հայտնաբերված կապերի պատճառագիտության բացահայտմանը, ապա այն ենթադրում է հետագա լրացուցիչ և դիֆանդիկ ուսումնասիրությունների անցկացում՝ պարզելու համար, թե ֆիզիկական զարգացման շեղումներն են պատճառ դարձել ԼՕՌ հիվանդացության ավելի բարձր հաճախականությանը կամ ընթացքի ծանրության ավելացմանը, թե՛ հակառակը՝ ԼՕՌ հիվանդացությունն է հանգեցրել ֆիզիկական զարգացման տարբեր շեղումների զարգացմանը:

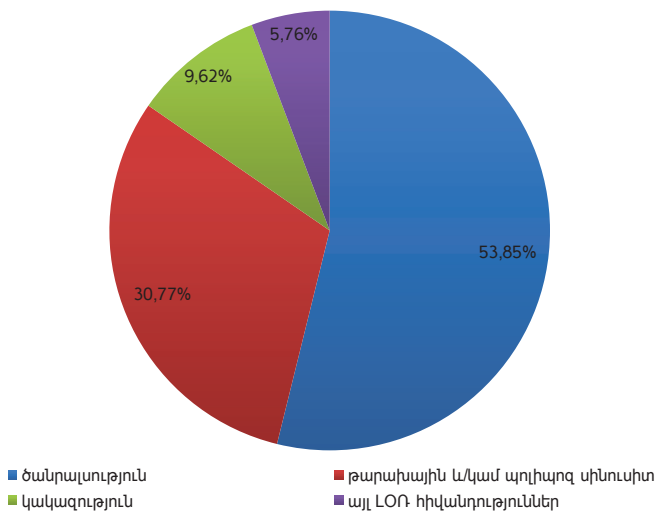
Մեզ հետաքրքրող հաջորդ հարցն այն էր, թե ֆիզիկական զարգացման տարբեր շեղումներ ունեցող զինվորական ծառայության համար ոչ պիտանի ճանաչված պատանիների շրջանում հատկապես ի՞նչ ախտորոշումներն են գերակշռում: ԼՕՌ հիվանդությունների տարածվածության և կառուցվածքի վերլուծությունը հայտնաբերեց, որ 53,85% տարածվածությամբ առաջին տեղն է զբաղեցնում ծանրախտությունը (նկ. 4):

Ինչպես երևում է նկար 4-ից հիվանդությունների ընդհանուր թվաքանակում դրանք կազմել են 5,76%:

Աղյուսակ 5

ԼՕՌ հիվանդություններով տառապող տարրեր ֆիզիկական զարգացման տեմպեր ունեցող տղաների բաշխումը ըստ զինվորական ծառայության պիտանելիության (2006-2009 թթ.)

Ֆիզիկական զարգացման տեմպեր	Զինվորական ծառայության պիտանելիության խմբեր					
	պիտանի է		պիտանի է ոչ շարային ծառայության		պիտանի չէ	
	n	% ± m	n	% ± m	n	% ± m
Քաշի ավելցուկ (n=95)	56	58,94±5,05	11	11,58±3,23	28	29,48±4,68
Քաշի պակաս (n=94)	72	76,59±4,37	8	8,52±2,88	14	14,89±3,67
Ցածր հասակ (n=27)	11	40,74±9,46	6	22,22±8,00	10	37,04±9,29



Նկար 4 ֆիզիկական զարգացման շեղումներ ունեցող պատանիների շրջանում ծառայությանը ոչ պիտանի պատճառական հիվանդությունների տարածվածությունը

Մեր կողմից նմանատիպ ուսումնասիրություն է անցկացվել նաև ֆիզիկական զարգացման նորմալ տեմպեր ունեցող պատանիների շրջանում: Արդյունքների համեմատական վերլուծությունը բացահայտեց, որ ֆիզիկական զարգացման շեղում ունեցող պատանիների շրջանում, նշված խմբի հետ համեմատած, ավելացման

միտում ունեն հատկապես ԼՕՌ օրգանների թարախային ախտահարումները:

Այսպիսով, բերված փաստերը թույլ են տալիս կատարել մի շարք եզրահանգումներ:

1. ԼՕՌ հիվանդություններով տառապող նախազորակոչային և զորակոչային տարիքի պատանիների շրջանում, ստուգիչ խմբի հետ համեմատած, հավաստի բարձր է ֆիզիկական զարգացման շեղում ունեցող տղաների թիվը:
2. ԼՕՌ հիվանդություններով տառապող ֆիզիկական զարգացման շեղում ունեցող պատանիների շրջանում, ԼՕՌ հիվանդություններով տառապող նորմալ ֆիզիկական զարգացման տեմպեր ունեցող տղաների հետ համեմատած, հավաստի բարձր է զինվորական ծառայության համար ոչ պիտանի ճանաչվածների թվաքանակը:
3. Հավաստի տարբերություններ են գրանցվել ֆիզիկական զարգացման շեղում ունեցող պատանիների զինվորական ծառայության պիտանելիության խմբերի միջև:
4. Ֆիզիկական զարգացման տեմպերի և ԼՕՌ հիվանդացության միջև հայտնաբերված կապերի պատճառագիտության բացահայտումը ենթադրում է հետագա լրացուցիչ ուսումնասիրություններ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Խաչիկյան Ն.Չ. Երևան քաղաքի բուհերում սովորող ուսանողների առողջական վիճակի հիգիենիկ գնահատականը /Սեդվագիր, ք.գ.թ. 2009. - Եր., - 24 էջ:
2. Аг-оол Е.М. Сравнительная характеристика особенностей физического развития подростков Тувы и других этнических групп //Гигиена и санитария. - М., 2007. - № 2. - С. 47-50.
3. Гигуз Т.Л., Поляков А.Я., Богачанов Н.Д. Динамика физического развития учащихся школ города Новосибирка //Гигиена и санитария. - М., 2003. - № 3. - С. 50-52.
4. Грицинская В.Л. Современные тенденции роста и развития детей Красноярска //Гигиена и санитария. - М., 2009. - № 1. - С. 47-49.
5. Давыденко Л.А. Особенности физического развития школьников г. Волгограда //Материалы IX съезда педиатров России. Детское здравоохранение России: стратегия развития. - М., 2001. - С. 173-174.
6. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Ямпольская Ю.А. Тенденции роста и развития московских школьников старшего подросткового возраста на рубеже тысячелетий //Гигиена и санитария - М., 2009. - № 2. - С. 18-20.
7. Шеметова Г.Н., Дурова Е.В. Проблемы здоровья современной студенческой молодежи и нерешенные вопросы организации лечебно-профилактической помощи //Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т. 5. - № 4. - С. 526-530.
8. Ямпольская Ю.А. Оценка физического развития подрастающего поколения и ее место в диспансеризации детского населения //Здоровье населения и среда обитания. Информационный бюллетень. - 2003. - №1 (118). - С. 6-11.
9. Physical status: the use and interpretation of anthropometry //Report of a WHO Expert Committee. - Geneva, 1995. - № 85. - 542 p.

РЕЗЮМЕ

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЮНОШЕЙ 15-18 ЛЕТ С ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ

Саркисян С.А.

ЕГМУ, кафедра ЛОР-болезней

Физическое развитие является одним из важных показателей оценки состояния здоровья человека. Общеизвестно, что неблагоприятные изменения физического развития, как правило, сочетаются с нарушениями состояния здоровья, и чем выраженнее сдвиги со стороны физического развития, тем выше вероятность развития того или иного заболевания. В отечественной литературе отсутствуют данные относительно связи между ЛОР-патологией и темпами физического развития.

Целью данного исследования являлось выявление связи между уровнем физического развития и распространенностью и/или степенью тяжести ЛОР-патологии среди юношей.

Объектом исследования были призывники 4 административных районов г. Еревана. Нами было исследовано физическое развитие 656 юношей в возрасте от 15 до 18 лет, страдающих ЛОР-патологией. Исследование проводилось в течение 2006-2009гг. На основании выявленных диагнозов обследованные юноши были сгруппированы по годности к военной службе. Контрольную группу составили 655 практически здоровых юношей той же возрастной категории.

Данные нашего исследования показали, что среди юношей, страдающих ЛОР-патологией, нормальные темпы физического развития были зарегистрированы среди $67,07 \pm 1,83\%$ обследованных, в то время как среди $32,93 \pm 1,83\%$ были выявлены различные нарушения физического развития. В контрольной группе нормальное физическое развитие имели $80,76 \pm 2,37\%$ обследованных ($P < 0,001$), а сдвиги физического развития были зафиксированы среди $19,24 \pm 2,37\%$ ($P < 0,001$).

Анализ показателей годности к военной службе среди призывников выявил, что среди юношей с нормальным уровнем физического развития годными к военной службе были признаны $76,37 \pm 2,02\%$, годными к нестроевой службе - $7,27 \pm 1,24\%$, а $16,36 \pm 1,76\%$ призывников были признаны не-

годными к военной службе. В то время как среди юношей с различными нарушениями физического развития достоверно уменьшается количество призывников, признанных годными к военной службе ($64,35 \pm 3,26\%$, $P < 0,01$) и увеличивается процент призывников, негодных к военной службе ($24,08 \pm 2,91\%$, $P < 0,05$).

Анализ структуры распространенности ЛОР-заболеваний среди призывников, признанных негодными к военной службе показал, что на первом ранговом месте находится тугоухость, вслед за которой следуют гнойные и/или полипозные поражения околоносовых пазух, занимая соответственно второе ранговое место. Необходимо отметить, что среди юношей с различными нарушениями физического развития особенно выделяется тенденция роста гнойных поражений ЛОР-органов по сравнению с распространенностью данных изменений среди призывников с нормальным физическим развитием.

На основании приведенных данных можно сделать следующие заключения.

1. Среди призывников, страдающих ЛОР-патологией, по сравнению с контрольной группой, достоверно выше число юношей с различными нарушениями физического развития.
2. Число призывников, признанных негодными к военной службе, достоверно выше среди юношей, страдающих ЛОР-патологией и имеющих нарушения физического развития, нежели среди юношей, страдающих ЛОР-патологией, но имеющих нормальные темпы физического развития.
3. Были выявлены достоверные различия по группам годности к военной службе среди юношей с различными нарушениями физического развития.
4. Изучение этиологии выявленных связей между темпами физического развития и ЛОР-заболеваемостью предполагает дальнейшие дополнительные исследования.

SUMMARY

HYGIENIC CHARACTERISTICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF 15-18-YEAR-OLD ADOLESCENTS SUFFERING FROM ENT DISEASES*Sargsyan S.A.**YSMU, ENT Diseases Department*

Physical development is considered to be an important indicator of the health status of people. It is well known that diversions from age development periods and non-harmonization of morpho-functional status nearly always go along with changes in the health status: the more are physical development diversions, the greater is the probability of getting the disease.

Relevant literature lacks information about the relation between ENT morbidity and physical development rates of an individual. Thus, the goal of our research was to study the prevalence and structure of ENT diseases among 15-18-year-old conscripts, as well as to discover the existing relation between the morpho-functional character of their physical development and the ENT pathology.

The research was conducted among 656 conscripts of ages 15-18 in four administrative regions of Yerevan in 2006-2009. We studied the presence of ENT diseases and assessed their physical development. Based on the revealed diagnosis, the adolescents were divided into 4 groups, according to their fitness for military service. The control group consisted of 655 practically healthy boys aged 15-18.

As mentioned above, we were interested in finding connection between the level of physical development and the frequency of ENT morbidity or seriousness of the disease process.

We have done research which revealed only $67.07 \pm 1.83\%$ of the adolescents suffering from ENT diseases have normal rates of physical development, while $32.93 \pm 1.83\%$ have various diversions from physical development. In the control group the number of adolescents with normal physical development is greater – $80.76 \pm 2.37\%$ ($P < 0.001$), and diversions in physical development have been discovered with $19.24 \pm 2.37\%$ of cases ($P < 0.001$).

The analysis of the military service fitness rates showed that $76.37 \pm 2.02\%$ of the conscripts among boys with normal rates

of physical development were pronounced fit for military service, $7.27 \pm 1.24\%$ - fit for noncombatant service and $16.36 \pm 1.76\%$ - unfit for military service. While the number of conscripts pronounced fit for military service is decreasing ($64.35 \pm 3.26\%$, $P < 0.01$) among the adolescents with various diversions from physical development, the percentage of conscripts pronounced unfit for military service is increasing ($24.08 \pm 2.91\%$, $P < 0.05$).

The analysis of the structure of ENT disease, prevalent among conscripts pronounced unfit for active service, revealed that the most prevailed is the loss of hearing, ranking the first, followed by the cases with suppurative and/or polypous lesions of paranasal sinuses, which are in the second place respectively.

It is worth mentioning that the tendency for the suppurative lesions of ENT organs to grow among boys with various diversions from physical development is especially evident, as compared with the prevalence of the mentioned pathologies among adolescents with normal physical development.

Summing up the above-mentioned, we can make following conclusions.

1. Compared with the control group, the number of adolescents having physical development diversions is statistically higher among the conscripts suffering from ENT diseases.
2. The number of the unfit for military service is also statistically higher among the conscripts suffering from ENT diseases and having physical development diversions, than in the group of adolescents suffering from ENT diseases but having normal rates of physical development.
3. Statistically reliable differences were registered between the fit-for-military-service groups of adolescents with various diversions from physical development.
4. Study of the aetiology of revealed relations between ENT morbidity and physical development rates of an individual needs further additional researches.

ՀՀ ԵՎ ԼՂՀ ԲՈՒՀԵՐՈՒՄ ՍՈՎՈՐՈՂ ՈՒՍԱՆՈՂՆԵՐԻ ԱՌՈՂՋԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿԻ ԱՆԲԱՐԵՆՊԱՍՏ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՈՂ ՊԱՏՃԱՌԱՅԵՏԵՎԱՆՔԱՅԻՆ ԿԱՊԵՐԻ ՀԻԳԻԵՆԻԿ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ

Ավագյան Կ.Կ.

ԵՊԲՀ, դատական բժշկության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ ուսանող, առողջական վիճակ, պատճառահետևանքային կապեր

Թեմայի արդիականությունը

Վերջին տարիներին բարձրագույն դպրոցում, ինչպես նաև սոցիալ-տնտեսական դաշտում տեղի ունեցող փոփոխությունները չէին կարող չազդել սովորողի առողջական վիճակի վրա: Ուստի հասկանալի է դառնում ուսանողի մասնագիտական պատրաստման համար միջոցառումների հիգիենիկ գործոնի դերի կանոնակարգմանն ու բարելավմանն ուղղված միջոցառումների կազմակերպման անհրաժեշտությունը: Այս առումով ուսման ընթացքում ուսանողի առողջական վիճակի անբարենպաստ փոփոխությունները պայմանավորող գործոնների փոխհարաբերության բացահայտումը հնարավորություն կտա գիտականորեն հիմնավորել այն կանխարգելիչ ուղղությունները, որոնք կնպաստեն ուսանողի առողջական վիճակի պահպանմանն ու բարելավմանը, ինչպես նաև որոշել այն ինդիկատոր ցուցանիշները, որոնք ուսանողի առողջության սոցիալ-հիգիենիկ մոնիտորինգի համար կծառայեն որպես հիմք:

Այս ուղղությամբ արտասահմանյան գրականության ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ուսանողների առողջական վիճակի հետազոտմանը նվիրված աշխատանքները բազմաթիվ են [3, 5, 6, 9, 10, 11], սակայն բացակայում են ուսանողների առողջական վիճակի համալիր գնահատմանն ուղղված և այդ առողջական վիճակի վրա շրջակա միջավայրի տարբեր գործոնների ազդեցության պատճառահետևանքային կապերը բացահայտող աշխատանքները: Հայրենական մասնագիտական գրականության ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ մեր հանրապետության բուհերում սովորող ուսանող երիտասարդության առողջական վիճակի գնահատման վերաբերյալ աշխատանքները սակավ են [1, 2, 4, 7], իսկ պատճառահետևանքային կապերը ընդհանրապես հետազոտված չեն:

Կանխորոշել օրգանիզմի պատրաստվածության աստիճանը, մեղմել առողջական վիճակի կորուստներն ուսումնական ծանրաբեռնվածության հաղթահարման ճանապարհին անհնար է առանց բարձրացված հար-

ցերի մանրակրկիտ ուսումնասիրման, որը և պատճառ եղավ ներկա աշխատանքի կատարման համար: Հաշվի առնելով այս ամենը՝ կարելի է արձանագրել, որ այս խնդիրների լուծումը խիստ արդիական է և պահանջում է համալիր հետազոտում և գնահատում:

Նպատակը

Հետազոտության նպատակն էր ՀՀ և ԼՂՀ ուսանողների առողջական վիճակի անբարենպաստ փոփոխությունների և այն պայմանավորող պատճառահետևանքային կապերի ուսումնասիրությունը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունն անց է կացվել Երևանի, Իջևանի, Գյումրիի և Ստեփանակերտի պետական բուհերում սովորող ընդհանուր թվով 2537 ուսանողների շրջանում:

Պաթոլոգիական ախտահարվածության տարածվածության ուսումնասիրման նպատակով 1670 առաջին կուրսեցիների և 867 ավարտական կուրսերում սովորող ուսանողների շրջանում անցկացվել են բժշկական քննություններ: Չանգվածային բժշկական ուսումնասիրությունների շնորհիվ ուսանողների շրջանում ուսումնական տարիների ընթացքում հայտնաբերվել են ֆունկցիոնալ շեղումներն ու քրոնիկ հիվանդությունները և հաշվարկվել է պաթոլոգիական ախտահարվածությունը (ֆունկցիոնալ շեղումների և քրոնիկ հիվանդությունների տարածվածությունը 1000-ի հաշվարկով):

Առողջական վիճակի համալիր գնահատումը կատարվել է «Չանգվածային բժշկական քննությունների ժամանակ երեխաների և դեռահասների և երիտասարդության առողջական վիճակի համալիր գնահատման» մեթոդական հանձնարարականների միջոցով [8]: Ըստ այդ մեթոդի՝ ուսանողները բաժանվել են 3 առողջական խմբերի՝ առողջ ուսանողներ (I առողջական խումբ), ֆունկցիոնալ շեղումներով ուսանողներ (II առողջական խումբ) և հիվանդության կոմպենսացված և սուբկոմպենսացված փուլում գտնվող քրոնիկ հիվանդություններով տառապող ուսանողներ (III-IV առողջական խմբեր): Ուսանողների շրջանում ուսումնասիրվել է նաև առողջական խմբերի փոփոխության դինամիկան ուսումնառու-

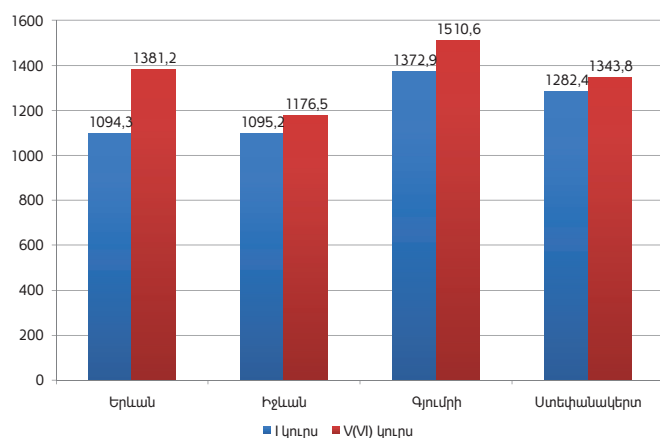
թյան ավարտին:

Ուսման հինգ-վեց տարիների ընթացքում ուսանողների առողջական վիճակի անբարենպաստ փոփոխությունները պայմանավորող հիմնական պատճառահետևանքային կապերի ուսումնասիրման նպատակով մեր կողմից հետազոտվող գործոնները խմբավորվեցին հետևյալ խմբերում՝ սոցիալ-տնտեսական գործոններ, վնասակար սովորույթներ, ֆիզիկական ակտիվություն, փաստացի սնունդ, ֆիզիկական զարգացման մակարդակ ու բժշկական սպասարկում: Կատարվեց կորելյացիոն վերլուծություն: Մուտքագրած տվյալների վերլուծությունը կատարվել է SPSS ծրագրի միջոցով:

Արդյունքները և քննարկումը

Ուսանողների առողջական վիճակի զանգվածային բժշկական հետազոտությունների տվյալների վերլուծության արդյունքում ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների շրջանում հաշվարկվեց պաթոլոգիական ախտահարվածությունը: Ուսումնասիրության արդյունքներից պարզ դարձավ, որ բոլոր հետազոտված տարածաշրջանների ուսանողների շրջանում նույն օրինաչափությունն է նկատվում. ֆունկցիոնալ շեղումների և քրոնիկ հիվանդությունների տարածվածության աճ է արձանագրվում ուսումնառության ավարտին (նկ. 1):

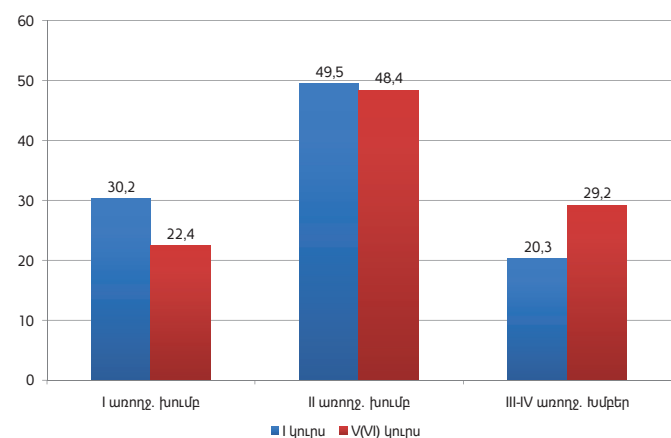
Հարկ է նշել, որ ֆունկցիոնալ շեղումների և քրոնիկ հիվանդությունների տարածվածությունը ուսումնառության 5-6 տարիների ընթացքում ավելանում է միջինում 1,2 անգամ: Այսպես. եթե Երևանի ուսանողների շրջանում կատարված հետազոտությունների արդյունքներում պաթոլոգիական ախտահարվածության ցուցանիշը 5-6 տարիների ընթացքում աճում է 1,3 անգամ, ապա մնացած տարածաշրջանների (Իջևան, Գյումրի և Ստեփանակերտ) ուսանողների շրջանում կատարված ուսումնասիրություններում այն ավելանում է 1,1 անգամ:



Նկար 1. Տարբեր տարածաշրջանների բուհերում սովորող ուսանողների շրջանում պաթոլոգիական ախտահարվածության ցուցանիշներն ուսուցման տարիների դինամիկայում (1000-ի հաշվարկով)

Ելնելով բժշկական քննությունների տվյալների վերլուծությունից՝ կատարվեց նաև ուսանողների առողջական վիճակի համալիր գնահատում:

Ուսանողների առողջական խմբերի վերլուծությունը ցույց տվեց (նկ. 2), որ ուսումնառության ընթացքում տեղի է ունենում ուսանողների առողջական վիճակի կորուստ, իսկ առողջական խմբերի փոփոխությունը հիմնականում պայմանավորված է I առողջական խմբի փոքրացմամբ և III-IV առողջական խմբերի մեծացմամբ: Այսպես. առաջին առողջական խումբը կազմող ուսանողների թիվը փոքրանում է 1,3 անգամ (30,2%-ից առաջին կուրսեցիների շրջանում նվազում է մինչև 22,4% ավարտական կուրսերում սովորող ուսանողների մոտ), մորֆո-ֆունկցիոնալ շեղումներ ունեցողների թիվը (II առողջական խումբ) նվազում է 1,1%-ով, սակայն փոխարենը 1,4 անգամ ավելանում է տարբեր փուլերում գտնվող քրոնիկ հիվանդություն և, հետևաբար, III-IV առողջական խմբեր ունեցողների թիվը (20,3%-ից առաջին կուրսեցիների շրջանում հասնում է 29,2%-ի՝ ավարտական կուրսերում սովորող ուսանողների մոտ):



Նկար 2. Ուսանողների առողջական խմբերը ուսուցման տարիների դինամիկայում (%)

Ամփոփելով՝ հարկ է նշել, որ ուսանողության 27,5%-ը կազմում է I առողջական խումբը, հետազոտվածների մոտ կեսը կազմում է II առողջական խումբը, իսկ մնացած 23,3%-ը քրոնիկ հիվանդություններով տառապող ուսանողներն են (III-IV առողջական խմբեր):

Մեզ հետաքրքրում էր, թե ուսումնառության ընթացքում առողջական վիճակի նման անբարենպաստ փոփոխությունները ո՞ր գործոնների ազդեցությամբ են պայմանավորված: Ուստի, օգտագործելով ուսանողների շրջանում առողջական վիճակի դինամիկ հետազոտության տվյալները, մենք կորելյացիոն վերլուծության օգնությամբ բացահայտեցինք առողջական վիճակի կորուստը պայմանավորող հիմնական գործոնները:

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ առողջական վիճակը հավաստի ուժեղ կապի մեջ է ֆիզիկական

զարգացման ($r=0,91$), սոցիալ-տնտեսական գործոնների ($r=0,89$), ֆիզիկական ակտիվության ($r=0,76$) և փաստացի սննդի ($r=0,71$) հետ: Բացի սրանից, կորելյացիոն կապ արձանագրվել է նաև առողջական վիճակի և բժշկական սպասարկման ($r=0,57$) ու վնասակար սովորույթների ($r=0,42$) միջև: Կորելյացիոն կապ է հայտնաբերվել նաև առողջական վիճակի և վերը նշված գործոնների ներխմբային վերլուծության ժամանակ:

Այսպիսով, ուսանողների առողջական վիճակի ու սումմասիրության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ուսումնառության ընթացքում ուսանողների շրջանում

արձանագրվում է առողջական վիճակի վատթարացում՝ աճում է պաթոլոգիական ախտահարվածության ցուցանիշը (միջինում 1,2 անգամ), ինչպես նաև տեղի է ունենում առողջական խմբերի վերաբաշխում՝ ի հաշիվ I առողջական խմբի փոքրացման և III-IV առողջական խմբերի մեծացման: Ուսանողների առողջական վիճակի անբարենպաստ փոփոխությունները պայմանավորող գործոնների պատճառահետևանքային կապերի վերլուծության հիման վրա առանձնացվեցին այն հիմնական գործոնները, որոնք ենթակա են շտկման և կանոնակարգման:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Վարդապարյան Վ.Մ. Ուսանողի կենսասոցիալական կարգավիճակի, անթրոպոմետրիկ և մորֆոֆունկցիոնալ ցուցանիշների համալիրի հետազոտություն / Սեդմագիր, բժշկ. գիտ. թեկն. – Եր., 2005. – 24 էջ:
2. Խաչիկյան Ն.Զ. Երևան բաղաթի բուհերում սովորող ուսանողների առողջական վիճակի հիգիենիկ գնահատականը / Սեդմագիր, բժշկ. գիտ. թեկն. – Եր., 2009. – 24 էջ:
3. Агаджанян Н.А., Северин А.Е., Ермакова Н.В., Радыш И.В., Ходорович А.М., Миннибаев Т.Ш., Кузнецова Л.Ю., Силаев А.А. Адаптация, интенсификация обучения и состояние здоровья студентов // Вестник Российского университета дружбы народов, Серия: Медицина Физиология, М., 2005, №2 (30), с. 6-15
4. Здоровье студентов и учебный процесс // Труды Ереванского медицинского института. Под редакцией и при участии профессора В.Г. Амагуни, Ереван, 1983, 136 с.
5. Латышевская Н.И., Клаучек С.В., Москаленко Н.П. Гендерные различия в состоянии здоровья и качестве жизни студентов // Гигиена и санитария, М., 2004, №1, с. 51-54
6. Лебедева Н.В., Антипина У.Д. Уровень заболеваемости студентов медицинского института в процессе адаптации к обучению в вузе // Материалы X международного симпозиума „Эколого-физиологические проблемы адаптации“, М., 2001, с. 300
7. Маркарян А.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика состояния здоровья студен-тов ЕГМУ // Автореферат дисс. канд. мед. наук, Ереван, 2007, 24 с.
8. Методические рекомендации по комплексной оценке состояния здоровья детей и подростков и молодежи при массовых врачебных осмотрах, М., 1980, 17 с.
9. Новак Е.С. Здоровье студенческой молодежи как социальная проблема // Вестник ВолГУ, 2001, Серия 7, Вып. 1, с. 125-133
10. Султанова О.А., Буланова Э.В., Кокурина Т.В., Базарова Н.П. Анализ состояния здоровья студентов младших и старших курсов ММА им. И.М. Сеченова // Сборник тезисов межд. научно-практич. конференции „Здоровье студентов“, М., 1999, с. 116
11. Юсупов Р.А., Акишин Б.А. Комплексная оценка состояния здоровья студентов // Материалы X международного симпозиума „Эколого-физиологические проблемы адаптации“, М., 2001, с. 626-627

РЕЗЮМЕ

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ, УЧАЩИХСЯ В ВУЗАХ РА И НКР

Авагян К.К.

ЕГМУ, кафедра судебной медицины

Ключевые слова: студент, состояние здоровья, причинно-следственные связи

В последние годы многочисленные данные литературы говорят о неблагоприятных сдвигах состояния здоровья студентов в динамике студенческих лет. Однако в литературе отсутствуют данные о причинно-следственных связях, обуславливающих эти нарушения.

Целью данного исследования являлось исследование изменений состояния здоровья студентов РА и НКР и причинно-следственных связей, обуславливающих эти изменения.

Исследование проводилось среди 2537 студентов, учащихся в государственных вузах Еревана, Иджевана, Гюмри и Арцаха. В результате массовых медицинских осмотров студентов были выявлены функциональные нарушения и

хронические заболевания и рассчитана патологическая пораженность. Основываясь на данных медицинских осмотров, была проведена комплексная оценка состояния здоровья, согласно которой студенты были распределены по трем основным группам здоровья: I-ая группа (здоровые студенты), II-ая группа (студенты с морфо-функциональными нарушениями) и III-IV-ая группа (хронические больные). Были исследованы изменения групп здоровья в динамике студенческих лет. Для выявления причинно-следственных связей, обуславливающих неблагоприятные сдвиги состояния здоровья студентов был сгруппирован ряд факторов (социально-экономические факторы, вредные привычки, физическая активность, фактическое питание, уровень физического развития, медицинское обслуживание) и проведен корреляционный анализ.

Анализ данных медицинских осмотров показал, что в дина-

մի քանակությամբ ուսանողների թվում աճում է լուրջ փոփոխությունների ինդեքսը (Երևանի ուսանողների մոտ – 1,3 անգամ, իսկ ուսանողների մնացած հետազոտված շրջանում – 1,1 անգամ)։ Գործընթացի արդյունքում ուսանողների առողջության վիճակի արդյունքները ցույց տվեցին, որ I-ին խումբը կազմում է 30,2% նորաստեղծների, II-ին խումբը – 49,5%, իսկ III-IV-ին խումբը – 20,3%։ Ենթադրվում է, որ ուսանողների ընթացքում տեղի է ունենում առողջության խմբերի վերաբաշխում։ Առողջ ուսանողների (I-ին խումբ) քանակությունը նվազում է 1,3 անգամ, ուսանողների ֆունկցիոնալ խանգարումներով (II-ին խումբ) քանակությունը նվազում է 1,1%, սակայն քանակությունը քրոնիկ հիվանդների (III-IV-ին խումբ) աճում է 1,4 անգամ։ Ինքնուրույն հետազոտությունների արդյունքները, որոնք ցույց տվեցին, որ ուսանողների առողջության վիճակի և որոշակի գործոնների միջև կա ընդհանուր կորելյացիոն կապ։ Ֆիզիկական զարգացումը, սոցիալ-

նո-տնտեսական գործոնները, ֆիզիկական ակտիվությունը և փաստացի սնունդը։ Կորելյացիոն կապը հայտնաբերվեց նաև առողջության վիճակի և բժշկական ծախսերի միջև և վնասակար սովորություններով։

Այսպիսով, ընդհանուր առմամբ վերը նշվածը, կարելի է եզրակացնել, որ ուսանողների առողջության վիճակի արդյունքները ընթացքում փոփոխվում են։ Ինդեքսը լուրջ փոփոխությունների աճում է և տեղի է ունենում առողջության խմբերի վերաբաշխում ուսանողների առողջության վիճակի հիմնականում ընդհանուր առողջության I-ին խմբի և III-IV-ին խմբերի աճի հետևանքով։ Կորելյացիոն կապի հայտնաբերումը առողջության վիճակի և որոշակի գործոնների միջև, որոնք օգտագործվում են անբարենպաստ փոփոխությունների առաջացման համար, ցույց տվեցին, որ կարևոր է ընդունել կորրեկցիոն միջոցառումներ։

SUMMARY

HYGIENIC EVALUATION OF CAUSE-EFFECT RELATIONSHIPS, CAUSING UNFAVORABLE CHANGES OF HEALTH STATUS OF STUDENTS STUDYING AT HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS OF RA AND NKR

Avagyan K.K.

YSMU, Department of Forensic Medicine

Keywords: student, health status, cause-effect relationship

In recent years, numerous literature data have shown unfavorable changes of health status during the years of studying. However, there are no published data on cause-effect relationships leading to these disorders.

The aim of the following research was investigation of the changes of health status of students of the RA and NKR and investigation of cause-effect relations, causing these changes.

The study was conducted among 2537 students studying at state higher educational establishments of Yerevan, Ijevan, Gyumri and Stepanakert. The index of pathological damage (sum of functional disorders and chronic diseases) was calculated based on the results of medical examinations. Complex evaluation of health status of students was done based on the results of medical examinations. According to it, the students by their health status were divided into three main groups: I group (healthy students), II group (students with morpho-functional disorders) and III-IV group (chronic sick students). Changes in health groups during the years of studying were investigated. To reveal cause-effect relationships, causing unfavorable changes of health status of students, a series of factors were distinguished and correlation analysis was done.

The analysis of the results of medical examinations showed that the index of pathological damage increases during the years

of studying (among students in Yerevan it increases 1.3 times, and among the rest of the students in the investigated districts - 1.1 times). Complex assessment of health status of students showed that 30.2% of freshmen comprise the I-st health group, 49.5% - II-nd group, and 20.3% - III-IV group. There is a redistribution of health groups of students at the end of education at the University: the number of healthy students (I-st group) decreases 1.3 times, the number of students with morpho-functional disorders (II-nd group) decreases by 1.1%, and the number of chronic sick students (III- IV-th group) increases 1.4 times. Investigation of the cause-effect relationships leading to unfavorable changes of health status of students, revealed a strong correlation between health status and some factors: physical development, socio-economic factors, physical activity, factual nutrition. Also, correlation was detected between the health status and medical care, and bad habits.

Thus, summarizing the above, we can conclude that deterioration in health status of students was registered during the years of studying: the index of pathological damage increases and there is a redistribution of health groups of students mainly due to the reduction of the I-st group in the number of students and increase of III-IV-th group. Revealing a correlation between health status and a number of factors that lead to unfavorable changes of health status of students speaks about the necessity of taking corrective measures.

ՀՀ ԵՎ ԼՂՀ ԲՈՒՀԵՐՈՒՄ ՍՈՎՈՐՈՂ ՈՒՍԱՆՈՂՆԵՐԻ ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՆԵՐԴԱՇՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՀԻՓԻԵՆԻԿ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ

Ավագյան Կ.Կ.

ԵՊԲՀ, դատական բժշկության ամբիոն

Բանալի բառեր՝ ուսանող, ֆիզիկական զարգացում, մարմնի զանգվածի ինդեքս

Թեմայի արդիականությունը

Հայտնի է, որ ֆիզիկական զարգացումն անհատի առողջական վիճակը բնութագրող չորս կարևոր ցուցանիշներից մեկն է: Հանրահայտ է, որ ֆիզիկական զարգացման յուրաքանչյուր ցուցանիշի արտահայտվածությունը կախված է ոչ միայն ժառանգական ինֆորմացիայից, այլ նաև մի շարք արտաքին գործոններից: Այն մշտապես ենթարկվում է ինչպես շրջակա միջավայրի [3, 12], այնպես էլ սոցիալ-տնտեսական (կենցաղի, մեդիկ, աշխատանքի և ուսման պայմաններ) գործոնների ազդեցությանը, որոնք կարող են ուժեղացնել կամ թուլացնել բժշկա-կենսաբանական տարբեր բնույթի գործոնների ազդեցությունը [1, 8, 9, 10, 18]: Գրականության տվյալները ցույց են տալիս, որ աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացմամբ ուսանողների թիվն ավելի բարձր է անբավարար բնակարանային պայմաններ, ցածր նյութական ապահովվածություն ունեցող ընտանիքներ ունեցող ուսանողների շրջանում, ինչպես նաև առողջ ապրելակերպի սկզբունքների խախտման (ուսման և հանգստի ռեժիմների բացակայություն, քնի խանգարումներ, անկանոն սննդակարգ, վնասակար սովորությունների տարածվածության աճ և այլն) դեպքում [7, 11, 14, 19]: Բազմաթիվ հետազոտություններում խոսվում է այն մասին, որ ինչպես դպրոցականների, այնպես էլ ուսանողների շրջանում բավական բարձր է աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացում ունեցողների թիվը [4, 15]: Խիստ անհանգստացնող է այն փաստը, որ ըստ բազմաթիվ աշխատանքների տվյալների աճող սերնդի ֆիզիկական զարգացման մակարդակի անբարենպաստ տեղեկաց է նկատվում [2, 5, 6, 13], որը հիմնականում արտահայտվում է մարմնի զանգվածի դեֆիցիտով կամ ավելցուկով: Ուստի աճող սերնդի (որի մի օրինակ են ուսանողները) ֆիզիկական զարգացման մակարդակը պետք է մշտապես գտնվի հետազոտողների ուշադրության կենտրոնում:

Նպատակը

Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել և գնահատել ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների ֆիզիկական զարգացման ներդաշնակությունը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունն անցկացվել է Երևանի, Իջևանի, Գյումրիի և Ստեփանակերտի պետական բուհերում սովորող 3302 ուսանողների շրջանում: Ուսանողի ֆիզիկական զարգացումն ուսումնասիրվել է անթրոպոմետրիայի միասնական մեթոդիկայով [16]: Ֆիզիկական զարգացումը գնահատվել ըստ Է.Մ. Սեչենովի անվան Մոսկվայի բժշկական ակադեմիայի երեխաների և դեռահասների հիգիենայի ամբիոնի կողմից մշակված մեթոդի [17], համաձայն որի ռեգրեսիայի սանդղակների օգնությամբ որոշվել է մարմնի զանգվածի համապատասխանությունը մարմնի հասակին: Օրգանիզմի ֆիզիկական զարգացումը գնահատվել է ներդաշնակ, եթե մարմնի զանգվածի ցուցանիշները համապատասխանել են մարմնի հասակի ցուցանիշին կամ տատանվել են $M \pm 1\sigma_R$ -ի սահմաններում: Օրգանիզմի ֆիզիկական զարգացումը գնահատվել է աններդաշնակ, եթե գրանցվել է մարմնի զանգվածի պակաս ($M - 1,1\sigma_R$ -ից մինչև $M - 2\sigma_R$) կամ ավելցուկ ($M + 1,1\sigma_R$ -ից մինչև $M + 2\sigma_R$), իսկ խիստ աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացում գնահատվել է այն դեպքում, երբ մարմնի զանգվածի պակասը կամ ավելցուկը գտնվել են $M - 2,1\sigma_R$ -ից ցածր և $M + 2,1\sigma_R$ -ից բարձր սահմաններում:

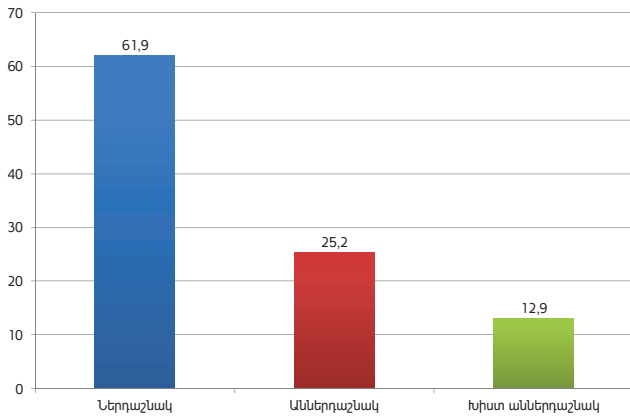
Մարմնի զանգվածի շեղումների ուսումնասիրության նպատակով հաշվարկվել է Կետլեի ինդեքսը կամ մարմնի զանգվածի ինդեքսը ($U2h$):

$$U2h = \frac{U2 (կգ)}{U3 (մ^2)}$$

Եթե մարմնի զանգվածի ինդեքսը գտնվում է 18,5 կգ/մ²-ից 24,9 կգ/մ²-ի սահմաններում, ապա այն համարվում է նորմալ, 18,4 կգ/մ²-ից ցածր՝ գնահատվում է որպես մարմնի զանգվածի դեֆիցիտ, 25,0 կգ/մ²-ից մինչև 29,9 կգ/մ²-ը՝ մարմնի զանգվածի ավելցուկ, իսկ 30,0 կգ/մ²-ից բարձր՝ ճարպակալում:

Արդյունքները և քննարկումը

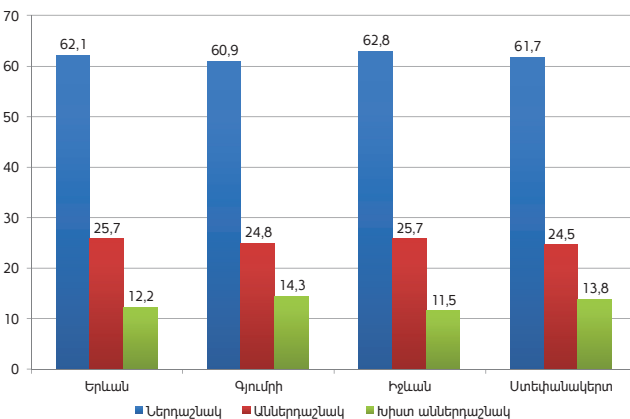
Ելնելով հետազոտության խնդրից՝ մեր կողմից կատարվեց ուսանողների ֆիզիկական զարգացման ներդաշնակության ուսումնասիրություն, համաձայն որի ուսանողները բաշխվեցին ըստ 3 խմբերի՝ ներդաշնակ ֆիզիկական զարգացմամբ, աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացմամբ և խիստ աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացմամբ ուսանողներ:



Նկար 1 ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող տղա-ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերն ըստ մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի ներդաշնակության (%)

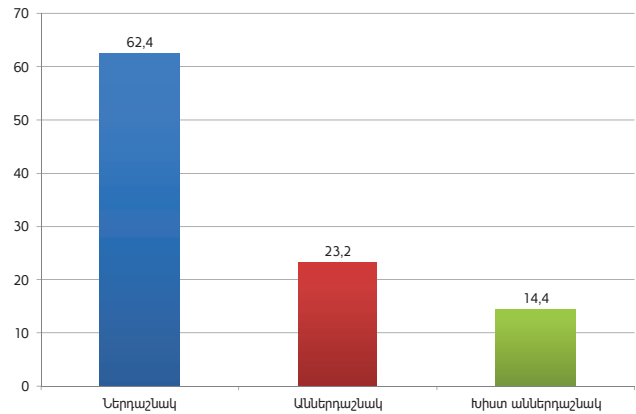
Ինչպես երևում է նկ. 1-ից, ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող տղաների 61,9±1,7%-ը ունի ներդաշնակ, 25,2±0,8%-ը՝ աններդաշնակ և 12,9±0,5%-ը՝ խիստ աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացում:

Տարբեր տարածաշրջանների բուհերում սովորող տղա-ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերի համեմատական վերլուծությունը ցույց տվեց (նկ. 2), որ Գյումրիի ուսանողների շրջանում, փոքր-ինչ ցածր է ներդաշնակ (60,9%) ֆիզիկական զարգացմամբ տղաների թիվը, իսկ մնացած տարածաշրջաններում նման ուսանողների թիվը գտնվում է 61,7%-ից 62,8%-ի սահմաններում: Աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացում ունեն երևանի և Իջևանի ուսանողների 25,7%-ը և Գյումրիի ու Ստեփանակերտի համապատասխանաբար 24,8%-ը և 24,5%-ը: Խիստ աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացմամբ տղաների թիվն ամենաբարձրն է գյումրեցիների շրջանում (14,3%), որոնց հաջորդում են ղարաբաղցիները (13,8%), ապա՝ երևանցիները (12,2%) և Իջևանցիները (11,5%):



Նկար 2 Երևանի, Գյումրիի, Իջևանի և Ստեփանակերտի բուհերում սովորող տղա-ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերն ըստ մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի ներդաշնակության (%)

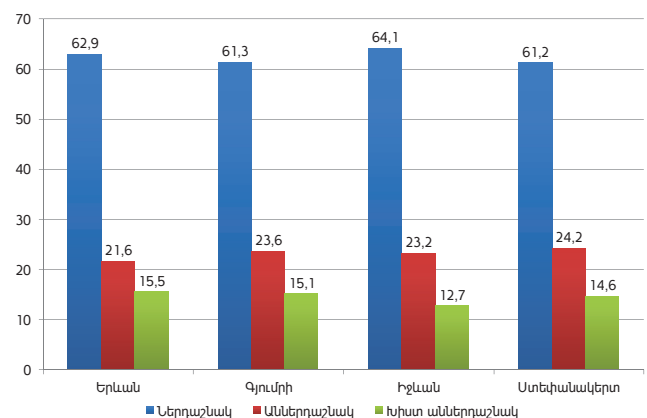
Ուսման ընթացքում այլ կերպ են փոփոխվում ֆիզիկական զարգացման տեմպերն աղջիկների մոտ (նկ. 3):



Նկար 3 ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող աղջիկ-ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերն ըստ մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի ներդաշնակության (%)

ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող աղջիկների 62,4±1,8%-ը, 23,2±0,8%-ը և 14,4±0,5%-ը ունեն համապատասխանաբար ներդաշնակ, աններդաշնակ և խիստ աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացում:

Տարբեր տարածաշրջանների բուհերում սովորող աղջիկ-ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերի համեմատական վերլուծությունը պարզեց (նկ. 4), որ փոքր-ինչ ցածր է ներդաշնակ ֆիզիկական զարգացմամբ ուսանողուհիների թիվը Ստեփանակերտում (61,2%) և Գյումրիում (61,3%), Երևանում նման ֆիզիկական զարգացմամբ ուսանողուհիների թիվը կազմում է 62,9%, իսկ առավել բարձր ցուցանիշով աչքի են ընկնում Իջևանի ուսանողուհիները (64,1%):



Նկար 4 Երևանի, Գյումրիի, Իջևանի և Ստեփանակերտի բուհերում սովորող աղջիկ-ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերն ըստ մորֆոֆունկցիոնալ կարգավիճակի ներդաշնակության (%)

Աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացում ունեն Ստեփանակերտի ուսանողուհիների 24,2%-ը, Գյումրիի և Իջևանի համապատասխանաբար 23,6%-ը և 23,2%

Աղյուսակ 1

ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների շրջանում ՄՁԻ տվյալների բաշխումը

Սեռը	ՄՁԻ միջին տվյալները (կգ/մ²)	ՄՁԻ (%)			
		<18,5	18,5-24,9	25,0-29,9	30,0 և ավելի
Տղաներ	22,4±0,4	13,2	69,3	14,8	2,7
Աղջիկներ	21,1±0,4*	18,8	69,4	9,1	2,7

Ծանոթություն. * Սեռերի միջև տարբերությունը հավաստի է ($P<0,05$)

Աղյուսակ 2

Երևանի, Գյումրիի, Իջևանի և Ստեփանակերտի բուհերում սովորող ուսանողների շրջանում ՄՁԻ միջին տվյալները (կգ/մ²)

Սեռը	ՄՁԻ (%)			
	Երևան	Գյումրի	Իջևան	Ստեփանակերտ
Տղաներ	22,6±0,5	21,9±0,4	22,8±0,5	22,3±0,4
Աղջիկներ	20,9±0,4*	20,8±0,3*	21,6±0,3*	21,2±0,3*

Ծանոթություն. * Սեռերի միջև տարբերությունը հավաստի է ($P<0,05$)

Աղյուսակ 3

Մարմնի նորմալ զանգվածի և մարմնի զանգվածի շեղումների բաշխումը
Երևանի, Գյումրիի, Իջևանի և Ստեփանակերտի բուհերում սովորող տղա-ուսանողների շրջանում (%)

ՄՁԻ (կգ/մ²)	Քաղաքը			
	Երևան	Գյումրի	Իջևան	Ստեփանակերտ
<18,5	11,4	16,1	10,7	14,7
18,5-24,9	69,3	68,7	70,2	68,9
25,0-29,9	15,9	14,1	14,2	14,9
30,0 և ավելի	3,4	1,1	4,9	1,5

-ը ու Երևանի ուսանողուհիների 21,6%-ը: Խիստ աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացմամբ առավել բարձր ցուցանիշներով աչքի ընկնում Երևանի և Գյումրիի ուսանողուհիները՝ կազմելով համապատասխանաբար 15,5% և 15,1%, Արցախի ուսանողուհիների շրջանում նման ուսանողուհիների թիվը կազմել է 14,6%, իսկ ամենացածր ցուցանիշն արձանագրվել է Իջևանի աղջիկների շրջանում (12,7%):

Գրականության տվյալները փաստում են, որ ֆիզիկական զարգացման շեղումները կարևոր դեր ունեն մի շարք ոչ ինֆեկցիոն հիվանդությունների էթիոպաթոգենեզում: Հայտնի է, որ մարմնի զանգվածի ավելցուկն ու ճարպակալումը ռիսկի գործոն են սիրտ-անոթային և ուղեղային հիվանդությունների, շաքարային դիաբետի, օստեոթոնոդոզի և այլ հիվանդությունների համար: Առողջության վրա բացասական ազդեցություն է թողնում նաև մարմնի զանգվածի դեֆիցիտը: Ուստի մեր կողմից կատարվեց նաև մարմնի զանգվածի շեղումների ուսումնասիրություն՝ Կետլեի ինդեքսի (ՄՁԻ) օգնությամբ:

Ուսանողների շրջանում ՄՁԻ-ի տվյալների վերլուծությունը ցույց տվեց (աղ. 1), որ ինչպես տղաների, այնպես էլ աղջիկների շրջանում ՄՁԻ-ի միջին տվյալները գտնվում են նորմայի սահմաններում՝ կազմելով տղաների և աղջիկների շրջանում համապատասխանաբար

22,4±0,4կգ/մ² և 21,1±0,4 կգ/մ²:

Հարկ է նշել, որ բոլոր հետազոտված բուհերի ուսանողների շրջանում (աղ. 2) ՄՁԻ-ի միջին տվյալները գտնվում են նորմայի սահմաններում (տղաների դեպքում՝ 21,9±0,4կգ/մ²-ից մինչև 22,8±0,5կգ/մ², իսկ աղջիկների դեպքում՝ 20,8±0,3կգ/մ²-ից մինչև 21,6±0,3կգ/մ²):

Կետլեի ինդեքսի հետագա մանրակրկիտ ուսումնասիրությունից պարզ դարձավ, որ մարմնի զանգվածի նորմալ ցուցանիշներ գրանցվել են տղա-ուսանողների 68,7%-70,2%-ի շրջանում (աղ. 3), մինչդեռ մնացած ուսանողների դեպքում արձանագրվել են մարմնի զանգվածի ինդեքսի շեղումներ՝ և՛ մարմնի զանգվածի դեֆիցիտ, և՛ մարմնի զանգվածի ավելցուկ ու ճարպակալում: Այսպես. մարմնի զանգվածի դեֆիցիտ հայտնաբերվել է տղաների 10,7%-16,1%-ի շրջանում, իսկ մարմնի զանգվածի ավելցուկ ու ճարպակալում արձանագրվել է տղաների համապատասխանաբար 14,1%-15,9%-ի ու 1,1%-4,9%-ի մոտ:

Մարմնի նորմալ զանգվածի և մարմնի զանգվածի շեղումների բաշխվածության ուսումնասիրությունն ուսանողուհիների շրջանում ցույց տվեց (աղ. 4), որ աղջիկների 68,7%-70,4%-ի շրջանում ՄՁԻ-ի տվյալները գտնվում են նորմայի սահմաններում, սակայն 13,5%-22,9%-ի շրջանում հայտնաբերվել է մարմնի զանգվածի դեֆիցիտ, իսկ 7,3%-11,6%-ի և 1,1%-4,5%-ի դեպքում էլ՝

Աղյուսակ 4

Մարմնի նորմալ զանգվածի և մարմնի զանգվածի շեղումների բաշխումը
երևանի, Գյումրիի, Իջևանի և Ստեփանակերտի բուհերում սովորող աղջիկ-ուսանողների շրջանում (%)

ՄՁԻ (կգ/մ²)	Քաղաքը			
	Երևան	Գյումրի	Իջևան	Ստեփանակերտ
<18,5	19,1	22,9	13,5	19,7
18,5-24,9	68,7	68,7	70,4	69,9
25,0-29,9	9,8	7,3	11,6	7,5
30,0 և ավելի	2,4	1,1	4,5	2,9

մարմնի զանգվածի ավելցուկ և ճարպակալում:

Այսպիսով, վերը շարադրածից երևում է, որ ինչպես տղաների, այնպես էլ աղջիկների մոտ 2/3-ը ունի ներդաշնակ, իսկ մնացածը՝ աններդաշնակ և խիստ աններդաշնակ ֆիզիկական զարգացում: ՄՁԻ ուսումնասիրու-

թյան արդյունքները ցույց տվեցին, որ ուսանողների մոտ 70%-ի ՄՁԻ-ն գտնվում է նորմայի սահմաններում, սակայն 1/3-ի մոտ հայտնաբերվել են մարմնի զանգվածի շեղումներ՝ ինչպես մարմնի զանգվածի դեֆիցիտ, այնպես էլ մարմնի զանգվածի ավելցուկ ու ճարպակալում:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Аг-оол Е.М. Влияние социально-гигиенических, экологических факторов на состояние здоровья и физическое развитие школьников республики Тыва // Гигиена и санитария, М., 2007, №1, с. 64-67

2. Аг-оол Е.М. Сравнительная характеристика особенностей физического развития подростков Тувы и других этнических групп // Гигиена и санитария, М., 2007, №2, с. 47-50

3. Баранов А.А. Окружающая среда и здоровье // Педиатрия, 1994, №5, с. 5-6

4. Беликова Е.А. Зависимость влияния учебных нагрузок на здоровье студентов от уровня физического развития // Материалы III международной научно-практической конференции “Здоровье и образование в XXI веке”, 2002, с. 102

5. Гигуз Т.Л., Поляков А.Я., Богачанов Н.Д. Динамика физического развития учащихся школ города Новосибирска // Гигиена и санитария, М., 2003, №3, с. 50-52

6. Горькавая А.Ю., Тригорлый С.Н., Кириллов О.И. Показатели физического развития и адаптации сердечно-сосудистой системы студентов медицинского университета во Владивостоке // Гигиена и санитария, М., 2009, №1, с. 58-60

7. Гринина О.В., Русанова Е.И. Исследования динамики состояния здоровья студенческой семьи // Вестник Росс. АМН, 2001, №3, с. 12-18

8. Давыденко Л.А. Физическое развитие и здоровый образ жизни подросткового населения // Материалы IX съезда педиатров России, М., 2001, с. 173-174

9. Здоровье молодежи – забота общества // Доклад исследовательской группы ВОЗ по проблемам молодежи в свете. Стратегии достижения здоровья для всех к 2000 г., Женева, 1980, с. 127

10. Киения А.И., Заика Э.М., Мельник В.А. Влияние социально-гигиенических факторов на показатели физического развития детей и подростков // Гигиена и санитария, М., 2001, №2, с. 61-62

11. Кузьмин К.П. Здоровье и формирование здорового образа жизни учащейся молодежи, Иркутск, 1991, с. 50-51

12. Кутепов Е.Н. Проблемы диагностики донозологических и преморбитных состояний в связи с воздействием факторов окружающей среды // Гиг. и сан., М., 1993, №1, с. 6-9

13. Лукманова Н.Б. Оценка показателей физического развития учащихся выпускных классов общеобразовательной школы // Материалы Сателлитного симпозиума XX Съезда физиологов России “Экология и здоровье”, М., 2007, с. 100-101

14. Максимова Т.М. Состояние здоровья и ценностные ориентации современной молодежи // Здравоохранение Российской Федерации, 2002, №2, с. 40-43

15. Проскурнякова Л.А. Некоторые аспекты состояния здоровья студентов высших учебных заведений крупного промышленного центра // Здравоохранение Российской Федерации, 2006, №5, с. 41-44

16. Ставицкая А.Б., Арон Д.И. Методика исследования физического развития детей и подростков, М., 1959, 75 с.

17. Стромская Е.П., Властовский В.Г., Кардашенко В.Н. Оценка физического развития по комплексной схеме // Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге, М., 1999, с. 75-82

18. Хисамов Э.Н., Мусалимова Р.С. Некоторые аспекты образа жизни и состояния здоровья студентов // Гигиена и санитария, М., 2004, №4, с. 53-55

19. Щедрина А.П. Морфофункциональные показатели студентов в связи с различными видами учебной деятельности и влияние физического воспитания // Автореферат дисс.... докт. мед. наук, М., 1989, 41с.

РЕЗЮМЕ

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГАРМОНИЧНОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ СТУДЕНТОВ, УЧАЩИХСЯ В ВУЗАХ РА И НКР

Авагян К.К.

ЕГМУ, кафедра судебной медицины

Ключевые слова: студент, физическое развитие, индекс массы тела

Физическое развитие является одним из важных факторов, характеризующих состояние здоровья. Любые сдвиги физического развития, как правило, сочетаются с различными нарушениями состояния здоровья. Как известно, в этиопатогенезе различных неинфекционных заболеваний важную роль играют отклонения физического развития (дефицит массы тела, избыток массы тела, ожирение) - и чем выраженнее отклонения физического развития, тем выше вероятность развития различных заболеваний. В последнее время в литературе все больше говорится о неблагоприятных сдвигах физического развития.

Целью данного исследования являлось изучение и оценка гармоничности физического развития студентов, учащихся в вузах РА и НКР.

Исследование проводилось среди 3302 студентов, учащихся в вузах Еревана, Иджевана, Гюмри и Степанакерта. С помощью шкал регрессии было определено соответствие массы тела студентов росту. Физическое развитие студентов оценивалось как гармоничное, если показатели массы тела соответствовали показателям роста или находились в пределах $M \pm 1\sigma_R$. Физическое развитие оценивалось как дисгармоничное, если были зарегистрированы дефицит (от $M - 1,1\sigma_R$ до $M - 2\sigma_R$) или избыток (от $M + 1,1\sigma_R$ до $M + 2\sigma_R$) массы тела, а резко дисгармоничное физическое развитие оценивалось в том случае, когда дефицит массы тела или избыток массы тела находились в пределах ниже $M - 2,1\sigma_R$ или выше $M + 2,1\sigma_R$.

В целях исследования отклонений массы тела был также исследован индекс массы тела (ИМТ).

Анализ данных физического развития студентов показал, что 61,9% исследованных юношей имеют гармоничное, 25,2% - дисгармоничное и 12,9% - резко дисгармоничное физическое развитие. Результаты анализа данных физического развития студенток выявил, что гармоничное физическое развитие имеют 62,4% девушек, а 23,2% и 14,4% - соответственно - дисгармоничное и резко дисгармоничное физическое развитие.

На основе анализа данных отношения массы тела к площади тела было установлено, что среднестатистические величины ИМТ как среди юношей ($22,4 \text{ кг/м}^2$), так и среди девушек ($21,1 \text{ кг/м}^2$) находились в пределах нормы. Однако дальнейший детальный анализ данных распределения ИМТ показал, что около 70% студентов имеют нормальные значения ИМТ, в то время как среди остальных были выявлены отклонения - как дефицит массы тела, так и избыток массы тела и ожирение.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о том, что 2/3 студентов имеет гармоничное физическое развитие, а остальные - дисгармоничное и резко дисгармоничное физическое развитие. Исследование данных ИМТ показало, что величина ИМТ приблизительно 70% студентов находится в пределах нормы, однако у остальных зарегистрированы отклонения: дефицит массы тела, избыток массы тела и ожирение.

SUMMARY

HYGIENIC EVALUATION OF HARMONICITY OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF STUDENTS STUDYING AT HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS OF RA AND NKR

Avagyan K.K.

YSMU, Department of Forensic Medicine

Keywords: student, physical development, body mass index

Physical development is an important factor characterizing health status. Any changes of physical development, as a rule, are combined with different health disorders. It is known that deviations in physical development (deficiency body weight, overweight, obesity) are important in the etiopathogenesis of different non-infectious diseases, and the more expressed are the deviations in physical development, the higher is the probability of development of different diseases. In these latter days the literature increasingly refers to adverse disorders in physical development.

The aim of this study was to evaluate and estimate harmonicity of physical development of students studying at higher educational establishments of RA and NKR.

The study was conducted among 3302 students studying at higher educational establishments of Yerevan, Ijevan, Gyumri and Stepanakert. Appropriation of body mass to body height of students was defined by the use of regression scales. Physical development of students rated as harmonious if body mass indices were appropriate to height indices or were in the range of $M \pm 1\sigma_R$. Physical development was estimated as disharmonious when the deficiency (from $M - 1.1\sigma_R$ to $M - 2\sigma_R$) or excess (from $M + 1.1\sigma_R$ to $M + 2\sigma_R$) of body weight was recorded. Physical development was estimated as strongly disharmonious when the deficiency or excess of body weight ranged either below the $M -$

$2.1\sigma_R$ or above $M + 2.1\sigma_R$. In order to investigate disorders of body weight, body mass index (BMI) was also examined.

Data analysis of the physical development of students showed that 61.9% of examined boys have a harmonious physical development, 25.2% - disharmonious and 12.9% - strongly disharmonious. The results of the analysis of the physical development of girls revealed that 62.4% of girls have a harmonious physical development, and 23.2% and 14.4% - appropriately disharmonious and sharply disharmonious physical development respectively.

Based on the analysis of the data on body weight ratio to body surface, it was found out that the average values of BMI among both boys (22.4 kg/m^2) and girls (21.1 kg/m^2) were within normal limits. However, further detailed analysis of the data on distribution of BMI showed that about 70% of students have normal BMI values, while the rest of students had deviations, such as: deficiency of body weight, excess of body weight or obesity.

Thus, 2/3 of students have a harmonious physical development, but the rest - disharmonious and strongly disharmonious physical development. The study of the data on BMI showed that BMI value of approximately 70% students is within normal limits, however, the rest of students have disorders: underweight, overweight and obesity.

ՀԱՐԱՏԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ԱՅՂ ՈԼՈՐՏԻ ՀԵՏԱԳԱ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ՈՒՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆՈՒՄ

Կարապետյան Յ.Բ.

ԵՊԲՀ, հետքուհական և շարունակական կրթության ֆակուլտետ

Բանալի բառեր՝ Բոլոնիայի գործընթաց, Եվրոպական բարձրագույն կրթության տարածք, հարատև կրթություն, շարունակական բժշկական կրթություն, կատարելագործման դասընթացներ, կրեդիտների կուտակային համակարգ, մասնագիտական բժշկական ստոցիացիաներ:

1999թ. Բոլոնիայում ընդունված հռչակագրի և դրանից բխող շարունակական գործընթացի նպատակը եվրոպական բարձրագույն կրթական տարածքի ստեղծումն է: Բոլոնիայի գործընթացի հետագա ընթացքը և նոր զարգացումներն ուղղորդվել են անդամ երկրների նախարարական գագաթաժողովների միջոցով, որոնց ժամանակ ձևակերպված Բոլոնիայի գործողությունների 10 ուղղությունների թվում կարևոր տեղ է հատկացվել նաև հարատև կրթությանը:

Հարատև կրթության գաղափարն ունի շատ վաղ քաղաքակրթային ակունքներ և սկիզբ է առնում արդեն 2300 տարվա պատմություն ունեցող պլատոնյան կրթական գաղափարախոսությունից, որտեղ **«սովորել, թե ինչպես սովորել ողջ կյանքում»** բանաձևը կարևոր տեղ էր զբաղեցնում [4]:

Այսօր հարատև կրթությունը եվրոպական բարձրագույն կրթության տարածքի կարևորագույն տարրերից մեկն է, որը փաստորեն ներգործություն ունի եվրոպական բարձրագույն կրթության բոլոր ասպեկտների վրա՝ շարժունություն, որակավորումների ճանաչում, հեռավար ուսուցում և այլն: Հաշվի առնելով հարցի կարևորությունը՝ եվրոպական երկրների կրթության նախարարները 2001 թվականին, Պրահայի կոմյունիկեում, հարատև կրթությունը դարձրին Բոլոնիայի գործընթացի գործողությունների յոթերորդ ուղղությունը [5]:

Հարատև կրթությունը եվրոպական բարձրագույն կրթության տարածքի էական տարրն է: Ապագա եվրոպայում, որը կառուցվում է որպես գիտելիքների վրա հիմնված հասարակություն և տնտեսություն, հարատև կրթության ռազմավարությունն անհրաժեշտ է՝ դիմակայելու մրցունակության և նոր տեխնոլոգիաների օգտագործման, սոցիալական ուղղվածության զարգացման, հավասար հնարավորությունների և կյանքի որակի բարելավման մարտահրավերներին [3]:

Եվրոպայի բարձրագույն կրթության համար պա-

տասխանատու նախարարները հարատև կրթության վերաբերյալ Բեռլինում, 2003թ. սեպտեմբերի 19-ին, ընդունեցին համատեղ հռչակագիր, ուր նրանք կարևորում են բարձրագույն կրթության օժանդակությունը՝ հարատև կրթություն իրականացնելու գործում: Նրանք քայլեր են ձեռնարկում հարատև կրթության միասնական քաղաքականություն վարելու ուղղությամբ և խրախուսում են բարձրագույն կրթական հաստատություններին ու բոլոր առնչվող կազմակերպություններին՝ մեծացնելու հարատև կրթության հնարավորությունները բարձրագույն կրթության համակարգում՝ ներառելով նախորդ կրթության ճանաչումը: Նախարարները շեշտում են, որ նման գործողությունները պետք է բարձրագույն կրթական գործընթացի անբաժան մասը կազմեն և հնարավորություն տան բոլոր քաղաքացիներին՝ ստանալու հարատև կրթություն իրենց ձգտումներին և հնարավորություններին համապատասխան [1]:

Այսօրվա իր դրսևորումներով հարատև կրթությունն [6] ունի երեք տարածված ճյուղավորում կամ տարատեսակ. **շարունակական կրթություն, մեծահասակների կրթություն, շարունակական մասնագիտական զարգացում**, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի իր ինքնուրույն նախապատմությունը և ծրագրային ու կազմակերպական առանձնահատկությունները:

Համաձայն 2007թ. Լոնդոնի կոմյունիկեի՝ եվրոպական երկրների մեծ մասում գոյություն ունեն շարունակական կրթության այլընտրանքային ուսուցման որոշ տարրեր, բայց այլընտրանքային ուսուցման հնարավորությունների ավելի համակարգված զարգացումը կօժանդակի շարունակական կրթությանը, որը դեռևս գտնվում է իր նախնական փուլում [2]:

Ելնելով Լոնդոնյան կոմյունիկեի առաջադրած խնդիրներից՝ Բոլոնիայի 2007-2009թթ. աշխատանքային ծրագրում նախատեսվել են մի շարք միջոցառումներ (եվրոպական և տարածաշրջանային խորհրդակցություններ, սեմինարներ, վերլուծական գեկույցներ), որոնք վերաբերում են հարատև կրթության զարգացման հետևյալ 3 ասպեկտներին՝

- ◆ նախորդած ուսուցման արդյունքների ճանաչում,
- ◆ ճկուն կրթական «հետագծերի» և որակավոր-

րումների ազգային հենքերի զարգացում, որոնք կտարածվեն նաև հարատև կրթության ծրագրերի վրա,

- ◆ հարատև կրթությունը և նրա կապը բարձրագույն կրթության սոցիալական ուղղվածության հետ:

Այս ուղղությամբ նույնպես ստեղծվել է համակարգող խումբ, որը պետք է ապահովի հարատև կրթության ասպարեզում Բոլոնիայի գործընթացին առնչվող միջոցառումների համակարգումը և համապատասխան երաշխավորությունների մշակումը:

Հարատև կրթության զարգացմանը էական աջակցություն են ցուցաբերում նաև Եվրախորհրդարանը և Եվրամիության խորհուրդը, որոնց նախաձեռնությամբ ստեղծվել է հարատև կրթության եվրոպական տարածքի ձևավորմանն ուղղված գործողությունների համալիր ծրագիր [8] մինչև 2013թ. ընկած ժամանակահատվածի համար: Եվ վերջապես, 2007թ. հոկտեմբերին Եվրախորհրդարանը երաշխավորություն ընդունեց՝ հարատև կրթության որակավորումների եվրոպական հենքի վերաբերյալ, որը ներառում է ինչպես ընդհանուր, արհեստագործական և մեծահասակների կրթությունն ու վարժանքային ծրագրերը, այնպես էլ բարձրագույն կրթությունն իր բոլոր բաղկացուցիչ որակավորումներով: Այն ներմուծում է կրթության 8 բազային մակարդակներ՝ իրենց բնութագրական ելքային կրթական արդյունքներով և կոչված է փոխկապակցելու ու ներդաշնակեցնելու եվրոպական տարբեր երկրների որակավորումների համակարգերը: Երաշխավորությունը [7] վավերացվեց Եվրախորհրդարանի և Եվրախորհրդի համատեղ որոշմամբ 2008թ. հունվարին:

Որպես Բոլոնիայի գործընթացին ինտեգրված կառույցի, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում ևս իրականացվում է հարատև կրթություն և այն կազմակերպվում է շարունակական բժշկական կրթության տարբերակով:

Հիմք ընդունելով ՀՀ կառավարության «Հայաստանի Հանրապետության բժիշկների և պրոֆիզդրների հետդիպլոմային մասնագիտական կրթության համակարգի բարելավման մասին» 19.07.1994թ. թիվ 330 որոշումը և հաշվի առնելով ՀՀ առողջապահության նախարարության համաձայնությունը, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի 2004թ. փետրվարի 6-ին կայացած ռեկտորատի նիստում որոշում ընդունվեց կազմակերպել բժիշկների և պրոֆիզդրների երկու շաբաթ տևողությամբ կատարելագործման ու լրացուցիչ մասնագիտացման դասընթացներ՝ քսանմեկ մասնագիտությունների գծով:

2008թ. հուլիսի 16-ին ՀՀ առողջապահության նա-

խարարի 16.07.2008թ. թիվ 986-Ա հրամանով հաստատվեց ԵՊԲՀ-ում կազմակերպվող բժիշկների կատարելագործման երկամյա, 240 կրեդիտ ապահովող դասընթացների ծրագիրը, ապա՝ 16.11.2009թ. թիվ 1776 - Ա հրամանով հաստատվեց լրացուցիչ ծրագիրը:

Հարատև կրթության կազմակերպման առումով Երևանի պետական բժշկական համալսարանի և ԼՂՀ առողջապահության նախարարության համագործակցությունը, որն ունի ավանդական բնույթ, պաշտոնապես վավերացվեց 2009թ. ապրիլի 15-ին, երբ ԼՂՀ առողջապահության նախարարի թիվ 61 հրամանով հաստատվեցին կատարելագործման դասընթացների ծրագրերը՝ Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում ԼՂՀ-ի բժիշկների և դեղագետների վերապատրաստման համար:

Ներկայումս բուհի ամբիոններում կատարելագործման դասընթացները կազմակերպվում են 60 մասնագիտությունների գծով:

Մինչ այժմ համալսարանի ամբիոններում կատարելագործվել են 678 բժիշկներ և դեղագետներ, որոնցից 446-ը՝ ՀՀ և ԼՂՀ առողջապահության նախարարների կողմից հաստատված ծրագրերով:

Շարունակական բժշկական կրթության հարցում նշանակալի դեր են խաղում նաև բուհում ավանդաբար անցկացվող մասնագիտական կոնֆերանսները, սեմինարները, վարպետության դասերը, հեռուստակամուրջները:

Համալսարանը, փորձառու մասնագետների դեկավարությամբ, բժիշկների և դեղագետների համար կազմակերպում է գիտության նվաճումներին համապատասխան մասնագիտական կատարելագործման դասընթացներ, ապահովում նրանց շարունակական ուսուցումը, հմտությունների կատարելագործումը և մասնագիտական գիտելիքների խորացումը՝ դրանով իսկ խթանում ուսումնական գործընթացի բարենորոգումները:

Սակայն, գաղտնիք չէ, որ առ այսօր, անհրաժեշտ փորձի պակասի պայմաններում, դեռևս լիարժեք մակարդակով չի ապահովվում շարունակական բժշկական կրթության կազմակերպումը, խնդիրներ կան կրթության որակի բարելավման, մասնագետների պատրաստման հարցերում, կատարելագործման կարիք ունի ուսումնական, ինչպես նաև մասնագիտական գիտելիքների ու հմտությունների լիարժեք յուրացման գործընթացը:

Նպատակ ունենալով հետագայում վերացնել շարունակական բժշկական կրթության կազմակերպման գործում նկատված թերություններն ու բացթողումները, կարևորում ենք կատարելագործվողների կարծիքը ԵՊԲՀ-ում իրականացվող դասընթացների վերաբերյալ:

Այդ նպատակով յուրաքանչյուր մասնագիտացողի առաջարկվում է լրացնել ծրագրի գնահատման անանուն հարցաթերթիկ, եզրափակիչ գեկույց և շարունակական կրթության կրեդիտային համակարգը գնահատող հարցաշար: Հարցաթերթիկները ենթարկվում են ուսումնասիրման և մշակման: Զննարկված նյութերի եզրակացությունների հիման վրա կատարվում են ուսումնական և կազմակերպչական բարեփոխումներ:

Ելնելով բուհում կազմակերպված շարունակական բժշկական կրթության ներկայիս դրվածքից, ստորև ներկայացնում ենք մեր նկատառումները ոլորտի հետագա զարգացման վերաբերյալ:

1. Բժիշկների և դեղագետների կատարելագործման դասընթացների ծրագրերի բարեփոխումներ

- ◆ Հայաստանի Հանրապետության տարածքում բժիշկների և դեղագետների կատարելագործման դասընթացների ծրագրերի միօրինակակազմում, թեմաների պարբերաբար վերանայում, խնդիրների և բովանդակությունը հստակեցում, համապատասխան կրթամասերում պարտադիր և ընտրովի դասընթացների խմբավորում:
- ◆ Արդիական պահանջ ներկայացնող նեղ մասնագիտական կատարելագործման դասընթացների ծրագրերի ստեղծում:
- ◆ Ծրագրերում մոդուլային կառուցվածքի կիրառում՝ հստակեցնելով ուսուցման նպատակները, մեթոդները և միջոցները, ուսուցողական և դիդակտիկ նյութերի ցանկը, գիտելիքի և հմտությունների գնահատման գործիքները:
- ◆ Ծրագրերի համապատասխանեցում մեծահասակների կրթության հիմնական սկզբունքներին և մասնագիտական պահանջներին:
- ◆ Կատարելագործման ծրագրի վերաբերյալ ուսումնական փաթեթների մշակում, փաթեթների գնահատման վերաբերյալ որակի չափորոշիչների կիրառում:
- ◆ Ծրագրի շրջանակներում մասնագիտացողների հետ անհատական գործնական պարապմունքների անցկացման խրախուսում:

2. Բուհի նյութատեխնիկական բազայի բարելավում

- ◆ Համալսարանում նոր կլինիկաների, պոլիկլինիկաների, բաժանմունքների ստեղծում և վերանորոգում:
- ◆ Հիվանդությունների ախտորոշման և բուժման նպատակով բաժանմունքների և աշխատասենյակների վերազինում ժամանակակից, նորագույն տեխնիկայով, սարքավորումներով, գործիքներով և անհրաժեշտ նյութերով:

3. Դասախոսական կադրերի պատրաստում, ուղղահայաց և հորիզոնական ուսուցման կազմակերպում.

- ◆ Համալսարանի ամբիոնների դասախոսական կազմի մասնակցություն բուհում իրականացվող կատարելագործման դասընթացներին:
- ◆ Դասախոսների վերապատրաստում արտասահմանյան երկրների բուհերում և կլինիկաներում:
- ◆ Միջազգային առողջապահական գիտական կոնֆերանսներին, սիմպոզիումներին դասախոսների մասնակցության ապահովում:
- ◆ Աշխատողների միջև անընդհատ տեղեկատվության փոխանակման խրախուսում:
- ◆ Աշխատողների համար ազատ մտածելու և ստեղծագործելու հնարավորության ստեղծում:
- ◆ Ախտորոշման եւ բուժման նոր մեթոդների փորձարկման ռիսկի խթանում:
- ◆ Կատարելագործման դասընթացները ղեկավարող մասնագետների նյութական խրախուսում:

4. Շարունակական բժշկական կրթության որակի ապահովման բարելավում

- ◆ Կատարելագործման դասընթացների մասնակիցների ինքնուսուցման ունակությունների խթանում:
- ◆ Մասնագիտացման ընթացքում միջազգային բժշկական կայքերից օգտվելու հմտությունների ուսուցման պայմանների բարելավում:
- ◆ Կատարելագործման դասընթացների մասնակիցների համար ԵՊԲՀ-ի գրադարանից օգտվելու հնարավորությունների ստեղծում:
- ◆ Ստացած գիտելիքների և ձեռք բերած հմտությունների գնահատման նպատակով կատարելագործվողների ավարտական ատեստավորման ժամանակ ավանդական և ժամանակակից բնական մեթոդների զուգակցված կիրառում:

5. Բարեփոխումներ շարունակական բժշկական կրթության կրեդիտային համակարգում

- ◆ Բուհի աստիճանական ինտեգրում Կրեդիտների փոխանցման և կուտակման եվրոպական համակարգին:
- ◆ Յուրաքանչյուր դասընթացի (կրթական մոդուլի) լրիվ անվանման, եզակի նույնացման թվանիշի (դասիչ) նշում, հատկացված կրեդիտների քանակի, պարապմունքի իրականացման ձևի, դասընթացի նախապայմանի և գնահատման ձևի հաստատում:
- ◆ Բժիշկների և դեղագետների շրջանում բացառական աշխատանքի կազմակերպում շարունակական բժշկական կրթության կրեդիտներ

ստանալու անհրաժեշտության մասին՝ որպես մասնագիտական աճի խթան և օգտակար գործոն՝ մասնագիտական կարողությունների պահպանման և զարգացման համար:

- ❖ Կրեդիտների հատկացում բուհում կազմակերպվող գիտաբժշկական կոնֆերանսների մասնակիցներին՝ կոնֆերանսի նյութերի վերաբերյալ առաջադրվող հարցաթերթիկին ճիշտ պատասխանելու դեպքում:

6. Մասնագիտական բժշկական ասոցիացիաների հետ համագործակցության ընդլայնում

- ❖ Պահանջների և հսկողություն սահմանում խորհրդակցությունների և կոնֆերանսների որակի նկատմամբ:
- ❖ Շարունակական բժշկական կրթության ծրագրերի իրականացման հարցում ասոցիացիաների մասնակցության ակտիվացում:
- ❖ Մասնակցության հեռահար ուսուցման համար տիպային կրթական մոդուլներ մշակելու գործում:

7. Կազմակերպչական գործողությունների ընդլայնում

- ❖ Բացատրական աշխատանքի ծավալում Հայաստանի Հանրապետության բժշկական հաստատությունների, դեղատնային կազմակերպությունների բժիշկների և դեղագետների շրջանում՝ ԵՊԲՀ-ի կատարելագործման դաշնային ցանցի նրանց մասնակցությունն ակտի-

վացնելու նպատակով:

- ❖ Ամբիոններում իրականացվող շարունակական բժշկական կրթության անցկացման և այդ գործընթացի հետ առնչվող փաստաթղթերի վարման վերահսկողության բարելավում:
- ❖ Դասընթացները գնահատող անանուն հարցաթերթիկների բովանդակության պարբերաբար վերլուծություն և եզրահանգում:

Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում կազմակերպվող շարունակական բժշկական կրթության զարգացմանը նպաստող նախատեսված միջոցառումների նպատակներն են՝

- ա) ազգաբնակչության բժշկական սպասարկման որակի բարելավում և անվտանգության ապահովում,
- բ) բուժվողների (պացիենտների) գոհունակության բարձրացում,
- գ) բժշկական սխալների քանակի նվազեցում:
- դ) բժշկական օգնություն ցուցաբերելու ընթացքում անհիմն ծախսերի կրճատում:

Համոզված ենք, որ ՀՀ կրթության և գիտության նախարարության կողմից ներկայումս մշակվող «ՀՀ լրացուցիչ և շարունակական կրթության մասին ազգային զեկույցը» գործողության մեջ դրվելուց հետո առավել նպաստավոր պայմաններ կստեղծվեն իրականացնելու մեր նկատառումները՝ ոլորտի հետագա զարգացման վերաբերյալ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Բեռլինի կոմյունիկե Բարձրագույն կրթության Եվրոպական տարածքի կառուցումը Եվրոպայի բարձրագույն կրթության համար պատասխանատու նախարարների համատեղ հռչակագիր: Սեպտեմբերի 19, 2003թ., Բեռլին <http://www.edu.am/index.php?id=-949&topMenu=17&menu1=-1&menu2=17&arch=0>
2. Դեպի Եվրոպական բարձրագույն կրթության տարածաշրջան. պատասխանելով համաշխարհային մարտահրավերներին / Լոնդոն, 18-ը մայիսի, 2007թ./ <http://www.edu.am/index.php?id=-1525&topMenu=17&menu1=-1&menu2=17&arch=0>
3. Եվրոպական երկրների բարձրագույն կրթության նախարարների հանդիպման կոմյունիկե, Պրահա, 19 մայիսի, 2001 թ. <http://www.edu.am/index.php?id=-945&topMenu=17&menu1=-1&menu2=17&arch=0>
4. Յու.Լ. Սարգսյան, Ա.Ս. Բուդաղյան. Բոլոնիայի գործընթացով դեպի եվրոպական բարձրագույն կրթական տարածք (ԵԲԿՏ): Բոլոնիայի գործընթացի առկա վիճակը, զարգացման միտումներն ու հիմնախնդիրները ԵԲԿՏ-ում և

Հայաստանում: Վերլուծական զեկույց: ՀՀ ԿԳՆ-ԿԱԻ, Տեղեկագիր՝ Բարձրագույն կրթություն- Պրակ IV. Երևան: Կրթության ազգային ինստիտուտի հրատ., 2007.- 400 էջ, (էջ 302):

5. Սարգսյան Յու.Լ., Բուդաղյան Ա.Ս. //Բոլոնիայի գործընթացը Հայաստանում. Ուղեցույց//.- Բարձրագույն կրթության ռազմավարական հետազոտությունների ազգային կենտրոն.-Եր.: Անտարես, 2008. - 74 էջ :
6. Decision No1720/2006/EC of the European Parliament and of the Council of 15 November 2006 establishing an action programme in the field of lifelong learning <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:327:0045:0068:en:PDF>
7. European Commission 2000. Memorandum on Life Long Learning. Brussels <http://www.bologna-berlin2003.de/pdf/MemorandumEng.pdf>
8. Recommendation of the european parliament and of the council on the establishment of the European Qualifications Framework for lifelong learning PE-CONS 3662/07 http://ec.europa.eu/education/policies/educ/eqf/rec08_en.pdf

РЕЗЮМЕ

НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ И ПУТИ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ЭТОЙ СФЕРЫ В ЕГМУ ИМ. МХИТАРА ГЕРАЦИ

Карапетян А.Б.

Факультет послевузовского и непрерывного образования ЕГМУ

Целью Болонской декларации и исходящего из нее непрерывного процесса является создание Пространства Европейского высшего образования. Важное место среди 10 направлений Болонского процесса уделено также непрерывному образованию, для развития которого существенную помощь оказывают Европейский Парламент и Совет ЕС. По их инициативе был создан комплексный план действий по созданию Европейского пространства непрерывного образования на период до 2013 года.

В Ереванском государственном медицинском университете им. Мхитара Гераци, как в структуре, примкнувшей к Болонскому процессу, также осуществляется непрерывное медицинское образование.

В статье представлены пути дальнейшего развития непрерывного медицинского образования в ЕГМУ, исходящие

из ныне установленного порядка организации этой сферы в вузе:

1. Преобразование программ для курсов усовершенствования врачей и провизоров;
2. Улучшение материально-технической базы вуза;
3. Подготовка преподавательских кадров, организация вертикального и горизонтального обучения;
4. Улучшение обеспечения качества непрерывного медицинского образования;
5. Преобразования в кредитной системе непрерывного медицинского образования;
6. Расширение сотрудничества с профессиональными медицинскими ассоциациями;
7. Расширение организационных мероприятий.

SUMMARY

LIFELONG LEARNING AND DIRECTIONS OF FURTHER DEVELOPMENT OF THIS SPHERE IN YSMU AFTER MKHITAR HERATSI

Karapetyan H.B.

YSMU, Faculty of Postgraduate and Continuing Education

The aim of the Bologna Declaration and of the continuous process proceeding from it is creation of the European Higher Education Area. Among the 10 directions of the Bologna activities an important place has been given also to the lifelong learning, the development of which is substantially supported by the European Parliament and the EU Council. On their initiative, a complex actions plan, aimed at creating of the European space of lifelong learning for the period until 2013, has been designed.

As a structure integrated into the Bologna process, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (YSMU) put into practice the continuous medical education as well.

Proceeding from the current procedure of organizing continuous medical education in YSMU, the following ways for the further development of the given area are presented in the article:

1. Reformation of programs on doctors and pharmacists improvement courses;
2. Improvement of the material and technical base of a higher education institution;
3. Preparation of lecturers, organization of vertical and horizontal trainings;
4. Improvement of quality assurance of the continuous medical education;
5. Reforms in the credit system of the continuous medical education;
6. Expansion of cooperation with professional medical associations;
7. Expansion of organizational activities.

ՀՏԴ: 61(071.1):378.2

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ ՇԱՐՈՒՆԱԿԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐՈՒՄ ՈՒՍՈՒՄՆԱԿԱՆ ՄՈԴՈՒԼՆԵՐԻ ՆԵՐԴՐՄԱՆ ՀԱՅԵՑԱԿԱՐԳ ԵՎ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

Դանիելյան Ա.Ա., Կարապետյան Յ.Բ., Նարիմանյան Մ.Զ., Յաղջյան Գ.Վ.

ԵՊԲՀ, ընտանեկան բժշկության ամբիոն, մասնագիտական և շարունակական կրթության բաժին

Բանալի բառեր՝ շարունակական բժշկական կրթություն, ուսումնական ծրագրեր, վերապատրաստողի ուղեցույց, մոդուլ, ուսումնական փաթեթներ

Դեռևս Զիպուրատի ժամանակներից բժշկի մասնագիտությունը ենթադրում է գիտելիքների և հմտությունների կատարելագործում մասնագիտական ամբողջ կյանքի ընթացքում: Բժշկի կատարողականն ու կարողությունները բուժօգնության որակի կարևորագույն չափորոշիչներ են [1, 2, 4, 5, 6]:

Շարունակական բժշկական կրթությունը (ՇԲԿ) նպատակաուղղված է բժշկի գիտելիքների, հմտությունների և վարքագծի կատարելագործմանը մասնագիտական ողջ գործունեության ընթացքում, իրականացնելու անվտանգ, արդյունավետ և բարձրորակ բուժօգնություն [4, 5, 6]: Համալսարանում հետդիպլոմային մասնագիտացմանը պետք է հետևի բժիշկ մասնագետի շարունակական ուսուցումն ամբողջ կյանքի ընթացքում՝ ապահովելու գիտելիքների ու հմտությունների արդիականությունը, քանի որ մեր օրերում յուրաքանչյուր 5 տարիների ընթացքում հնանում է բժշկական գիտելիքի մոտ կեսը [4]:

ՇԲԿ տարբեր փուլերում նախատեսվում են մասնագիտացման և վերապատրաստման բազմազան ուսումնական ծրագրեր, որոնցից յուրաքանչյուրը պետք է ունենա հստակ խնդիրներ, և համապատասխանաբար, հստակ ծրագիր և բովանդակություն:

Արդի բժշկական մասնագիտություններում աշխատանքային գործառնությունների հստակ սահմանումը պահանջում է նաև ուսուցողական ծրագրերի հստակեցում [2, 3]: ՇԲԿ ծրագրերի նախագծումը պետք է համապատասխանի մեծահասակների կրթության հիմնական սկզբունքներին, ինչպես նաև մասնագիտական պահանջներին: Արդեն իսկ բժշկական կրթություն ունեցող անհատը գնահատում է ուսուցման իր կարիքները և որոշակի դասընթացի շրջանակներում ակնկալում որոշակի գիտելիքների և հմտությունների ձեռքբերում կամ կատարելագործում: Ուսուցման հիմնական նպատակը կատարողականի բարելավումն է՝ աշխատավայրի պահանջներին համապատասխան [2, 7, 8]:

Դասավանդման մեթոդները պետք է հստակ ընտր-

վեն որոշակի նպատակներին հասնելու համար, անհրաժեշտ են նաև որոշակի ուսումնական նյութեր: Կարևոր է գործնական հմտությունների ձեռքբերումը կամ կատարելագործումը, որի նպատակով պետք է սահմանվեն մասնագիտական գործառնության համար անհրաժեշտ հմտությունները, դրանցից յուրաքանչյուրի համար մշակվեն ուսուցման և գնահատման գործիքներ: Հմտությունների ձեռքբերումը գնահատվում է համապատասխան ստուգացուցակների կիրառությամբ, ընդ որում պահանջվում է կատարողականի բացարձակ համապատասխանություն ստանդարտներին [1, 6, 7, 8, 9]:

Անկախ ուսումնական ծրագրի տևողությունից և նպատակից, այն պետք է ներկայացվի որոշակի հիմնական կառուցվածքով՝ մոդուլի տեսքով [8, 9, 10]:

Հայաստանի հանրապետությունում ընտանեկան բժշկության ներդրման կարևոր քայլերից էր «Ընտանեկան բժշկության միօրինակացված կրթական ծրագրի» (ԸԲՄԿԾ) ստեղծումը, որում առանձին մոդուլների տեսքով թվարկվում են մասնագիտական գործառնության համար անհրաժեշտ մոտեցումների, գիտելիքների, հմտությունների հիմնական ցանկը, որոնք էլ հիմք են հանդիսանում ընտանեկան բժիշկների վերապատրաստման ծրագրերի նախագծման համար: Առաջարկում ենք մեր կողմից մշակված ուսումնական փաթեթների նախագծման ստանդարտ՝ ուղեցույց, որը, կարծում ենք, հնարավոր է կիրառել ՇԲԿ տարբեր ծրագրերում [3]:

Ներկայացված ուղեցույցի հիմքում ընկած է ԱՄՆ ՄԶԳ Առողջության առաջնային պահպանման բարեփոխումների ծրագրի (ԱԱՊԲԾ) ընտանեկան բժշկության բաղադրիչի կողմից 2009թ. առաջարկը ՇԲԿ բարեփոխումների վերաբերյալ [1]:

Ուսուցման արդյունավետության նպատակով ուսուցողական ծրագրերի նախագիծը պետք է ներկայացվի մոդուլային կառուցվածքով, հստակեցնելով ուսուցման նպատակները, մեթոդները և միջոցները, ուսուցողական և դիդակտիկ նյութերի ցանկը, գիտելիքի և հմտությունների գնահատման գործիքները: Որոշ ուսումնական ծրագրեր կարող են կազմված լինել բազմաթիվ մոդուլներից, որոնք լրացնում են միմյանց, սակայն յուրաքանչյուրն ունի որոշակի ուսուցողական խնդիրներ:

Յուրաքանչյուր ուսումնական ծրագրի վերաբերյալ պետք է մշակվեն ուսումնական փաթեթներ, ներկայացված էլեկտրոնային տարբերակով, իսկ հիմնական բաղադրամասերը՝ նաև տպագիր: Ուսումնական փաթեթների կառուցվածքի վերաբերյալ առաջարկը և որակի չափորոշիչները ներկայացված են ստորև:

Համապարփակ ուսումնական փաթեթը կազմված է հետևյալ պարտադիր և օժանդակ բաղադրիչներից:

1. Մոդուլի վերնագիր:
2. Բովանդակության ցանկ:
3. Ուսումնական մոդուլի համառոտ նկարագրություն, ներառյալ՝
 - ❖ Նպատակները,
 - ❖ Նպատակային լսարանը,
 - ❖ դասընթացների տևողությունը,
 - ❖ դասընթացի ավարտից հետո ակնկալվող գիտելիքները:
4. Վերապատրաստողի ուղեցույց, որը ներառում է.
 - ❖ Դասընթացի ծրագիրը,
 - ❖ Ցուցումներ դասավանդողների և մասնակիցների համար,
 - ❖ Դիդակտիկ և աուդիո-տեսանյութերը դասախոսների համար, մանեկենների անվանացանկը, դասախոսությունների նյութերը,
 - ❖ Խնդիրների վրա հիմնված ուսուցման (ԽՀՈ) նյութեր, դեպքերի ուսումնասիրություններ՝ բանավոր քննարկման համար դրանք կարող են ներառել լուսանկարներ, տեսանյութեր, իրական կամ կոնկրետ դեր խաղացող պացիենտներ, գիտական ամսագրի հոդվածն ամբողջությամբ կամ մասնակիորեն և այլն,
 - ❖ Գիտելիքի գնահատման գործիքներ՝ դասընթացի նախնական և հետավարտական հարցաշարեր, բաղկացած բազմակի ընտրությամբ թեստերից, հմտությունների ստուգացուցակներ,
 - ❖ Մասնակիցների առաջադիմության մասին կառուցվածքային հաշվետվություններ, գրանցամատյաններ հմտությունների լաբորատորիայում և հաստատությունում մասնակիցների գործունեության գրանցման համար,
 - ❖ Դասավանդողների և դասընթացի գնահատման գործիքներ՝ հարցաշարեր:
5. Վերապատրաստվողի ձեռնարկ, որը ներառում է.
 - ❖ Հիմնական բժշկական իրավիճակների, ախտորոշման և բուժման հետ կապված գործունեության չափորոշիչներ,
 - ❖ Ընթացակարգեր, հմտությունների կամ գործունեության ստուգացուցակներ կոնկրետ մոդուլի շրջանակներում սահմանված հիմնական գիտելիքների և ունակությունների համար,
 - ❖ Հիմնական թեմաներով դասախոսությունների բաժանողական նյութեր,
 - ❖ Պացիենտի համար կրթական նյութեր,
 - ❖ Գրականության ցանկ:

- լիքների և ունակությունների համար,
- ❖ Հիմնական թեմաներով դասախոսությունների բաժանողական նյութեր,
 - ❖ Պացիենտի համար կրթական նյութեր,
 - ❖ Գրականության ցանկ:

Ուսումնական փաթեթների գնահատման վերաբերյալ կիրառվելու են որակի չափորոշիչներ, որոնք ներկայացվում են ստորև:

Ուսումնական փաթեթներին ներկայացվող որակի պահանջները

- ❖ Մշակված ուսումնական փաթեթների բովանդակությունը պետք է համաձայնեցվի աշխատանքային խմբի բոլոր անդամների միջև և վերանայվի փորձարկելուց հետո, պահանջվում է վերանայում նաև արտաքին մասնագետների կողմից:
- ❖ Մոդուլների վրա հիմնված ուսումնական թեմաները պետք է համապատասխանեն մասնագետի՝ Հայաստանում ընդունված աշխատանքային նկարագրին:
- ❖ Ուսուցանման նպատակները և ուսուցման արդյունքում ձեռք բերվող կարողությունները պետք է հստակ սահմանվեն յուրաքանչյուր մոդուլի համար:
- ❖ Մշակված նյութերը պետք է ունենան հստակ ընթացակարգ և պարզ կառուցվածք, հետևեն հստակ ձևաչափի պահանջներին, լինեն հակիրճ, գործնական, կլինիկական և ուսուցողական:
- ❖ Ներկայացված չափորոշիչները պետք է համապատասխանեն ապացուցողական բժշկության կլինիկական գործունեության ստանդարտներին:
- ❖ Բովանդակությունը պետք է լինի արդիական, ներառի հղումներ ստուգման ենթակա աղբյուրներին, նյութերի մշակման համար օգտագործված հիմնական հրատարակումները տպագրված պետք է լինեն վերջին 3-5 տարիների ընթացքում:
- ❖ Ժամանակակից ինտերակտիվ ուսուցման մեթոդները պետք է կիրառվեն դիդակտիկ մեթոդների հետ համատեղ՝ մեթոդաբանությունների կիրառման համար ընդունելի ուսուցման և գնահատման գործիքների հետ միասին: Ժամանակակից ուսումնական մեթոդների կիրառումը պահանջում է դասավանդողների հատուկ ուսուցում:
- ❖ Տեսական գիտելիքը պետք է ինտեգրվի հմտությունների զարգացման գործնական աշխատանքի հետ: Կարևոր գիտելիքներ ձեռք բերելու

հիմնական միջոց են հանդիսանում մանրամասն ուսուցողական նյութերը, որոնք նախատեսված են հմտություններն ու գիտելիքներն ամրապնդելու համար: Ուսումնական նյութերը պետք է հարմարեցվեն նպատակային ունակություններին և մշակված լինեն գիտելիքների և հմտությունների ձեռքբերումը խթանելու համար:

- ◆ Գործնական պարապմունքների համար արդյունավետ է գրանցամատյանների կիրառումը, որտեղ պետք է գրանցվեն զննված հիվանդների թիվը, լաբորատորիայում գործարկված ունակությունները, իրականացված միջամտությունների թիվը:
- ◆ Բավարար ժամանակ պետք է նախատեսվի և համապատասխան ուսումնական մեթոդներ պետք է ընտրվեն բոլոր մասնակիցներին անհրաժեշտ ունակություններին տիրապետելու հնարավորություն տալու համար:
- ◆ Հումանիստական մոտեցումը պետք է առավելագույնս պահպանվի՝ կլինիկական ուսուցման վարժերում հիվանդի իրավունքները պաշտպանող հայեցակարգի մշակմամբ, հնարավորին չափ հմտությունների զարգացումը պիտի իրականացվի մանեկենների կիրառությամբ:
- ◆ Մասնակիցների գիտելիքները և հմտությունները պետք է գնահատվեն ծրագրի սկզբին և դասընթացն ավարտելուց հետո:
- ◆ Պետք է օգտագործվի օժանդակ նյութերի բազմազանությունը, ներառյալ տպագրված նյութերը, աուդիոտեսագրական նյութեր:
- ◆ Առավել կարևոր թեմաների վերաբերյալ սովորողներին պետք է տրամադրվեն դասախոսությունների բաժանվող նյութեր՝ հիմնված ժամանակակից ԱԲ ստանդարտների վրա, որոնք պարունակում են նկարներ, ինտերակտիվ էլեմենտներ և հղումների ցուցակ:

- ◆ Յուրաքանչյուր թեմայի դասավանդման ժամանակ պետք է ներկայացվեն հիվանդության պատմության գրանցումը, կլինիկական հետազոտությունները, տարբերակված ախտորոշումները, հղումները լաբորատոր կամ այլ ստուգումներին, մասնագետների խորհրդատվությունը, բուժման ստանդարտ սխեմաներ, կլինիկական դեղաբանության տվյալներ:
- ◆ Ժամանակակից ուսումնական մեթոդաբանության կիրառումը նպատակաուղղված է կլինիկական դասընթացների կարևորագույն հարցերի լուծմանը. որոշումների ընդունման ունակությունների զարգացում, անվտանգ գործելակերպի և հաղորդակցման ունակությունների զարգացում:
- ◆ Մշակված փաթեթները պետք է ներառեն ցուցումներ դասավանդողներին՝ դասընթացի առավելագույն արդյունավետությունը ապահովելու նպատակով:
- ◆ Պացիենտի համար նախատեսված կրթական նյութերը պետք է ներառված լինեն ուսումնական փաթեթներում, համապատասխան տեղեկատվությամբ և կոնկրետ կրթական միջոցների առաջարկությամբ, որոնք նպատակ ունեն բարելավելու վարքագծի փոփոխման խորհրդատվության արդյունավետությունը և հաղորդակցման ունակությունները:

Սույն հոդվածի հեղինակները կարևորում են նաև գիտահետազոտական աշխատանքների նշանակությունը ուսուցողական ծրագրերի նախագծման և բարելավման հարցերում: Դասընթացն ավարտած բժիշկների աշխատանքային գործունեության ուսումնասիրությունները կնպաստեն ուսուցման կարիքների վերհանմանը, ուսումնական ծրագրերի՝ թերացումներին ուղղված շեշտադրումները կբարձրացնեն աշխատանքի արդյունավետությունը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Գաբրիելյան Կ., Դանիելյան Ա., Արմիստադ Է., «Ընտանեկան բժշկության/բուժքույրության շարունակական բժշկական կրթության հզորացումը Հայաստանում» Հաշվետվություն ԱԱՊԲ ծրագրի Ընտանեկան բժշկության կրթության բաղադրիչի վերաբերյալ, Դեկտեմբեր, 2009
2. Կատարողականին միտված ուսուցում, թարգմ Ա. Դանիելյանի., 94 էջ, Երևան, 2009:
3. Ընտանեկան բժշկության միօրինակացված կրթական ծրագիր, հաստատված 33 ԱՆ 21-ը հուլիսի 2003թ.-ի թիվ 613 հրամանով, Երևան 2003թ., 145 էջ
4. Leonard Harvey; Continuing Medical Education and Professional development in Europe; Development and structure, Publication on the 50th anniversary of CME in 2008, <http://admin.uems.net/uploadedfiles/1029.pdf>
5. Continuing Medical Education in Europe: Evolution or revolution; Published by MedEd Global Solutions, May 2010, <http://www.continuingmedicaleducation-europe.com/sites/default/files/Euro-CME-White-Paper.pdf>
6. Davis N, Davis D, Bloch R. Continuing medical education: AMEE Education Guide No 35. Medical Teacher; 2008; 30(7): 652-666.
7. Training and Learning Standards A checklist and tool for developing and implementing high-quality training and learning interventions, July 2010, Intrahealth International
8. http://www.intrahealth.org/files/media/training-and-learning-standards/IntraHealth_Training_Learning_Standards_6July2010.pdf
9. Intra-Health International. Learning for performance: A guide and toolkit for health worker, training and education programs. Intra-Health International,

Chapel Hill, NC, 2007. <http://www.intrahealth.org/page/learning-for-performance>
 10. JHPIEGO, Intra-Health International, Inc., Family Health International, Population Leadership Program, Training Resources Group, Inc. (TRG). Training works! What you need to know about managing, designing, delivering and evaluating group-based training. Baltimore, MD: JHPIEGO, 2003. <http://www.intrahealth.org/~intrahea/files/media/traininginnovations-and-provider-performance/trainingworks.pdf>

11. National Training Information Service (NTIS), the database on vocational education and training in Australia: the official national register of information on Training Packages, <http://www.ntis.gov.au/>

РЕЗЮМЕ

КОНЦЕПЦИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВНЕДРЕНИЮ УЧЕБНЫХ МОДУЛЕЙ В ПРОГРАММЫ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ЕРЕВАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

Даниелян А.А., Карапетян А.Б., Нариманян М.З., Ягджян Г.В.

ЕГМУ, кафедра семейной медицины, отдел специализированного и непрерывного образования.

Качество медицинского обслуживания во многом зависит от профессиональной компетенции и постоянного повышения квалификации врачей и работников здравоохранения. Непрерывное медицинское образование (НМО) направлено на сохранение и улучшение знаний, навыков и профессиональной позиции на протяжении всей карьеры, в целях обеспечения безопасной, эффективной и высококачественной медицинской помощи. Различные этапы НМО (интернатура, ординатура, аспирантура, краткосрочные курсы) требуют подготовки подробных и систематизированных учебных программ, соответствующих принципам обучения взрослых специалистов и требованиям конкретной медицинской специальности.

Независимо от целей и продолжительности учебной программы она должна быть представлена в стандартной форме в виде модулей, что будет способствовать стандартизации

учебного процесса, а также объективной оценке образовательных программ.

В статье представлено подробное руководство по строению учебных модулей, с указанием целей, методов и средств обучения, методов оценки знаний и навыков, используемого дидактического, аудиовизуального материала.

Более длительные учебные программы могут быть составлены из определенного количества модулей, дополняющих друг друга, но с отдельными конкретными задачами. Рекомендуется создание учебных пакетов к отдельным модулям, представленные в электронной форме, а также с печатной формой основного описания. В статье предлагаются параметры определения качества учебных пакетов с целью повышения эффективности непрерывного медицинского образования.

SUMMARY

CONCEPT PAPER AND GUIDE FOR IMPLEMENTATION OF MODULE BASED CURRICULA IN CONTINUING MEDICAL EDUCATION AT YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER MKHITAR HERATSI

Danielyan A.A., Karapetyan H.B., Narimanyan M.Z., Yaghjian G.V.

YSMU, Family Medicine Department, Department of Professional and Continuing Medical Education

It is assumed that the quality of patient care is profoundly affected by the lifelong updated competence and performance of individual health professionals. Continuing Medical Education (CME) is aimed at maintaining and improving physicians' knowledge, skills and behaviors throughout their careers in order to provide safe, effective, and high quality healthcare. The clear job descriptions of contemporary medical specialties require specification of learning objectives of training curricula. Different stages of CME (internship, residency, postgraduate short courses) require training curricula, with specified learning objectives and specification of means for achieving those objectives.

The design of the CME curriculums should correspond to the adult learning principles and specialty requirements: the training curriculum should focus on the achievement of certain knowledge and skills required for the professional performance. With

the aim of improved effectiveness and enabling assessment, the training curriculums should be presented in the form of modules, specifying the learning objectives, training methods and means, learning materials, knowledge and skills assessment tools.

Independently of the objectives and the duration of the educational curriculum, it should be presented in a standard format in the form of modules. Some educational curriculums will be based on several modules, complementing each other, but with separate tasks. Module description is provided in the presented guide.

Modules should be complemented with training packages, presented in electronic form and hard copies of the main components. Quality requirements for the training packages are presented in the guide that will enable the evaluation of the training curriculum with the aim of increasing the effectiveness of professional medical education.

