

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ  
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ  
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

# "Медицинская наука Армении"

Орган Национальной академии наук Республики Армения. Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием "Экспериментальная и клиническая медицина".

Журнал публикует обобщающие и оригинальные статьи, литературные обзоры по актуальным вопросам современной теоретической и практической медицины и располагает необходимым научно-организационным и техническим потенциалом, позволяющим ученым-медикам всех стран исчерпывающе освещать широкий спектр проблем медицинского профиля.

Периодичность издания 4 номера в год.

## Главный редактор

*Акопян В.П.*

## Editor-In-Chief

*Hakopian V.P.*

## Заместители главного редактора

*Зильфян А.В.*

*Адамян К.Г.*

## Assistant Editors

*Zilfian A.V.*

*Adamian K.G.*

## Ответственный секретарь

*Оганян Э.А.*

## Secretary-In-Chief

*Ohanian E.A.*

## Редакционная коллегия

*Авдалбекян С.Х.*

*Апоян В.Т.*

*Гамбаров С.С.*

*Стамболцян Р.П.*

*Фанарджян В.В.*

## Editorial Board

*Apyan V.G.*

*Avdalbekian S.Kh.*

*Fanardjian V.V.*

*Gambarov S.S.*

*Stamboltsian R.P.*

## Редакционный совет

*Абрамян Р.А.*

*Алексамян Ю.Т.*

*Аствацатрян В.А.*

*Баблоян А.С.*

*Бояджян П. (Сирия)*

*Вартазарян Н.Д.*

*Габриелян Э.С.*

*Геворгян Э.М.*

*Кркашарян С. (Франция)*

*Кушкян А.М.*

*Мелик-Пашаян М.А.*

*Мирзоян Р.С. (Россия)*

*Мкртчян Л.М.*

*Оганесян Н.М.*

*Оганесян С.С.*

*Оганов Р.Г. (Россия)*

*Саруханян О.В.*

*Сисакян С.А.*

*Ханамирян Р.М.*

*Хачатрян С.А.*

*Чобанян А. (США)*

## Editorial Advisory Council

*Abrahamian R.A.*

*Alexanian Yu.T.*

*Astvatsatrian V.A.*

*Babloyan A.S.*

*Boyadjian P. (Siria)*

*Chobanian (USA)*

*Gabrielian E.S.*

*Gevorgian E.M.*

*Krkasharian S. (France)*

*Hovanissian N.M.*

*Hovanissian Sp.S.*

*Khanamirian R.M.*

*Koushkian A.M.*

*Khachatrian S.H.*

*Melik-Pashayan M.A.*

*Mirzoyan R.S. (Russia)*

*Mkrtchian L.M.*

*Oganov R.G. (Russia)*

*Sarukhanian H.V.*

*Sissakian S.H.*

*Vardazarian N.D.*

## Пептидная карта гипоталамуса человека

А.А. Галоян, С.Г. Чаилян, К.Э. Даниелян, Л.А. Саакян\*, В.Т. Карамян\*

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА*

*\*ЕрГМУ им. М.Гераци*

*375044, Ереван, ул. Паруйра Севака, 5/1*

**Ключевые слова:** пептидная карта, гипоталамус, нейропептиды, гель-фильтрация, тонкослойная хроматография, ионообменная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография

Выявление процесса нейросекреции гормонов в магноцеллюлярных ядрах гипоталамуса является неоспоримым фактом эндокринной функции мозга [5–7, 9]. В последние годы из гипоталамуса различных животных нами получен ряд биоактивных соединений полипептидной природы [1–3, 6, 7]. В число этих соединений входят нейропептиды, различные нейротрансмиттеры, а также большое количество иммуномодуляторов, таких как тимозин  $\beta_4$ , тимозин  $\beta_4$  (1–39), тимозин  $\beta_1$ , рецепторы иммуносупрессоров FK-506 (иммунофилин), CsA (циклофилин) и коронароактивные вещества полипептидной природы. Их можно подразделить на три основные группы: коронароактивные нейрого르몬ы К, С, G и их множественные формы;  $Ca^{2+}$ -независимые активаторы кальмодулинчувствительных ферментов под общим названием С-модулины; аллостерические модуляторы активности кальмодулина – нейропептиды, условно обозначенные ПФ1–ПФ5. Были разработаны методы очистки этих биоактивных соединений: тонкослойная хроматография (ТСХ), ионообменная хроматография, гель-фильтрационная хроматография и т.д.

В связи с известным фактом синтеза рилизинг-факторов в гипоталамусе интересны сообщения относительно возможного происхождения тиротропин-релизинг гормон ассоциированного пептида – 3, относящегося к так называемым “загадочным” пептидам, не в гипоталамусе, а в висцеральных органах. В последние годы обнаружен гипофизарный пептид, который имеет слабовыраженную  $Na^+$ ,  $K^+$  АТФ-азную ингибиторную активность, а также обладает гипертензивным и тахикардальным эффектами [8]. Таким образом, гипоталамус является источником неизвестных гормонов.

Ранее для выделения пептидов из гипоталамуса

нами применялись методы ионообменной хроматографии и гель-фильтрации, которые имеют ряд недостатков: зональное разделение соединений, длительность процесса, низкие селективность и чувствительность методики.

При разделении пептидных соединений методом ионообменной хроматографии наряду с обменным механизмом в удерживании играет роль также сорбционный эффект на матриксе сорбента, чем и объясняется низкая селективность разделения и зональный выход пептидных соединений.

Использование гель-фильтрации в хроматографии биологических соединений пептидной природы также ограничено из-за мешающей необратимой адсорбции. В ряде случаев этот отрицательный эффект уменьшается путем химической прививки углеродов к поверхности, например пористого стекла. Однако даже подобные модифицированные неподвижные фазы всегда необратимо удерживают часть таких соединений, как окситинин, гемоглобин, каталаза и т.д. Объясняется это, по-видимому, тем, что поверхность носителя сохраняет остаточную активность.

Цель данной работы: используя наиболее подходящую экспериментальную систему, получить из вторичного порошка гипоталамуса человека (ВПГЧ) пептидную карту для выделения в гомогенном виде новых нейропептидов для исследования их структурных особенностей, классификации, а также выявления эволюционной консервативности известных нейропептидов.

### Материал и методы

Для выполнения работы использовались шесть

гипоталамусов человека. В эпикризах умерших от различных соматических заболеваний людей отсутствовали неврологические болезни и задержанное коматозное состояние до смерти. Гипоталамическую ткань брали через 6 ч после смерти. От момента смерти до взятия материала все трупы хранились при температуре 5°C.

Для получения вторичного порошка биоактивных соединений пептидной природы гипоталамуса человека ВПГЧ мы руководствовались методом выделения низкомолекулярных биологически активных соединений из гипоталамуса крупного рогатого скота, разработанным А.А. Галояном [4]. Оптимизируя последнюю стадию получения вторичного порошка ГТ с целью освобождения от высокомолекулярных соединений, мы использовали технологию разделения на мембранных фильтрах.

Первые попытки разделения были осуществлены с применением ТСХ. После нингидринового окрашивания и проявки были получены 7 полос шириной 3–4 мм. Однако имея в виду литературные данные относительно количественного содержания пептидных соединений в гипоталамусе, мы попытались выбрать наиболее эффективную систему разделения.

Дальнейшие эксперименты проводили на двухкомпонентной системе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) Biotronik BT-8100 (ФРГ). Система оснащена инжектором Rheodyne с использо-

ванием петли для образца объемом 50 мкл и детектором с полным сканированием в диапазоне 190–360 нм (Spektromonitor 5000) с компьютерным математическим обеспечением. Для предупреждения образования пузырьков в системе все растворы предварительно дегазировали гелием. Для регистрации результатов хроматографии использовали систему хранения, поиска и математической обработки данных. На этой системе для решения поставленной задачи была использована гель-фильтрационная колонка "Shodex". Однако, манипулируя всеми возможными параметрами (изменение ионной силы, тип элюента, скорость), мы не получили эффективного разделения. В поисках эффективной системы разделения мы использовали колонки "Biosphere Si-100 C8, C18" и "Biosphere Si-300 C8 и C18" (4,6x250 мм); ("Bioservis", Армения) и "Lichrosphere C18" (ФРГ) для обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Поскольку ВПГЧ содержит биоактивные соединения с большим диапазоном молекулярных масс, их разделение подразумевает применение колонок с дифференциальной пористой структурой. Для выбора оптимальных условий разделения был использован метод греко-латинского квадрата. Эксперименты, проведенные на колонках "Biosphere Si-100 C8 и C18", показали, что хроматография в режиме градиентного элюирования (ацетонитрил-вода, метанол-вода) в присутствии трифторуксусной кислоты (ТФУ) позво-

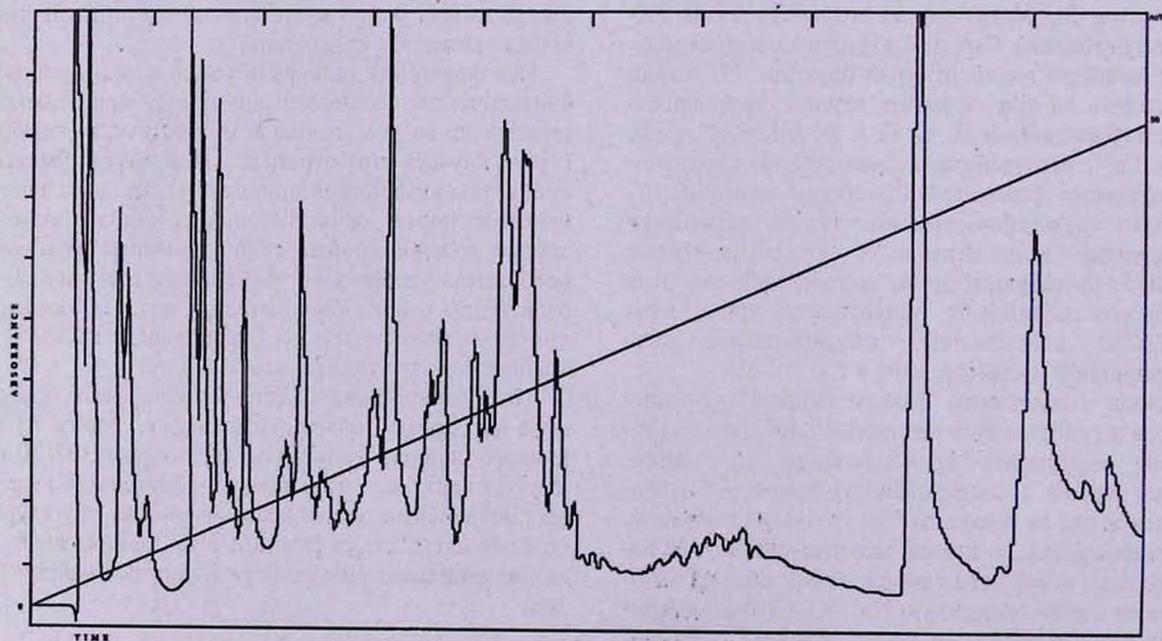


Рис. 1. Пептидная карта ВПГЧ.

Неподвижная фаза: тандемная система обращенно-фазовых колонок "Biosphere Si-100 C8" и "Biosphere Si-300 C18". Элюенты: ацетонитрил / 0,1% раствор ТФУ. Применялось градиентное элюирование со скоростью потока 1 мл/мин. Длительность эксперимента – 80 мин. Детекция осуществлялась при 210 нм.

ляет проводить разделение с высокой эффективностью лишь гидрофобных соединений. Хроматография на колонках "Biosphere Si-300 C8 и C18" в тех же условиях позволяла проводить эффективное разделение менее гидрофобных высокомолекулярных соединений. Следовательно, совмещение сорбентов с дифференциальной пористостью структур было бы наиболее оптимальным, однако оно технически затруднено, поскольку происходит неоднородное распределение сорбентов с дифференциальной пористостью структур.

## Результаты и обсуждение

Математический анализ полученных экспериментальных данных, основанный на методе греко-латинского квадрата, позволил оптимизировать про-

цесс хроматографического разделения биоактивных соединений гипоталамуса на тандемной системе обращённо-фазовых колонок "Biosphere Si-300 C8" и "Biosphere Si-100 C18" в режиме линейно-ступенчатого градиентного элюирования с использованием ацетонитрил/вода в присутствии 0,1% ТФУ (рис.1).

На рис. 1 представлена карта ВПГЧ. Как видно из хроматограммы, система тандемных колонок даёт возможность для эффективного выборочного разделения тридцати пиков.

На рис.2 представлена рехроматографическая картина индивидуального соединения, свидетельствующая о гомогенности выделенных соединений, что даёт возможность судить об эффективности вышеописанной методики.

Таким образом, нам впервые удалось разработать методику получения пептидной карты гипоталамуса

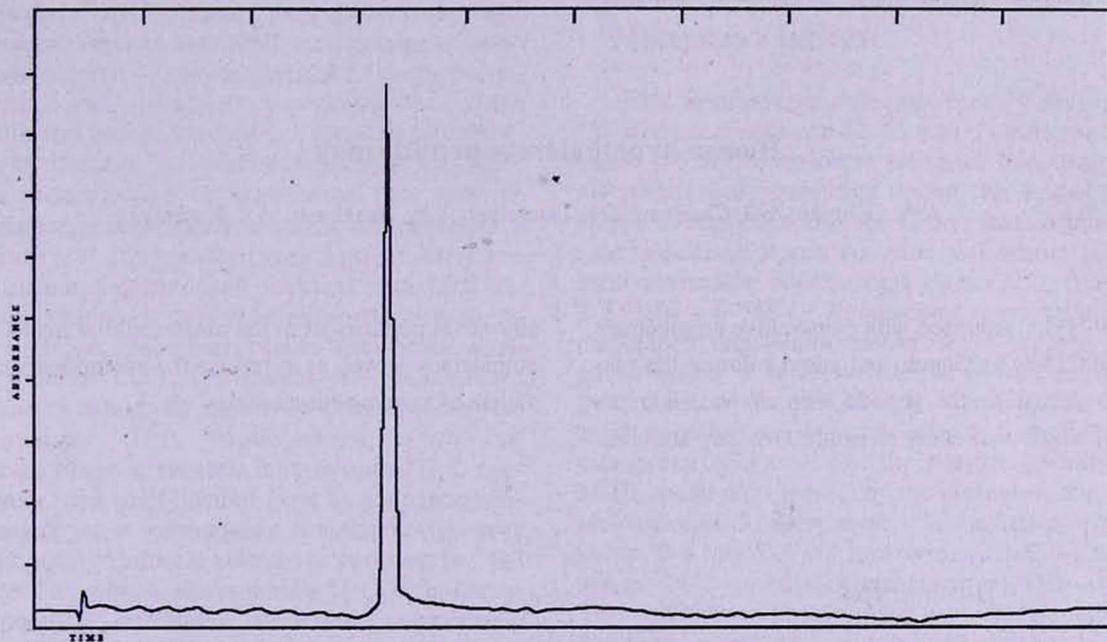


Рис. 2. Рехроматографическая картина соединения N11

Неподвижная фаза: "Lichrosfer C18" (4.6 x 250 мм). Применялось изократическое элюирование со скоростью потока 1 мл/мин. Элюенты: ацетонитрил/0,1% раствор ТФУ (30/70). Детекция осуществлялась при 210 нм.

человека, которая дает возможность с высокой эффективностью из гипоталамуса человека выделять в гомогенном состоянии пептидные соединения для дальнейшего изучения их структуры, свойств, клас-

сификации, а также для выявления эволюционной консервативности известных биоактивных соединений.

Поступила 22.05.02

## Մարդու հիպոթալամուսի պեպտիդային քարտեզը

Ա.Ա. Գալոյան, Ս.Գ. Չաիլյան, Զ.Է. Դանիելյան, Լ.Ա. Սահակյան, Վ.Տ. Բարամյան

Կիրառելով ՇՖ ԲԷՀԶ մեթոդը Շ8 և Շ18 աշտարակների հաջորդական դասավորությամբ հնարավորություն ստեղծվեց ստանալ մարդու հիպոթալամուսի պեպտիդային քարտեզը, որը հնարավորություն կընձեռնի հիպոթալամուսի մազնոցելյուլար կորիզներից անջատել, նույնա-

կանացնել և դասակարգել նախկինում անհայտ ներդապեպտիդներ, ինչպես նաև ճշգրտել հայտնի ներդապեպտիդների էվոլյուցիոն կայունությունը:

## Human hypothalamus peptide map

A.A. Galoyan, S.G. Chailyan, K.E. Danielyan, L.A. Sahakyan, V.T. Karamyan

RP-HPLC equipped with consecutive arrangement of C8 and C18 (4.6x250mm) and guard columns has permitted to determine the peptide map of human hypothalamus, which will allow to isolate, identify and clas-

sify novel peptides from the magnocellular nuclei of hypothalamus as well as to precise the evolutionary conservatism of known neuropeptides.

## Литература

1. Galoyan A.A. Moscow: Nauka. 1997.
2. Գալոյան Ա.Ա., Արիկյան Վ.Տ., Մարկոսյան Կ.Ա., Գրեյս Բ.Կ. Нейрохимия, 1998, 15, с. 1.
3. Գալոյան Ա.Ա., Գրեյս Բ.Կ., Լի Տ.Դ. և ծր. Докл. НАН Арм ССР, 1996, с. 117.
4. Գալոյան Ա.Ա. Докл. НАН Арм ССР. 1962, 34, 3, с. 109.
5. Guillemin R. Science, 1978, 202, p. 390.
6. Davtyan T.K., Muradyan E.B., Avanesyan L.A. et al. Neorokhimiya, 1998, 15, p. 45.
7. Markossian K.A., Gurvits B.Ya., Galoyan A.A. J. Neurochemistry, 1997, 69, S202B.
8. Mori M., Yamada M., Satoh T., Murakami M., Iriuchijima T., Kobayashi I. Science, 1978, 202, p. 18.
9. Schally A.V. Science, 1978, 202, p. 18.

## Сдвиги эндогенных уровней металлопротеинов – регуляторов метаболизма активных форм кислорода в крови больных при инсулинзависимом диабете

А. Р. Варданян, Р. М. Симонян, Д. М. Геворкян, М. А. Симонян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, Гюмрийский мед. колледж,  
Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** диабет, антиоксидант, прооксидант, металлопротеин, инсулинзависимый диабет

Изменение уровней некоторых металлопротеинов антиоксидантного действия в крови больных при инсулинзависимом диабете (ИЗД) и при инсулиннезависимом диабете (ИНД) создает фон соответственного оксидативного стресса. При ИЗД в плазме крови больных наблюдается гиперлипидемия (гипертриглицеридемия), рост липидной пероксидации, однако ощутимого изменения эндогенных уровней антиоксидантных систем:  $Cu$ ,  $Zn$ -супероксиддисмутазы (СОД), каталазы,  $\alpha$ -токоферола не отмечается, при этом заметно возрастает величина отношения  $\alpha$ -токоферола и холестерина [13]. При сравнительно длительном покое или повышенной физической нагрузке при ИЗД наблюдается ослабление действия антиоксидантной защитной системы с соответственным снижением эндогенных уровней СОД и каталазы [8], эндогенного уровня антиоксидантной защитной системы плазмы: церулоплазмينا (ЦП), трансферрина (ТФ),  $\alpha$ -токоферола, мочевой кислоты и альбумина [7]. С другой стороны, при ИНД (диабет типа 2), сопровождающемся нефритом, в эритроцитах повышается уровень липидной пероксидации и снижается активность СОД и каталазы [14]. При неосложненном ИНД в гемолизате эритроцитов, наоборот, происходит снижение уровня липидной пероксидации, активности глутатионредуктазы и пероксидазы с одновременным повышением уровня восстановленного глутатиона, СОД и каталазы [15]. Имеются литературные данные о том, что в плазме крови при ИНД уровень ЦП существенно повышается [6, 11].

Учитывая разноречивость литературных данных, для выявления полной картины оксидативного стресса в крови больных с ИЗД мы задались целью одновременного и комплексного определения в крови эндогенных уровней как ряда известных металлопротеинов антиоксидантного действия (МАД), так и открытых недавно новых металлопротеинов прооксидантного

действия (МПД) – регуляторов метаболизма активных форм кислорода (АФК).

### Материал и методы

Была исследована венозная кровь у больных ИЗД (11 мужчин в возрасте 42–65 лет) с давностью заболевания 4–5 лет. В качестве контроля были использованы показатели донорской крови. Из крови больных ИЗД и донорской крови (по 12 мл) было осуществлено одновременное и комплексное выделение, очистка и количественное определение ряда МПД (цитохромы В-558 III и В-558 IV из мембран эритроцитов, супероксидпродуцирующий липопротеин – супрол из сыворотки крови, а также цитохрома В-5 из растворимой фракции эритроцитов) и МАД –  $Cu$ ,  $Zn$ -СОД и каталазы из растворимой фракции эритроцитов, ТФ и ЦП из сыворотки крови [4, 5]. Эндогенные уровни МАД и МПД крови определяли путем вычисления плотности максимального оптического поглощения: для цитохрома В-5 при 525 нм, цитохромов В-558–530 нм, супрола – 430 нм (слабое поглощение), ЦП – 610 нм и ТФ – 470 нм. Супероксиддисмутазную активность фракций и супероксидпродуцирующую активность супрола определяли нитротетразолиевым синим (НТС) методом путем вычисления процента ингибирования (в случае СОД) или стимулирования (в случае супрола) образования формазана при восстановлении НТС супероксидными радикалами ( $O_2^{\cdot -}$ ) при 560 нм. За единицу активности СОД и супрола принимали то количество фракции, которое вызывает 50% ингибирование или стимулирование образования формазана при 20° для СОД и супрола соответственно. Каталазную активность фракций определяли методом перманганатометрии путем вычисления количества расщепляющейся перекиси водорода за 1 мин при 20°. За единицу каталазной активности принимали то количество

фракции, которое вызывает расщепление  $0.1 \text{ M H}_2\text{O}_2$  в приведенных условиях. Удельную активность указанных металлопротеинов определяли в расчете на 1 мл сыворотки или эритроцитов. Статистическую обработку полученных данных осуществляли вариационным методом Стьюдента-Фишера с определением критерия Р.

### Результаты и обсуждение

При ИЗД эндогенные уровни МАД и МПД по сравнению с контролем подвергаются изменениям в разной степени. Если из супероксидпродуцирующих металлопротеинов уровень цитохрома В-5 по сравнению с донорской кровью не изменяется (таблица), то на фоне повышения уровня цитохромов В-558 III и В-558 IV наблюдается снижение уровня супрола с соответственным повышением его  $\text{O}_2^-$ -продуцирующей активности. По-видимому, последний эффект связан с активированием супрола *in vivo* [3]. Из АФК утилизирующих металлопротеинов только уровень ЦП повышен на 51,1%, в то время как уровень МАД снижен на 139,4% по сравнению с контрольными показателями. Изменения эндогенных уровней металлопротеинов крови – регуляторов метаболизма АФК несколько различаются при ИЗД и при экспериментальном 21-дневном аллоксановом диабете [1], кроме эндогенных уровней эритроцитарных мембранных цитохромов В-558, которые повышены как у больных ИЗД, так и у аллоксандиабетических крыс. Это свидетельствует о том, что в обоих случаях снижена стабильность эритроцитарных мембран, что связано с облегчением отщепления цитохромов В-558, являющихся функционально-структурными компонентами этих мембран [3, 9]. Однако, если при аллоксановом диабете при росте уровней  $\text{O}_2^-$ -продуцирующих цитохромов В-558 организм вырабатывает соответственно повышенный уровень утилизирующих АФК металлопротеинов [1], то у больных ИЗД адаптационные механизмы организма фактически не в силах повысить суммарный уровень антирадикальных защитных ключевых металлопротеинов крови, что, по-видимому, связано с давностью заболевания.

Приведенные количественные характеристики оксидативного стресса, связанные с изменениями эндогенных уровней ключевых МАД и МПД – регуляторов метаболизма АФК, дают основание для применения препаратов антиоксидантного действия (витамины Е и С, ортогтеин, СОД-мимик комплексы) [2, 10, 12] с целью стабилизации эритроцитарных мембран, которая заметно снижена у больных ИЗД. Можно предположить, что приведенные факторы играют немаловажную роль в патогенезе ИЗД и осложняют

Таблица

Относительные изменения (%) эндогенных уровней МАД и МПД крови по сравнению с показателями донорской крови, которые принимаются за 100% у больных при ИЗД  
( $n=8$ ,  $P<0,05$ )

Металлопротеины	% изменения эндогенных уровней МАД и МПД при ИЗД
Церулоплазмин	+19,1±3,2
Трансферрин	-52,2±8,4 ( $P<0,04$ )
Cu, Zn-СОД	-14,2±1,9
Каталаза	-93,1±11,4 ( $P<0,02$ )
Цитохром В-558	нет изменений
Цитохром В-558 III	-56,2±8,9 ( $P<0,02$ )
Цитохром В-558 IV	+14,3±2,5
Супрол	-16,4±2,5
$\text{O}_2^-$ -продуцирующая активность супрола	+26,3±4,1

или практически сводят к минимуму эффективность общепринятого лечения этого заболевания.

Поступила 31.05.02

**Թթվածնի ակտիվ ձևերի նյութափոխանակությունը կարգավորող մեթալոպրոթեինների  
էնդոգեն մակարդակների գնդաշարժերը ինսուլինկախյալ շաքարախտով  
հիվանդների արյան մեջ**

Ինսուլինային կախվածությամբ տիպ 1 շաքարախտով հիվանդների արյան պրոօքսիդանտային  $^{3/2}$  էնդոքսյան մետալոպրոթեինների (ցիտոքրոմներ b-5, b-558 III, b-558 IV և սուպրոլ) և հակաօքսիդանտային ազդեցության մետալոպրոթեին-

ների (Cu, Zn-SOD, կատալազ, ցերուլոպլազմին և տրանսֆերին) զուտարյան էնդոգեն մակարդակները համապատասխանաբար աճում են (51,1%) և նվազում (139,4%)՝ ստուգիչ ցուցանիշների համեմատ:

**The shifts in the endogenous levels of metalloproteins regulating reactive oxygen species in the blood of patients with insulin-dependent diabetes**

H. R. Vardanyan, R. M. Simonyan, D. M. Gevorkyan, M. A. Simonyan

In comparison with the control data, an increase (to 51,1%) in the endogenous levels of prooxidant action metalloproteins (cytochromes b-5, b-558 III, b-558 IV and suprol) and decrease (to 139,4%) in the levels of

those of antioxidant action (Cu, Zn-SOD, catalase, ceruloplasmin and transferrin) in the blood of the insulin-dependent diabetes patients are observed.

**Литература**

1. *Варданян А. Р., Геворкян Д. М., Агаджанов М. И., Симонян М. А.* Мед. наука Армении, 1999, 39, 2, с. 38.
2. *Геворкян Д. М.* Применение витамина Е и супероксиддисмутазы при диабете. Метод. реком. Ереван, 1984.
3. *Симонян М. А., Бабалян М. А., Симонян Г. М.* Биохимия, 1995, 60, с. 1977.
4. *Симонян М. А., Симонян Г. М., Григорян Г. Г., Симонян Р. М.* Лицензия изобрет. N908. Армпатент, 2001.
5. *Симонян М. А., Симонян Г. М., Мелконян Р. В.* Пром. собственность (Официальный бюлл. Армпатента). Ереван, 1977.
6. *Androne L., Gavan N. A., Veresiu I. A., Orasan R.* In vivo, 2000, 14, p. 327.
7. *Asayama K., Uchida N., Nakane N. et al.* Free Radic. Biol. Med., 1993, 15, p. 597.
8. *Atalay M., Laaksonen D. R., Niskanen L. et al.* Acta Physiol. Scand., 1997, 161, p.195.
9. *Batot G., Paclat M. H., Doussi'ere J. et al.* Biochim. Biophys. Acta, 1998, 1406, p.188.
10. *Brainard J. et al.* Arch. Ophthalmol., 1982, 100, p.1832.
11. *Daimon M., Susa S., Yamatan K. et al.* Diabetes Care, 1998, 21, p.1525.
12. *Kajanachumpol S., Kominds S., Mahaisirijodom A. J.* Med. Assoc. Thai., 1997, 80, p.372.
13. *Kedzioza-Komatowska K. Z., Luciak M. et al.* Nephrol. Dial. Transplant., 1998, p.13.
14. *Matkovics B., Kotorman M., Varga I.S. et al.* Acta Physiol. Hung., 1997-1998, 85, p.107.
15. *Telci Metab. Res., 2000, 32, p.40.*

## Корректирующее воздействие дельта-сониндуцирующего пептида на фосфолипидный состав мембран эритроцитов и митохондрий печени в условиях акустического стресса

М.М. Мелконян, Л.М. Айвазян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра общей и биорганической химии  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

**Ключевые слова:** шумовой стресс, дельта-сониндуцирующий пептид, фосфолипиды, эритроцитарные мембраны, митохондрии

Как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, обязательным компонентом стресса любой этиологии является интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с изменениями качественного набора и количественного содержания мембранных фосфолипидов (ФЛ), сдвигами в уровне инозитолсодержащих ФЛ и компонентов фосфатидилхолинового цикла [15], конформационными изменениями мембраносвязанных белков, приводящими к прямой химической модификации мембранных протеинов – ферментов и рецепторных белков, изменениям их липидного микроокружения [3,14]. В настоящее время с целью профилактики окислительного стресса применяется широкий арсенал соединений, обладающих в том числе выраженными антиоксидантными свойствами. Известно, что дельта-сониндуцирующий пептид (ДСИП) обладает широким профилем нейромодуляторной, антистрессорной активности [8,13]. В связи с этим весьма актуальным является глубокое изучение механизмов антиоксидантного, адаптогенного, корректирующего действия ДСИП на изучаемые биологические системы в условиях острого акустического стресса. Цель настоящего исследования заключалась в изучении изменений качественного и количественного состава ФЛ эритроцитарных мембран (ЭМ) и митохондриальной фракции печени в условиях акустического стресса при применении ДСИП.

### Материал и методы

Экспериментальные животные (белые беспородные крысы - самцы массой 180–220г), содержащиеся на обычном рационе в вивариуме, были разделены на 3 группы. Животные II и III опытных групп подвергались

воздействию шума уровнем 91дБА с максимальной энергией в области средних и высоких частот однократно в течение 2 ч (острый акустический стресс); животным III опытной группы за 1ч до начала воздействия шума внутрибрюшинно вводили ДСИП в дозе 12 мкг/100г массы тела. Интактные животные составили контрольную группу. Животных всех групп декапитировали под легким эфирным наркозом. Митохондрии печени выделяли по методу Schnaitman [12], ЭМ – по методу Limber [11]. Экстракция ФЛ из ацетоновых порошков ЭМ и митохондрий проводилась по методу [9] в модификации [4]. Фракционирование индивидуальных ФЛ осуществлялось с помощью одномерной хроматографии в тонком слое силикагеля марки «КСК» в системе растворителей хлороформ:метанол:аммиак (65:35:5). Идентификация пятен ФЛ проводилась с помощью химически чистых свидетелей производства «Sigma» (США). Минерализация липидного фосфора осуществлялась в среде серной и азотной кислот с последующим пересчетом его содержания в мкг на 1мг ацетонового порошка [6]. Результаты подвергались статистической обработке с использованием программы SPSS.

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований состава ФЛ ЭМ показали (табл.1), что в условиях воздействия шума происходят сдвиги в уровне отдельных представителей нейтральных ФЛ, наделенных, как известно, пластическими функциями, и кислых ФЛ, характеризующихся высокой степенью обменяемости [2, 4], в то время как суммарное количество нейтральных и кислых ФЛ практически не изменяется.

Так, в условиях воздействия шума происходит снижение уровня и фосфатидилхолинов (ФХ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭА) и монофосфоинозитидов (МФИ) соответственно на 37, 22, 29%, однако содержание сфингомиелинов (СФМ), фосфатидилсеринов (ФС) и кардиолипидов (КЛ) повышается соответственно на 32, 5, 9%. Особенно значимыми, являются сдвиги в содержании лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) в ЭМ: наблюдается значительное увеличение их содержания (+51%), что, возможно, связано как с повышением активности фосфолипазы А<sub>2</sub> с выбросом большого количества полиеновых жирных кислот в пул ПОЛ с

активацией процессов свободнорадикального окисления, так и активацией лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Известно, что ЛФХ образуют рыхлые структуры, что определяет их детергентное действие на биомембраны, и вследствие этого могут оказывать мембранотоксическое и мембранолитическое влияние [10]. Вместе с тем установлено, что ЛФХ образуются в клеточных мембранах под воздействием наружных сигналов и влияют на эффект, вызванный этими сигналами. В настоящее время ЛФХ относятся к группе вторичных посредников, образующихся при активации гормоночувствительной цитозольной фос-

Таблица 1

Количественный и качественный состав фосфолипидов (мкг липидного фосфора /мг ацетонового порошка ЭМ) эритроцитарных мембран крыс в условиях острого акустического стресса и на фоне введения ДСИП

Фосфолипиды	Контроль	Шум	Шум+пептид
Монофосфоинозитиды	0.52±0.01	0.37±0.01 p<0.001	0.62±0.004 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Лизофосфатидилхолины	0.61±0.01	0.92±0.01 p<0.001	0.70±0.01 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Сфингомиелины	1.25±0.07	1.65±0.1 p<0.001	1.41±0.12 p <sub>1</sub> <0.05 p <sub>2</sub> <0.01
Фосфатидилхолины	1.71±0.05	1.07±0.07 p<0.001	1.53±0.17 p <sub>1</sub> <0.1 p <sub>2</sub> <0.005
Фосфатидилсерины	0.88±0.01	0.92±0.01 p<0.001	0.91±0.01 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.01
Фосфатидилэтаноламины	0.51±0.01	0.40±0.01 p<0.001	0.45±0.01 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Кардиолипиды	0.56±0.02	0.61±0.01 p<0.001	0.59±0.01 p <sub>1</sub> <0.005 p <sub>2</sub> <0.01
Сумма нейтральных ФЛ (СНФЛ)	4.08±0.08	4.04±0.12 p<0.5	4.09±0.26 p <sub>1</sub> <1 p <sub>2</sub> <1
Сумма кислых ФЛ (СКФЛ)	1.96±0.021	1.90±0.02 p<0.002	2.12±0.014 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Суммарное количество ФЛ	6.04±0.09	5.94±0.13 p<0.001	6.21±0.3 p <sub>1</sub> <0.005 p <sub>2</sub> <0.01
СНФЛ/СКФЛ	2.08	2.13	1.93

Примечание. Здесь и в табл. 2 P<sub>1</sub> – достоверность по отношению к контролю, P<sub>2</sub> – достоверность по отношению к результатам соответствующей группы, подвергшейся воздействию шума без введения ДСИП.

фолипазы А<sub>2</sub>. Таким образом, хотя нельзя считать механизм действия ЛФХ до конца выясненным, он занял прочное место в списке липидных вторичных мессенджеров и играет важную роль в механизмах регуляции [5].

На фоне введения ДСИП наблюдается тенденция приближения показателей к контрольным величинам, однако не все показатели сохраняют контрольный уровень. В частности, уровень ЛФХ хотя и значительно ниже по сравнению с данными животных, подвергающихся воздействию шума, тем не менее

продолжает оставаться выше контрольных величин (+14%). Подобная тенденция наблюдается в уровне СФМ, ФС и КЛ. Некоторые показатели, сниженные в условиях воздействия шума, на фоне введения ДСИП возрастают, превышая контрольные величины, в частности, уровень МФИ повышается на 19%. Уровни ФХ и ФЭА, выраженно сниженные в условиях воздействия шума, продолжают оставаться ниже контрольных значений, однако сдвиги менее выражены (на 10,5 и 12% соответственно).

Таблица 2

Количественный и качественный состав фосфолипидов (мкг липидного фосфора /мг ацетонового порошка сухого веса ткани) митохондриальной фракции печени крыс в условиях острого акустического стресса и на фоне введения ДСИП

Фосфолипиды	Контроль	Шум	Шум+пептид
Монофосфоинозитиды	0.61±0.01	0.79±0.04 p<0.001	0.53±0.01 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Лизофосфатидилхолины	0.56±0.01	0.99±0.08 p<0.001	0.63±0.01 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Сфингомиелины	0.71±0.01	0.71±0.01 p<1	0.71±0.01 p <sub>1</sub> <1 p <sub>2</sub> <1
Фосфатидилхолины	3.62±0.15	2.29±0.11 p<0.001	2.91±0.1 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Фосфатидилсерины	1.3±0.09	1.17±0.12 p<0.1	1.51±0.16 p <sub>1</sub> <0.05 p <sub>2</sub> <0.005
Фосфатидилэтанолламины	1.68±0.06	1±0.1 p<0.001	2.32±0.1 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Кардиолипиды	0.96±0.02	0.83±0.01 p<0.001	1.17±0.11 p <sub>1</sub> <0.05 p <sub>2</sub> <0.01
Сумма нейтральных ФЛ (СНФЛ)	6.57±0.14	4.99±0.14 p<0.001	6.57±0.08 p <sub>1</sub> <1 p <sub>2</sub> <0.001
Сумма кислых ФЛ (СКФЛ)	2.87±0.08	2.79±0.12 p<0.5	3.21±0.21 p <sub>1</sub> <0.01 p <sub>2</sub> <0.005
Суммарное количество ФЛ	9,44±0.12	7.78±0.20 p<0.001	9.78±0.2 p <sub>1</sub> <0.05 p <sub>2</sub> <0.001
СНФЛ/СКФЛ	2.29	1.79	2.05

Отношение суммы нейтральных фосфолипидов к сумме кислых фосфолипидов (СНФЛ/СКФЛ), не претерпевшее достоверных сдвигов у стрессированных животных, при введении ДСИП снижается ниже контрольных значений. Вероятно, это связано с формированием структуры мембран, менее подверженной ПОЛ. Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что ДСИП имеет регуляторное воздействие на содержание отдельных представителей ФЛ в ЭМ, оказывая мембраностабилизирующее влияние на структурное состояние ЭМ крыс в условиях воздействия шума. О мембраностабилизирующем воздействии ДСИП свидетельствуют и данные, полученные в условиях холодного стресса [7].

Анализ фосфолипидного состава митохондриальной фракции печени крыс (табл. 2) также выявил значительные изменения в условиях воздействия шума. Так, было отмечено резкое увеличение уровня ЛФХ (+77%). Подобные, однако менее выраженные сдвиги, наблюдаются и в содержании МФИ (+29%). Уровень же ФХ и ФЭА резко снижается соответственно на 37 и 41%. Эти данные коррелируют с данными, полученными нами ранее при изучении интенсивности ПОЛ в печени крыс [1].

Изучение уровня ФС и КЛ показало, что в условиях воздействия шума происходит незначительное снижение уровня ФС (на 10%) и КЛ (на 13,5%). Таким образом, в условиях острого акустического стресса происходит достоверное снижение СНФЛ (-24%,  $P < 0.001$ ) митохондриальной фракции печени и соответ-

ственно коэффициента СНФЛ/СКФЛ.

Сдвиги в содержании ФЛ митохондриальных мембран печени отмечаются также в условиях воздействия шума на фоне предварительного введения ДСИП. Однако интенсивность изменений менее выражена, а направленность сдвигов в ряде случаев имеет противоположный характер. При этом уровень СФМ практически не изменяется как в условиях стресса, так и на фоне введения ДСИП, а уровень МФИ, повышенный у стрессированных животных, на фоне введения ДСИП ниже контрольных значений (-13%).

Изучение содержания ФС, ФЭА, КЛ показало, что предварительное введение ДСИП приводит к повышению их содержания соответственно на 16, 38 и 22%.

Таким образом, на фоне введения ДСИП уровень СНФЛ, сниженный в условиях воздействия шума, повышается до нормы, а уровень СКФЛ превышает контрольные значения (+12%), и соответственно наблюдается смещение коэффициента СНФЛ/СКФЛ в сторону контрольных величин.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что предварительное внутрибрюшинное введение ДСИП животным в условиях острого акустического стресса оказывает регуляторное воздействие на качественный и количественный состав фосфолипидов и на отношение СНФЛ/СКФЛ как в митохондриальной фракции печени, так и эритроцитарных мембранах.

Поступила 23.06.02

## Դեղատնային հարուցող պեպտիդի կարգավորիչ ազդեցությունը էրիթրոցիտային թաղանթների և լյարդի միտոքոնդրիումների ֆոսֆոլիպիդների կազմի վրա աղմկային սթրեսի պայմաններում

Մ. Մ. Մելքոնյան, Լ.Մ. Այվազյան

Հետազոտված է դեղատնային հարուցող պեպտիդի (ԴԶՀՊ) ազդեցությունը առնետների լյարդի միտոքոնդրիումների, էրիթրոցիտների թաղանթների գլիցերոֆոսֆոլիպիդների (ՖԼ) որակական և քանակական կազմի վրա աղմկային սթրեսի պայմաններում (2 ժամյա աղմուկի ազդեցություն, 91 dBA):

Հետազոտությունների արդյունքները վկայում են ԴԶՀՊ-ի որոշակի կանխարգելիչ ազդեցության մասին սթրեսի պայմաններում առաջացող տեղաշարժերի վրա:

## Correction of the phospholipids content of erythrocytes and liver mitochondrial membranes by the delta-sleep inducing peptide at acoustic stress conditions

M.M. Melkonyan, L.M. Ayvazyan

The effects of delta sleep-inducing peptide (DSIP) on the content of phospholipids (PL) in the rat erythrocyte membranes (EM) and liver mitochondrial fractions under acoustic stress (2-hour high level noise action, 91 dBA) conditions has been studied. The data obtained testify to

the preventive effect of the intraperitoneal administration of DSIP on the quantitative and qualitative contents of PL of erythrocyte membranes and liver mitochondrial fractions in experimental animals in conditions of acute acoustic stress.

### Литература

1. Айвазян Л.М. Медицинская наука Армении, 2002, 2, с. 24.
2. Антонов В.Ф. В кн.: Липиды и ионная проницаемость мембран. М., 1982, с. 81.
3. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1994, 10, с. 343.
4. Карагезян К.Г. В кн.: Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности организма. Ереван, 1972.
5. Проказова Н.В., Звездина Н.Д., Коротаева А.А. Биохимия, 1998, т.63, 1, с.38.
6. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований. Липидный и энергетический обмен (учебное пособие). Л., 1982, с.101.
7. Шустанова Т.А., Милутина Н.П., Бондаренко Т.И., Михалева И.И. Бюлл. эксп. биол. и мед., 1999, т.128, 9, с.317.
8. Bondarenko T.I., Miliutina N.P., Shustanova T.A., Mikhalava I.I. Ross. Fiziol. Zh. Im. Sechenova, 1999, Aug. 85, 8, p. 1080.
9. Folch J. J. Biol. Chem., 1942, 146, p. 35.
10. Jackson M.J., Jones D.A., Harris E.J. Biosci. Rep., 1984, 4, 7, p. 581.
11. Limber G.K., Roy Davis, Seymour Bakerman. Blood, 1970, 36, p. 111.
12. Schnaitman G., Ervin V., Greenwalt J. Cell. Biol., 1967, 32, p.719.
13. Schneider-Helmert D., Schoenenberger G.A. Trends. Neurosci., 1995, Apr. 18, 4, p.172.
14. Smith M., Jayanthi S., Kalpanadevi V., Varalakshmi P. Pharmacol.Res., 1993, 27, 4, p.309.
15. Sumathi R., Jayanthi S., Kalpanadevi V., Varalakshmi P. Pharmacol. Res. 1993, 27, 4, p. 309.

## Стресс-реакция микроциркуляторной системы сердца и интракардиальных нервных структур молодых и старых крыс

С. А. Сисакян, А. Б. Семерджян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра медицинской биологии и генетики*

*375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** стресс, миокард, гемомикроциркуляция, адренергические и холинергические структуры, возраст

Стрессорное повреждение миокарда является достаточно актуальной проблемой, так как в основе патогенеза развития многих кардиоваскулярных заболеваний лежат стресс-индуцированные процессы, которые могут проявляться нарушениями микроциркуляторного русла миокарда и изменениями в содержании биогенных аминов в интракардиальных нервных структурах [3, 6].

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что увеличение интенсивности эмоционального стресса приводит к развитию повреждений сердечной мышцы [4, 12, 18, 21, 25]. Такие же повреждения наблюдались и у животных при действии больших доз катехоламинов [9, 13]. Реакция организма на экстремальные воздействия во многом зависит от уровня развития и функционального состояния гемомикроциркуляции и нервных структур сердечно-сосудистой системы, подвергающихся изменениям в процессе старения [2].

Учитывая вышеизложенное, нами были изучены морфологические и функциональные изменения гемомикроциркуляторной системы сердца, а также адренергические и холинергические нервные структуры при разных сроках иммобилизации и возможности восстановления этих сдвигов у молодых и старых крыс после стрессорного воздействия.

### Материал и методы

Опыты были поставлены на 52 белых беспородных крысах-самцах массой 80–100 г (молодые) и 280–300 г (старые). Животные иммобилизовались путем фиксации на спине в течение 2 и 6 ч. Каждая группа молодых и старых животных была подразделена на следующие подгруппы: контрольная группа (n=10 – молодые; n=6 – старые), иммобилизация в течение 2 ч (n=10; 6), иммобилизация в течение 6 ч. (n=8; 6), через

24 ч после двухчасовой иммобилизации (n=6; 6). Декапитация производилась в условиях нембуталового наркоза (40 мг/кг, в/б). Сердце фиксировалось в абсолютном ацетоне и 5% формалине. Капиллярное русло изучалось модифицированным методом С. А. Сисакяна [10] по определению активности кислой фосфатазы и АТФ-азным методом в модификации А. М. Чилингаряна [14].

Для выявления адренергических терминалей криостатные срезы толщиной 20–25 мкм обрабатывались методом Falck-Hillar в модификации Швалева В.Н., Жучковой Н. И. [15] и Тогге J. С. [26] и изучались под люминесцентным микроскопом. Холинергические нервные структуры выявлялись методом Karnovsky-Roots [23].

На гистологических препаратах среднего слоя левого желудочка с помощью окуляр-микрометра подсчитывались средний диаметр, общая длина капилляров (плотность капилляров) на единицу площади сердечной мышцы, диффузионное расстояние, обменная поверхность капилляров (ОПК), равная  $\pi dl$  и емкость капиллярного русла (ЕКР), определяемая по формуле  $\pi^2 l^3$ , где  $d$  – диаметр, а  $r$  – радиус капилляров.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании препаратов контрольной группы как молодых, так и старых животных была выявлена непрерывная капиллярная сеть, капилляры с ровными контурами расположены параллельно. Выявлялась также хорошо выраженная поперечная исчерченность мышечных волокон. В отличие от этого, у животных обеих возрастных групп, пере-

несших 2-часовой иммобилизационный стресс (ИС), капиллярная сеть местами была прерывистой, зачастую выявлялись капилляры с неровными контурами, иногда отсутствовала поперечная исчерченность мышечных волокон. Отмеченные изменения были более

выражены при 6-часовом воздействии.

Морфометрические измерения показали, что диаметр капилляров в контрольной группе молодых животных составил  $6.87 \pm 0.1$  мкм, а расстояние диффузии  $8.63 \pm 0.59$  мкм (табл. 1).

Таблица 1

Морфометрические показатели гемомикроциркуляции миокарда при иммобилизации молодых животных

Морфометрические показатели	Контроль	ИС 2 ч	ИС 6 ч	Через 24 ч после 2 ч ИС
Диаметр капилляров (мкм)	$6.87 \pm 0.1$	$5.93 \pm 0.27^*$	$5.07 \pm 0.26^{**}$	$6.53 \pm 0.17$
Расстояние диффузии (мкм)	$8.63 \pm 0.59$	$11.35 \pm 1.11^*$	$12.2 \pm 0.47^{**}$	$9.49 \pm 0.36$
Общая длина капилляров на ед. площади сердечной ткани (мкм)	$4043.09 \pm 110.58$	$3437.97 \pm 6.87^*$	$2760.01 \pm 366.93^*$	$3816.49 \pm 294.92$
ОПК (мм <sup>2</sup> )	$87.21 \pm 2.15$	$64.09 \pm 3.22^{**}$	$44.63 \pm 2.95^{**}$	$77.97 \pm 4.5^{\#}$
ЕКР (мм <sup>3</sup> )	$0.15 \pm 0.004$	$0.1 \pm 0.01^{**}$	$0.057 \pm 0.04^{**}$	$0.13 \pm 0.01^{\#}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 \*  $p < 0.01$ ; \*\*  $p < 0.001$  – достоверность разницы с контролем; #  $p < 0.05$  – достоверность разницы с группой животных, подвергшихся 2 ч ИС

Через 2 ч после иммобилизации отмечалось некоторое уменьшение диаметра капилляров, а межкапиллярное расстояние значительно увеличилось. Шестичасовая иммобилизация вызвала более выраженное сужение диаметра капилляров и увеличение расстояния диффузии. Изменения указанных показате-

телей закономерно отражались на показателях ОПК и ЕКР. Как видно из табл. 1, через 2 ч после иммобилизации по сравнению с контролем эти показатели уменьшаются соответственно на 26.51 и 33.33%, а через 6 ч – на 48.82 и 62%.

Таблица 2

Морфометрические показатели гемомикроциркуляции миокарда при иммобилизации старых животных

Морфометрические показатели	Контроль	ИС 2 ч	ИС 6 ч	Через 24 ч после 2 ч ИС
Диаметр капилляров (мкм)	$5.84 \pm 0.09$	$5.27 \pm 0.16^*$	$4.85 \pm 0.10^{**}$	$5.58 \pm 0.12$
Расстояние диффузии (мкм)	$8.4 \pm 0.33$	$11.91 \pm 0.36^{**}$	$12.53 \pm 0.31^{**}$	$10.7 \pm 0.57$
Общая длина капилляров на ед. площади сердечной ткани (мкм)	$2765.33 \pm 97.04$	$2307.87 \pm 86.74^*$	$2152.79 \pm 120.04^*$	$2694.07 \pm 167.3$
ОПК (мм <sup>2</sup> )	$50.51 \pm 2.01$	$38.24 \pm 1.89^*$	$32.23 \pm 2.00^{**}$	$47.25 \pm 2.96^{\#}$
ЕКР (мм <sup>3</sup> )	$0.074 \pm 0.003$	$0.050 \pm 0.004^{**}$	$0.040 \pm 0.02^{**}$	$0.066 \pm 0.005^{\#}$

В контрольной группе старых животных диаметр капилляров составил  $5.84 \pm 0.09$  мкм, а расстояние диффузии  $8.4 \pm 0.33$  мкм (табл. 2). В группе старых животных, подвергшихся 2- часовому ИС, диаметр капилляров уменьшился на 9.76%, расстояние диффузии увеличилось на 41.79%, а через 6 ч – 16,95 и 32, 96% соответственно; ОПК и ЕКР после 2-часового воздействия уменьшились на 24.9 и 33.33%, а после шестичасового стресса – на 36.19 и 45.94%.

Через 24 ч после 2-часовой иммобилизации в обеих возрастных группах отмечалась тенденция к восстановлению вышеперечисленных показателей. Более того, наблюдалось достоверное ( $p < 0.05$ ) увеличение ОПК и ЕКР на 21.65 и 27% у молодых и на 23.56 и 32% у старых животных по сравнению с этими же показателями в соответствующих возрастных группах после 2-часовой иммобилизации.

В отличие от молодых животных у старых крыс

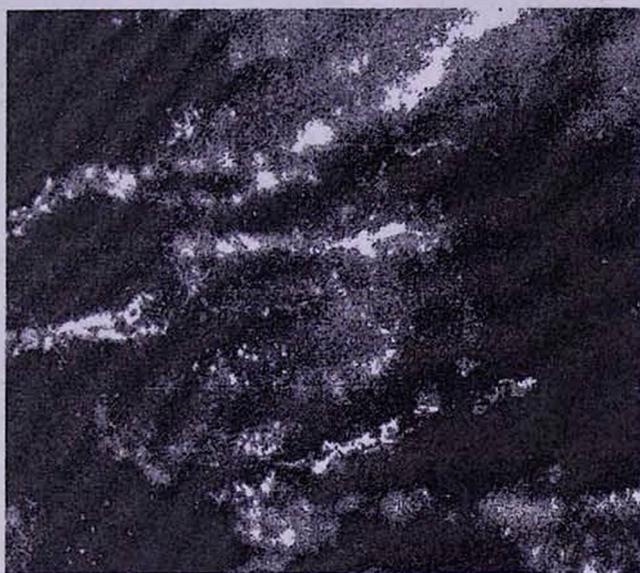


Рис. 1. Межпредсердная перегородка интактного миокарда старых животных. Видны интенсивно люминесцирующие адренергические волокна. Метод В.Н. Швалева. Об. 40, ок. 7.

Иногда регистрировались относительно крупные сосуды ( $d=35-40$  мкм), стенки которых окутаны адренергическими волокнами. Наибольшая плотность адренергических волокон наблюдалась в области предсердий и межжелудочковой перегородки по сравнению с желудочками. В отличие от старых животных контрольной группы в миокарде молодых крыс наблюдалась более плотная адренергическая сеть.

У животных обеих возрастных групп после 2 и 6 ч стрессорного воздействия установлено уменьшение

отмечалось достоверное ( $p < 0.001$ ) уменьшение общей длины капилляров на единицу площади сердечной ткани (плотность капилляров). Так, если у молодых контрольных животных она составляла  $4043.09 \pm 110.58$  мкм, то у старых животных –  $2765.33 \pm 97.04$  мкм. Установлено также достоверное ( $p < 0.001$ ) уменьшение среднего диаметра капилляров у старых крыс, что подтверждается данными литературы [11, 17, 19, 24].

Определенный интерес представляют данные по изучению распределения адренергических и холинергических структур сердца у контрольных и подопытных животных разных возрастных групп. Так, на обработанных раствором глиоксиловой кислоты микроскопических препаратах сердца молодых крыс из контрольной группы выявляются интенсивно люминесцирующие волокна в области предсердий и межпредсердной перегородки (рис. 1).

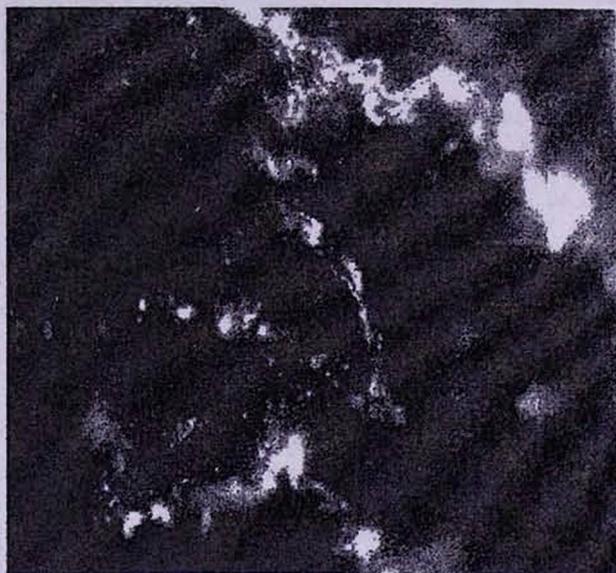


Рис. 2. Адренергические нервные волокна межпредсердной перегородки у старых крыс, подвергшихся стрессорному воздействию. Менее интенсивно люминесцирующие волокна с неровными контурами, а также интенсивно свящающиеся гранулы по ходу волокон. Метод В.Н. Швалева. Об.40, ок. 7.

интенсивности люминесценции и плотности адренергических волокон как в предсердиях (рис. 2), так и в желудочках, особенно у молодых животных после продолжительного стрессорного воздействия. Отмечалась фрагментация нервных волокон, по ходу отдельных волокон обнаруживались варикозные расширения.

На препаратах, обработанных методом Karnovsky-Roots, у всех контрольных животных в области предсердий выявлялись многочисленные холинергические

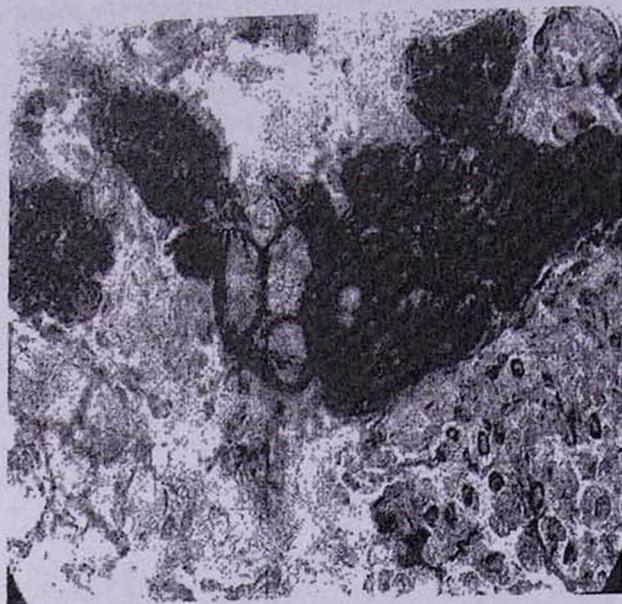


Рис. 3. Миокард интактных молодых крыс. Видна интенсивная окраска в перикарионах ацетилхолин-позитивных нервных клеток. Метод Карновского-Рутс. Об. 40, ок. 10.

волокна, а также единичные нервные клетки. Достаточно высокая активность холинэстеразы, особенно в перикарионах этих клеток и нервных волокнах (рис. 3), заметнее выражена в контрольной группе молодых животных. Отражением высокой активности холинэстеразы является наличие крупнозернистого темного осадка сульфида меди в перикарионах нервных клеток.

У подопытных животных после 2 и 6 ч ИС активность холинэстеразы значительно уменьшалась, а в перикарионах нервных клеток (рис. 4) и в собственно нервных волокнах обнаруживался слабо окрашенный мелкозернистый осадок.

В постстрессорном периоде (24 ч) отмечалось заметное восстановление как адренергических, так и холинергических нервных структур сердца, измененных после двух часов иммобилизации.

Таким образом, у животных после 2 и 6 ч. ИС в капиллярном русле миокарда отмечались морфологические и функциональные сдвиги, которые проявляются изменением контуров и хода капилляров. Сдвиги основных морфофункциональных показателей микроциркуляторного русла миокарда прямо пропорциональны продолжительности стрессорного воздействия. Частичное восстановление этих показателей отмечалось уже через 24 ч после 2-часового ИС. Стрессорные изменения сопровождаются качественными и

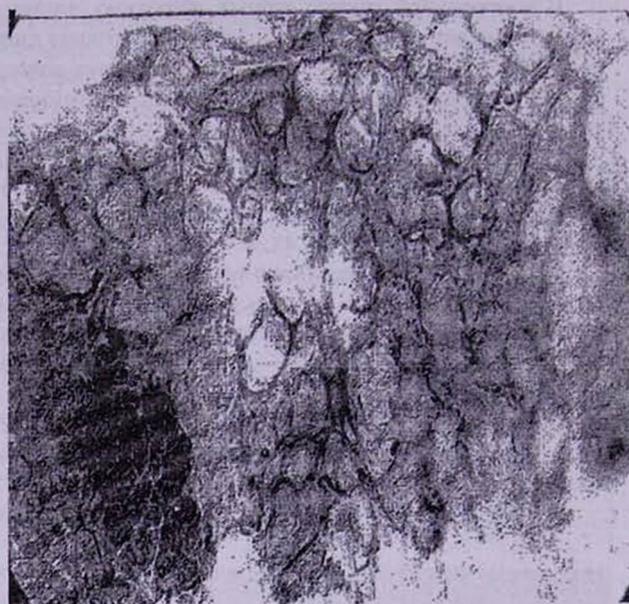


Рис. 4. Миокард молодых крыс после иммобилизации. Слабая окраска в перикарионах холинергических нервных клеток с едва заметными контурами. Метод Карновского-Рутс. Об. 40, ок. 10.

количественными сдвигами интракардиальных нервных структур. Уменьшается активность холинэстеразы как в перикарионах, так и в холинергических волокнах предсердий и желудочков, которые носят обратимый характер. Вместе с тем снижение активности и плотности холинергических нервных структур коррелирует также с возрастом, что совпадает с литературными данными [20].

В области предсердий и межжелудочковой перегородки после 2 и 6 ч стрессорного воздействия значительно уменьшается плотность и интенсивность люминесценции адренергических волокон, по ходу которых иногда обнаруживаются варикозные расширения. Вместе с тем относительно крупные сосуды окутаны сетью весьма слабо люминесцирующих адренергических волокон, а в стенках желудочков обнаруживаются меньшей плотности адренергические волокна. Известно [7], что норадреналин (НА) в сердечной мышце преимущественно связан с адренергическими нейронами: снижение его уровня при иммобилизационном стрессе связано как с усиленным выбросом НА из нервных окончаний, так и уменьшением его обратного захвата. Кроме того, показано [22], что обратный захват НА в миокарде подавляется в условиях симпатической стимуляции при старении. При этом угнетение постсинаптической инактивации нейромедиатора усиливает нервный сигнал, а наличие при этом сер-

дечной патологии может запускать стресс-индуцированные сердечно-сосудистые реакции, особенно усугубляющиеся возрастным понижением вагального тонуса.

Снижение интенсивности свечения и плотности адренергических терминалей при иммобилизационном стрессе было показано также в других исследованиях [3, 5, 9]. Отмеченные изменения в предсердиях и желудочках миокарда проследуют также при старении [1, 8, 16]. В работе Р.А. Серова и соавт. [8] было показано, что плотность адренергических терминалей в течение 24 ч после стрессорного воздействия имела тенденцию к восстановлению. Таким образом, стрессорная реакция со стороны капиллярной системы миокарда у молодых животных выражена сильнее, чем у старых и зависит от сроков иммобилизации. У старых крыс диаметр и плотность капилляров, а также показатели ОПК и ЕКР несколько мень-

ше, чем у молодых животных.

У молодых животных плотность и интенсивность люминесценции адренергических структур и холинэстеразная активность и распределение парасимпатических нервных структур в предсердиях больше, чем у старых крыс. Изменения адренергических и холинэргических структур при стрессорном повреждении миокарда более выражены и значимы у молодых животных.

Постстрессорное частичное восстановление показателей микроциркуляторного русла сердца, его адренергических и холинэргических нервных структур отмечается в обеих возрастных группах, однако сильнее выражено у молодых крыс.

Поступила 23.06.02

### Երիտասարդ և ծեր առնետների սրտի միկրոցիրկուլյատոր համակարգի և ինտրակարդիալ նյարդային կառուցվածքների սթրես-ռեակցիան տարբեր ժամկետների իմոբիլիզացիայի պայմաններում

Ս. Ն. Սիսակյան, Ա. Բ. Սեմերջյան

Ուսումնասիրված են սրտամկանի մազանոթային համակարգի, ադրեներգիկ և խոլիներգիկ նյարդային կառուցվածքների փոփոխությունները երկու հասակային խմբերի առնետների մոտ տարբեր ժամկետների իմոբիլիզացիոն սթրեսի պայմաններում: Ցույց է տրված, որ սթրեսային ռեակցիայի նկատմամբ սրտամկանի մազանոթների տրա-

մաչափի, ընդհանուր տարողության, ինչպես նաև ադրեներգիկ և խոլիներգիկ վերջավորությունների փոփոխություններն ավելի արտահայտված են երիտասարդ կենդանիների մոտ և կախված են սթրեսային ազդակի տևողությունից: Երկժամյա սթրեսից 24ժ անց նկատվում է նշված փոփոխությունների վերականգնման միտում:

### Stress-reaction of heart microcirculatory system and intracardial nervous structures of young and aged rats in conditions of immobilization of different duration

S. H. Sisakian, A. B. Semerjyan

The study of myocardial capillary network, adrenergic and cholinergic nervous structures in young and aged rats exposed to immobilization of different duration showed more expressed stress-induced changes of myocardial capillary diameter, capillary bed capacity, as well as of adrenergic and cholinergic nervous terminals in young

animals, which correlated with the time of stress exposition. In addition, a partial restoration of those changes was observed 24 hrs after the stress caused by 2 hrs immobilization.

## Литература

1. *Амросьев А.П., Кирилюк А.П., Лобанюк Л.М. и др.* Наука и техника, 1984, Минск.
2. *Аршавский И.А.* В кн.: Нервные и эндокринные механизмы стресса. Кишинев, 1980, с. 56.
3. *Буньятян А.М., Марьян К.Л., Каргина-Терентьева Р.А.* Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова, 1985, 71, 5, с. 581.
4. *Горизонтова М.П., Дешевой Ю.Б.* Пат. физиология, 1983, 5, с. 43.
5. *Марьян К.Л., Буньятян А.М.* Архив анат., гист. и эмбр., 1984, 86, 3, с. 34.
6. *Пшенникова М.Г.* Пат. физиол. и эксп. тер., 2000, 4, с. 21.
7. *Рахманкулова Г.М.* В кн.: Функции двигательного аппарата человека и животных. М., 1986, с. 109.
8. *Серов Р.А., Соколова Н.Н.* Архив анат., гист. и эмбр., 1987, 92, 2, с. 36.
9. *Серов Р.А., Чекарева Г.А., Соколова Н.Н., Михайленко Т.Ф.* Фармакология и токсикология, 1987, 50, 4, с. 38.
10. *Сисакян С.А.* Cor et vasa, 1977, 19, 4/5, с. 334.
11. *Соколов В.В., Каплунова О.А.* Морфология, 1997, 111, 2, с. 112.
12. *Ульянинский Л.С.* Физиол. ж. им. И.М. Сеченова, 1994, 80, 2, с. 23.
13. *Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А.* Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск, 1972.
14. *Чилингарян А.М.* Экспериментальная и клиническая медицина АН Арм. ССР, 1977, 17, 5, с. 19.
15. *Швалев В.Н., Жучкова Н.И.* Архив анат., гист. и эмбр., 1979, 6, с. 114.
16. *Швалев В.Н., Сосунов А.А.* Архив патологии, 1983, 45, 5, с. 73.
17. *Шероян Э.Е., Исаакян Дж.Г., Хачатрян Дж. Р.* Морфология, 2000, 117, 3, с. 139.
18. *Якобсон Г.С., Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н.* Пат. физиол. и эксп. тер., 1994, 4, с. 59.
19. *Anversa P., Li P., Sonnenblick E.H., Olivetti G.* Am. J. Physiol., 1994, 267 (3 Pt 2), p. 1062.
20. *Chow L.T., Chow S.S., Anderson R.H., Gosling J.A.* Anat. Rec., 2001, 264, 2, p. 169.
21. *Eliot R.S., Todd G.L., Pieper G.M. et al.* Primary Cardiology, 1981, 2, p. 44.
22. *Esler M.D., Thompson J.M., Kaye D.M. et al.* Circulation, 1995, 91, p. 351.
23. *Karnovsky M.Z., Roots W.* J. Histochem. Cytochem., 1964, 12: 219.
24. *Rakusan K., Nagai J.* Cardiovasc. Res., 1994, 28, 7, p. 969.
25. *Schomig A.* J. Cardiovasc. Pharmacol., 1988, 12 (suppl):S1.
26. *Torre J.C., Surgeon J.W.* Histochem., 1976, 49: 81.

## Правомерность использования активности аденозиндезаминазы и ее изоформы – аденозиндезаминазы-2 в диагностике туберкулезного плеврита

Н.А. Андреасян

Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА  
375014 Ереван, ул. П. Севака 5/1

**Ключевые слова:** аденозиндезаминаза; туберкулез; диагностика туберкулезного плеврита; изоферменты аденозиндезаминазы

Аденозиндезаминаза (аденозинаминогидролаза, КФ 3.5.4.4, АДА) является одним из ключевых ферментов обмена пуриновых нуклеозидов. Фермент катализирует дезаминирование (дезоксид) аденозина с образованием (дезоксид) инозина и выделением аммиака [21] и содержится почти во всех тканях позвоночных [20] с наибольшей активностью в лимфоидных тканях [7]. Обнаружено несколько молекулярных форм АДА, различающихся молекулярной массой и кинетическими свойствами. Низкомолекулярная (34 – 38 кДа) и высокомолекулярная (280 кДа) формы схожи по кинетическим свойствам и классифицируются как изофермент АДА1 [5]. Имеется также изоформа с промежуточной молекулярной массой (100 – 114 кДа), отличающаяся от АДА1 каталитическими свойствами. Эта форма классифицируется как изофермент АДА2 [10,13].

Исследования последних 20 лет показали, что уровень АДА может быть использован в качестве достоверного теста (АДА-тест) для раннего диагностирования туберкулезного плеврита [3,19]. Подчеркивается корреляция высокой АДА-активности с острой болезнью, когда своевременное начало лечения позволило спасти больных [1,6]. Предполагается, что уровень активности АДА в плевральной жидкости отражает клеточный иммунный ответ, в частности активацию Т-лимфоцитов [11]. Согласно ряду исследований, достоверность АДА-теста настолько высока, что авторы рекомендуют начинать противотуберкулезную терапию на основании его показателей, не дожидаясь результатов длительного микробиологического теста. Это позволяет выиграть время, ускорить начало лечения и повышает его эффективность. Значимость введения быстрого, дешевого, не требующего специального оборудования АДА-теста особенно высока для регионов, удаленных от крупных медицинских центров, где недоступны дорогие

методы диагностирования.

Исследования показывают также, что за повышение уровня АДА в плевральном выпоте ответственен изофермент АДА2 [14]. Более высокий уровень активности АДА2 в плевральном выпоте по сравнению с сывороткой крови указывает на то, что он стимулируется в плевральной полости в результате воспалительных процессов, вызванных *Mycobacterium tuberculosis* [18]. В некоторых работах допускается, что уровень активности АДА2 может иметь более высокую эффективность в качестве теста на туберкулез, чем суммарная АДА-активность [12,15,16].

Ранее нами была показана положительная корреляция между уровнем активности АДА в плевральном выпоте и туберкулезом [2]. В настоящем исследовании поставлена задача сравнить правомерность использования суммарной АДА-активности и ее изофермента АДА2 для диагностики туберкулезного плеврита.

### Материал и методы

Исследованием было охвачено 69 больных в возрасте 14 – 73 года (7 женщин и 62 мужчины). Были выделены 2 группы: I группа – 47 больных туберкулезом, II группа – контрольная – 22 больных плевритом нетуберкулезной этиологии.

Диагноз устанавливали по результатам анализа плевральной жидкости на удельную плотность, концентрацию белка и сахара, а также данных бактериоскопии, рентгенографии и клинических показаний.

Отобранные для определения активности АДА образцы плеврального выпота хранили при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Перед анализом образцы размораживали, гомогенизировали и определяли концентрацию белка и активность АДА.

Инкубационная смесь для определения активности АДА в объеме 0,5 мл содержала: 40 мМ К-фосфатный буфер (рН 6,5) и 20–100 мкл исследуемого образца. Ферментативную реакцию начинали добавлением 0,1 мл исходного раствора аденозина до конечной концентрации 4 мМ, смесь инкубировали 70 мин при 37°C. Реакцию останавливали добавлением реагентов для определения образовавшегося аммиака колориметрическим методом, описанным в литературе [4,9]. Для определения активности АДА2 в пробу добавляли ингибитор активности АДА1 – эритро-9-(2-гидрокси-3-нонил)аденин (ЕННА) до конечной концентрации 40 мкМ. Все пробы дублировали. Усредненные данные выражали в микромолях выделенного аммиака в минуту на литр плевральной жидкости (ед/л).

Белок определяли по методу Bradford [8], используя в качестве стандарта БСА фирмы "Sigma" (США), и спектрофотометрическим измерением оптического поглощения при 280 нм (коэффициент экстинкции – 1,02 мг/мл.см). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Spereord M-40 (Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Excel Data Assay. Статистическую достоверность различия исследуемых параметров в контрольной группе и в группе туберкулезных больных оценивали по t-тесту Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Концентрация белка во всех исследованных пробах была равна 52 (19,4) мг/мл, в туберкулезной группе – 58,5 (17,2) мг/мл, в контрольной группе – 36,3 (14,7) мг/мл. В скобках приведено статистическое отклонение.

Среднестатистическая активность АДА во всех исследованных пробах была равна 31,6 (24,4) ед/л, в туберкулезной группе – 42,5 (21,7) ед/л, в контрольной группе – 8,4 (7,9) ед/л. Различия активностей АДА в двух группах высоко достоверно:  $P < 3,2 \times 10^{-7}$ . Этот результат позволяет нам рекомендовать применение АДА-теста при диагностировании туберкулезного плеврита в клиниках Армении, используя пороговое значение активности АДА, равное 20 ед/л. Расчет параметров для оценки АДА-теста дал следующие величины: чувствительность – 0,96, специфичность – 0,91, эффективность – 0,94, прогностическая значимость при положительном результате – 0,96, прогностическая значимость при отрицательном результате – 0,94 [2].

Очевидно, что пороговое значение какого-либо теста, используемого для диагностирования патологии, требует некоторого компромисса между значениями, обеспечивающими высокую чувствительность

или высокую специфичность теста. Для четкого диагностирования заболевания необходима стопроцентная специфичность используемого теста. Если же данный тест рассматривается как средство предварительного скрининга для выявления группы риска, следует остановиться на некотором разумном соотношении между значениями чувствительности и специфичности теста.

Была определена активность АДА2 у 20 туберкулезных больных и у 10 больных контрольной группы для сравнения прогностической ценности в диагностировании туберкулеза суммарной АДА-активности и активности ее изофермента АДА2. Построены графики зависимости чувствительности теста от величины (1–специфичность) при различных величинах пороговой активности, что позволяет выявить пороговое значение, при котором специфичность теста равна 100% [6,17].

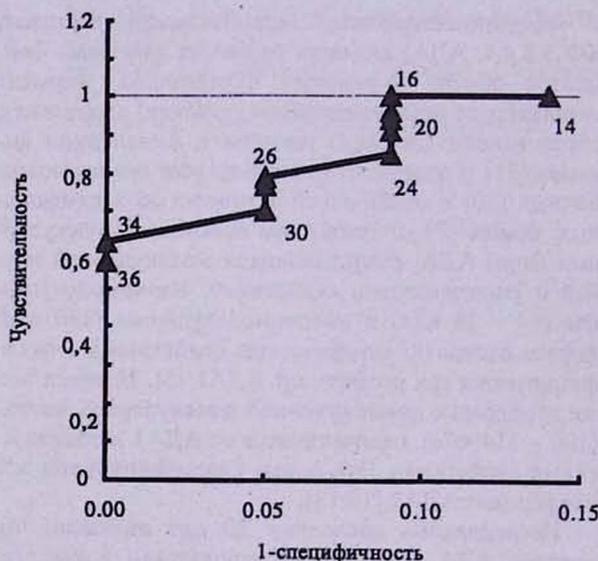


Рис. 1. Зависимость чувствительности от 1–специфичности для различных пороговых значений суммарной активности АДА. Величины пороговой активности, при которых оценены параметры, указаны на точках.

На рис.1 представлена зависимость чувствительности АДА-теста (1–специфичность) при пороговой активности АДА от 14 до 36 ед/л. Как видно из приведенной зависимости, 100% специфичность данного теста обеспечивается при значении пороговой активности АДА, равном 34 ед/л. Это означает, что при суммарной АДА-активности выше этой величины следует начинать противотуберкулезную терапию больного, не дожидаясь результатов других долговременных тестов (посев мокроты, плевральной жидкости, образцов биопсии на выявление *Mycobacterium tuberculosis* и пр.).

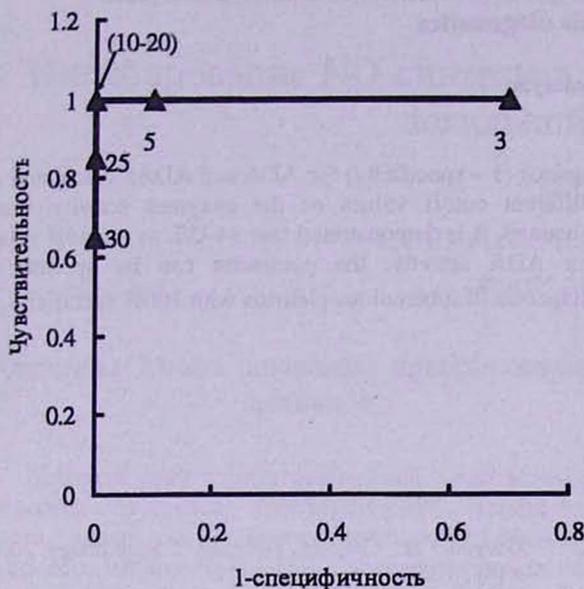


Рис. 2. То же, что на рис. 1, для активности АДА2.

На рис. 2 представлена аналогичная зависимость для АДА2. Точки получены для величин пороговой активности изофермента от 3 до 30 ед/л. Приведенный график показывает, что для значений пороговой активности в диапазоне от 10 до 20 ед/л АДА2-тест обеспечивает 100% чувствительность и 100% специфичность. Исходя из этого, можно считать оправданным мнение ряда исследователей, которые предпочитают использовать в качестве теста для диагностирования туберкулеза активность АДА2 [15,16]. Однако учитывая несколько большую трудо-

емкость определения АДА2, для которого требуется к тому же дополнительный дорогостоящий реагент – ЕННА, и имея в виду более предпочтительное значение коэффициента Стьюдента (Р) при сравнении результатов АДА и АДА2 в двух исследуемых группах пациентов (таблица), в качестве теста для диагностирования туберкулеза вполне резонно использовать суммарную активность АДА.

Таблица

Суммарная активность АДА и активность ее изофермента АДА2 в туберкулезной и контрольной группах

Фермент	Активность, ед/л		Р
	I группа	II группа	
АДА	47,3 (18,04)	4,8 (1,4)	$< 2,53 \cdot 10^{-7}$
АДА2	38,6 (17,7)	3,3 (1,5)	$< 3,67 \cdot 10^{-6}$

Примечание. В скобках приведено статистическое отклонение

Нет сомнения в том, что абсолютным доказательством туберкулезной природы заболевания любого органа является обнаружение туберкулезной бактерии. Однако преимущество предлагаемого теста заключается в возможности сокращения времени выявления патологии и начала ее лечения до получения ответа долговременного теста бактериоскопии.

Поступила 17.03.02

## Աղենոզինդեամինազի և նրա իզոմեր՝ աղենոզինդեամինազ 2-ի ակտիվության օգտագործման իրավասությունը փորձերկուլոզային պլևրիտի ախտորոշման համար

Ն. Ա. Անդրեասյան

Հայաստանի տարբեր հիվանդանոցների 69 հիվանդների պլևրալ հեղուկում չափվել է աղենոզինդեամինազի (ԱԴ-Ա) գունարային և նրա իզոմերներն՝ աղենոզինդեամինազ 2-ի (ԱԴ-Ա2) ակտիվությունը: Տարբերկուլոզի դեպքում դիտվել է ֆերմենտի ակտիվության մակարդակի ցայտուն բարձրացում: Այս ակտիվության փոփոխությունները

որպես պաթոլոգիայի թեստ օգտագործելու նպատակով դիտարկվել են նրանց զգայնության կախվածությունը (1-սպեցիֆիկությունը) տարբեր շնչային արժեքներից: Պարզվել է, որ ԱԴ-Ա ակտիվության 34 Մ/Լ արժեքը կարող է կիրառվել տուբերկուլոզային պլևրիտների ախտորոշման համար որպես 100% զգայնությամբ շնչային արժեք:

## Relevance of adenosine deaminase and its isoenzyme adenosine deaminase-2 activities in pleural tuberculosis diagnostics

N. A. Andreassyan

The activities of total adenosine deaminase (ADA) and its isoenzyme adenosine deaminase-2 (ADA2) were measured in 69 pleural effusion specimens of patients in different clinics of Armenia. The expressed correlation of the enzyme activity level with the tuberculosis pathology was revealed. The graphics of the sensitivity dependences

against (1 – specificity) for ADA and ADA2 calculated at different cutoff values of the enzymes activity were obtained. It is demonstrated that 34 U/L as a cutoff value for ADA activity, the parameter can be applied in diagnosis of tuberculous pleuritis with 100% specificity.

### Литература

1. Баласанянц Г.С., Титаренко О.Т., Дьякова М.Н. Проблемы туберкулеза, 2001, 8, с. 46.
2. Марданян С.С., Саркисова Е.Г., Андреасян Н.А. и др. Проблемы туберкулеза, 2002, 2, с.37.
3. Титаренко О.Т., Соддатова Н.В. Проблемы туберкулеза, 1996, 3, с. 52.
4. Шароян С.Г., Антонян А.А., Марданян С.С. Биохимия, 1994, 59, с. 239.
5. Agarwal R.P., Sagar S.M., Parks R.E. Biochem. Pharmacol., 1975, 24 p. 693.
6. Aggeli C., Pitsavos Ch., Brili S. et al. Cardiology, 2000, 94, p. 81.
7. Barton RW, Goldshneider I. Mol. Cel.L Biochem., 1979, 28, p.135.
8. Bradford M. Anal. Biochem., 1976, 72, p.259.
9. Chaney A., Marbach E. Clin. Chem., 1961, 8, p.130.
10. Costine J., Glazer R.I., Jons D.G. Biochim. Biophys. Res. Com., 1978, 85, p.198.
11. Fischer D., Van der Weyden M.B., Snyderman R. et al. J. Clin. Invest., 1976, 2, p. 399.
12. Gorguner M., Cerci M., Gorguner I. Respirology, 2000, 5 (4), p.321.
13. Murphy P.M., Brady T.J., Boggust W.A. Biochim. Biophys. Acta, 1969, 188 (2), p.341.
14. Perez-Rodriguez E., Jimenez Castro D. Curr. Opin. Med., 2000, 6(4), p.259.
15. Perez-Rodriguez E., Perez Walton I.J., Sanches Hernandez J.J. et al. Respir. Med., 1999, 93, p. 816.
16. Schutte C.M., Ungerer J.P., Plessis H., Der Meyden C.H. J. Clin. Lab. Anal., 2001, 15(5), p. 236.
17. Sharma S.K., Suresh V., Mohan A., et al. Indian J. Chest Dis. Allied. Sci., 2001, 43, p. 149.
18. Shibagaki T., Hasegawa Y., Saito H. et al. J. Lab. Clin. Med., 1996, 127, p. 348.
19. Valdes L., Alvarez D., San Jose E. et al. Arch. Intern. Med., 1998, 159, p. 2017.
20. Van der Weyden M.B., Kelley W.N. J. Biol. Chem., 1976, 251, p. 5448.
21. Wolfenden R., Kaufman J., Macon J. Biochemistry, 1969, 8, p. 2409.

## Ингибирование NO-синтазы в устранении тревожности, вызванной локальной ишемией мозга

М.Г. Баласанян

ЕрГМУ им. М.Гераци, кафедра фармакологии

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

**Ключевые слова:** локальная ишемия мозга, L-NAME, 7-NI, тревожность, анксиолитическая активность

Широкий спектр физиологических и патофизиологических процессов, контролируемых монооксидом азота, явился стимулом в развитии многих подходов и средств, экспериментально или терапевтически контролирующих формирование оксида азота (NO). Среди них особо важную значимость приобрели ингибиторы NO-синтазы (NOS), блокирующие NADH- и кислородзависимый метаболический путь формирования NO при конверсии L-аргинина в цитрулин с промежуточным образованием N<sup>ω</sup>-гидрокси-L-аргинина [15]. В частности, ингибиторы NOS были широко использованы для выяснения роли NO при экспериментальной ишемии мозга [12]. Доказано, что одним из важных патогенетических механизмов развития церебральной ишемии, наряду с накоплением внутриклеточного кальция, повышением уровня глутаминовой кислоты и образованием свободных радикалов, является усиленная продукция NO.

Экспериментальное исследование церебральных органических нарушений в различных моделях локальной ишемии показало, что среди регионов мозга, обладающих избирательной уязвимостью, высоким уровнем NO-синтазной активности обладают амигдала, гипоталамус и periaqueductal grey [18], последний из них заслуживает особого внимания в отношении процессов, связанных с развитием тревожности [4]. Действительно, одним из важных последствий локальной ишемии, когда нарушения типично региональны и неврологические последствия очевидны, является развитие тревожности [5].

Установленная за последние годы анксиолитическая активность ингибиторов NO-синтазы послужила основой для исследования эффектов селективного ингибитора ее нейрональной изоформы – 7-нитроиндазола (7-NI) [6] и неселективного ингибитора нейрональной и эндотелиальной изоформ – метилового эфира <sup>6</sup>N-нитро-L-аргинина (L-NAME) [7] в устранении тревожности, вызванной локальной ишемией мозга.

### Материал и методы

Эксперименты проведены на 46 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г. Животные содержались в условиях лабораторного вивария в клетках по 6 особей в каждой в течение не менее двух недель до начала эксперимента на стандартной диете при свободном доступе к воде. Локальную ишемию вызывали перевязкой средней мозговой артерии по методу Tamura et al. [17] в модификации А.В. Топчяна и соавт. [1]. Анксиолитическая активность препаратов исследована в тесте приподнятого крестообразного лабиринта [14]. Препараты вводились внутривенно по 0,2 мл на 100 г веса животного. L-NAME вводили в физиологическом растворе в дозе 10 мг/кг, 7-NI растворяли после предварительного эмульгирования с несколькими каплями тритона X-100 в дозе 20 мг/кг. Контрольную группу составили интактные животные, которым вводился физраствор.

Статистическая обработка результатов проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа по ANOVA [2]. Достоверность полученных данных оценивалась по t-критерию Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

В таблице представлены результаты экспериментального материала по влиянию локальной ишемии на поведение животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. Статистический анализ полученных данных свидетельствует о выраженном влиянии окклюзии средней мозговой артерии почти на все измеряемые показатели поведения: время пребывания животных в открытых рукавах –  $F_{1,10} = 25,45$  ( $P < 0,01$ ); время задержки в центре лабиринта –  $F_{1,10} = 1,28$  ( $P > 0,05$ ); общее число заходов в рукава –  $F_{1,10} = 289$  ( $P < 0,01$ ). Через 6 дней после перевязки средней мозго-

Влияние острого и хронического введения 7-NI и L-NAME на поведение крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта в условиях локальной ишемии мозга

Параметры ПКЛ	Контроль	ОСМА 6 дней n=8	Острое введение		Хроническое введение	
			7-NI (20 мг/кг) n=6	L-NAME (10 мг/кг) n=7	7-NI (20 мг/кг) n=6	L-NAME (10 мг/кг) n=7
Число заходов в открытые рукава	2,83±0,75	1,00±0,89** (P)	3,33±0,52** (P <sub>1</sub> )	2,33±0,82 (P <sub>1</sub> )	3,±0,41** (P <sub>1</sub> )	1,67±0,52 (P <sub>1</sub> )
Время в открытых рукавах (сек)	34,17±5,85	10,83±9,70** (P)	44,17±9,17** (P <sub>1</sub> )	41,67±8,16** (P <sub>1</sub> )	151,67±12,52** (P <sub>1</sub> )	26,67±9,31 * (P <sub>1</sub> )
Число заходов в открытые рукава, %	31,44±7,58	27,78±22,77 (P)	60,28±10,69* (P <sub>1</sub> )	27,06±8,34 (P <sub>1</sub> )	58,97±5,41** (P <sub>1</sub> )	37,78±3,44 (P <sub>1</sub> )
Время в открытых рукавах, %	11,39±1,95	3,61±3,23** (P)	14,72±3,06** (P <sub>1</sub> )	13,89±2,72** (P <sub>1</sub> )	50,56±4,17** (P <sub>1</sub> )	8,89±3,1* (P <sub>1</sub> )
Число заходов в закрытые рукава	6,17±0,75	2,33±0,52** (P)	2,12±1,03 (P <sub>1</sub> )	6,17±0,75 ** (P <sub>1</sub> )	2,33±0,52 (P <sub>1</sub> )	2,67±0,52 (P <sub>1</sub> )
Время в закрытых рукавах (сек)	203,33±38,82	243,33±15,06 (P)	216,67±16,33 (P <sub>1</sub> )	206,67±12,11 (P <sub>1</sub> )	155,83±13,93** (P <sub>1</sub> )	236,67±11,69 (P <sub>1</sub> )
Время в центре лабиринта (сек)	62,50±34,46	45,83±10,68 (P)	39,17±8,01 (P <sub>1</sub> )	51,67±8,16 (P <sub>1</sub> )	32,50±6,89 (P <sub>1</sub> )	36,67±6,06 (P <sub>1</sub> )
Общее число заходов в рукава	9,00±0,63	3,33±0,52** (P)	5,67±1,21* (P <sub>1</sub> )	8,5±1,05** (P <sub>1</sub> )	5,67±0,82** (P <sub>1</sub> )	4,33±1,03 (P <sub>1</sub> )

Примечание: P – достоверно по сравнению с контролем; P<sub>1</sub> – по сравнению с перевязкой; \* P, P<sub>1</sub> < 0,05; \*\* P, P<sub>1</sub> < 0,01

вой артерии достоверно уменьшалось время пребывания экспериментальных животных в открытых рукавах лабиринта, а процент заходов в открытые рукава характеризовался тенденцией к уменьшению, не достигая статистически значимого уровня. В то же время после локальной ишемии мозга в условиях избранной модели тревожности уменьшение времени пребывания в открытых рукавах сопровожда-

лось снижением общего числа заходов в рукава лабиринта и времени пребывания на центральной площадке (рис.).

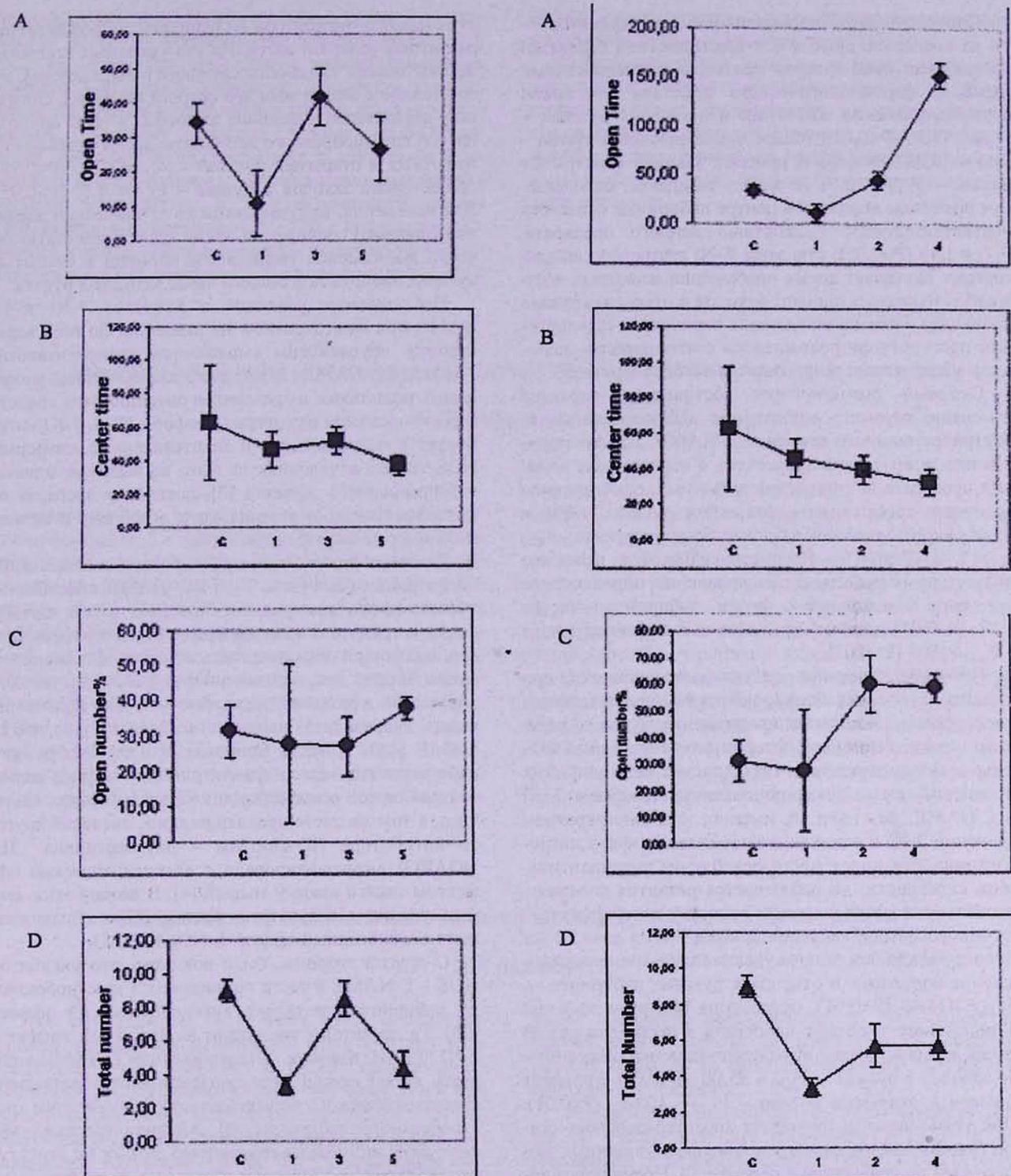


Рис. Влияние ингибиторов NO-синтазы на поведение крыс в тесте приподнятого крестообразного лабиринта. По оси ординат: А – время в открытых рукавах (сек); В – время задержки в центре лабиринта (сек); С – % заходов в открытые рукава; D – общее число заходов в рукава. По оси абсцисс: С – контроль; 1 – перевязка; 2 – острое введение 7-NI; 3 – острое введение L-NAME; 4 – хроническое введение 7-NI; 5 – хроническое введение L-NAME.

Проведенный дисперсионный анализ эффектов 7-NI на поведение крыс после шестидневной перевязки средней мозговой артерии подтверждает выраженный характер фармакологического действия препарата: время пребывания животных в открытых рукавах –  $F_{1,10} = 37,38$  ( $P < 0,01$ ); общее число заходов в рукава –  $F_{1,10} = 18,84$  ( $P < 0,05$ ) и процент заходов в открытые рукава –  $F_{1,10} = 10,01$  ( $P < 0,05$ ); поведение, определяемое временем задержки в центре лабиринта, оказалось нечувствительным к действию данного препарата:  $F_{1,10} = 1,49$  ( $P > 0,05$ ); при этом 7-NI статистически достоверно повышает время пребывания животных в открытых рукавах и процент заходов в открытые рукава лабиринта. Повышение данных параметров при введении препарата сопровождалось статистически значимым увеличением общего числа заходов в рукава.

Сходный статистически достоверный характер изменения параметров поведения наблюдался и после внутрибрюшинного введения L-NAME. Анализ полученных данных свидетельствует о выраженном влиянии препарата на поведение животных, определяемое временем пребывания в открытых рукавах –  $F_{1,10} = 35,46$  ( $P < 0,01$ ) и общим числом заходов в рукава –  $F_{1,10} = 117,19$  ( $P < 0,01$ ). Нечувствительным к действию данного препарата оказалось поведение, определяемое временем нахождения в центре лабиринта –  $F_{1,10} = 1,12$  ( $P > 0,05$ ) и процентом заходов в открытые рукава –  $F_{1,10} = 0,05$  ( $P > 0,05$ ).

Изучение динамики развития тревожности при ишемии в условиях блокирования NO-синтазы, когда исследуемые ингибиторы вводились сразу после перевязки средней мозговой артерии в течение 6 дней дважды в сутки, показало, что характер поведенческих изменений, вызванных хроническим введением 7-NI и L-NAME, различен. А именно, при многократном введении 7-NI в отличие от метилового эфира нитроаргинина, где имеет место ослабление анксиолитической активности, не наблюдается развития толерантности и отмечается усиление описываемого эффекта.

Многократное введение крысам 7-NI в дозе 20 мг/кг сопровождается резким увеличением времени нахождения животных в открытых рукавах лабиринта –  $F_{1,10} = 474,43$  ( $P < 0,01$ ), превосходя при этом эффекты однократного введения препарата в несколько раз. В то же время препарат выраженно изменял общее число заходов в рукава –  $F_{1,10} = 35,00$  ( $P < 0,01$ ) и процент заходов в открытые рукава –  $F_{1,10} = 10,65$  ( $P < 0,01$ ). При этом введение препарата характеризовалось статистически достоверным увеличением указанных показателей по сравнению с перевязкой. Время нахождения животных в центре лабиринта аналогично острому введению оказалось нечувствительным к действию многократного введения препарата –  $F_{1,10} = 6,59$  ( $P > 0,05$ ).

Совершенно иная картина наблюдалась при многократном введении L-NAME. Хроническое введение

отмеченного ингибитора NO-синтазы сопровождается развитием толерантности. На это указывает статистический анализ, свидетельствующий о выраженном, по сравнению с эффектами его острого введения, снижении показателей поведения животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта: время пребывания животных в открытых рукавах –  $F_{1,10} = 8,32$  ( $P < 0,05$ ), общее число заходов в рукава –  $F_{1,10} = 4,5$  ( $P > 0,05$ ). Для поведения, индуцированного хроническим введением данного соединения, было характерно статистически достоверное уменьшение времени в открытых рукавах лабиринта и общего числа заходов в рукава.

Наблюдаемые различия в эффектах 7-NI и L-NAME при многократном их введении, по всей вероятности, обусловлены выраженным гипертензивным эффектом L-NAME [21]. Однако альтернативно может играть роль также и различная потенция этих средств в ингибировании различных изоформ NOS. 7-NI ингибирует и нейрональную и эндотелиальную изоформы NOS только в условиях *in vitro*, не вызывая, однако, вазопрессорного эффекта [3], поскольку препарат не проникает через эндотелиальную мембрану и не воздействует на цитозольную NOS.

Таким образом, проведенные нами исследования подтвердили наличие у 7-NI и L-NAME анксиолитического эффекта и показали способность этих ингибиторов устранять и предотвращать развитие тревожности, вызванной локально ишемическими поражениями мозга. Между тем, данные литературы о роли ингибиторов NOS в развитии тревожности весьма противоречивы. Так, имеются данные относительно того, что L-NAME [16] в тесте приподнятого крестообразного лабиринта снимает анксиолитический эффект, развивающийся под воздействием хлордиазепоксида. Более того, в том же тесте предварительное введение другого ингибитора NO-синтазы – нитроаргинина (L-NOARG) антагонизировало с анксиолитическим эффектом закиси азота у мышей [4]. В пользу этих данных говорят и результаты исследования, обнаружившего анксиогенный эффект L-NOARG [15].

С другой стороны, было показано, что ингибитор NOS – L-NAME в тесте приподнятого крестообразного лабиринта проявляет анксиолитический эффект [20]. Те же авторы указывают на подобный эффект и 7-NI [19]. И, наконец, микроинъекции L-NAME в область dorsal central gray сопровождаются развитием анксиолитического эффекта в тесте приподнятого крестообразного лабиринта [8]. Анксиолитический эффект двух химически совершенно разных по структуре ингибиторов NOS четко указывает на то, что генерация NO вовлечена в нейрональные механизмы тревожности.

Предположение, что именно ингибирование NO-синтазы вызывает анксиолитический эффект, становится явным, если принять во внимание наличие непосредственной связи между NMDA и NOS, установ-

ленный анксиолитический профиль прямых антагонистов NMDA и ангиогенное действие NMDA [6]. Тем не менее при обсуждении анксиолитического эффекта 7-NI нельзя полностью исключить возможность вовлечения и другого механизма действия. Возможно, 7-NI имеет и другую отличную от NOS мишень, поскольку в экспериментах *in vitro* была установлена его способность дозозависимо расслаблять гладкую мускулатуру в NOS-независимой манере [10]. Вопрос о взаимодействии 7-NI с нейротрансмиттерами, вовлеченными в процессы развития тревожности, остается невыясненным. Установлено лишь, что с

ГАМК<sub>A</sub> рецепторами и с бензодиазепинсвязывающими сайтами 7-NI не взаимодействует [11].

Вышеприведенные данные, а также результаты наших исследований свидетельствуют, что ингибирование NO-синтазы предотвращает развитие тревожности, вызванное локальной ишемией, и может явиться новой мишенью в создании препаратов, устраняющих психоневрологические последствия ишемических нарушений мозга.

Поступила 01.07.02

## Տեղային իշեմիայից զարգացած տագնապի վերացումը NO-սինթազի պաշարմամբ

Մ.Գ.Բալասանյան

Բարձրացված խաչածն լարիքի մասնակցությունը ուսումնասիրվել է ազոտի օքսիդի մասնակցությունը տագնապի զարգացման մեխանիզմներում՝ միջին ուղեղային զարկերակի խցանման ենթարկված առնետների մոտ: Պարզվել է, որ իշեմիայից հետո կենդանիները շատ ավելի քիչ ժամանակ են անց կացնում լարիքի մասնակցությամբ բաց քներում՝ ստուգիչ խմբի առնետների համեմատ: Սա դիտարկվում է որպես տագնապածին էֆեկտ, որն առավելագույնս արտահայտվում է իշեմիայի 6-րդ օրը: NO-սինթազի պաշարիչներ՝ L-NAME-ի (միարտարգինինի մեթիլ էսթեր – էնդոթելիալ և նեյրոնալ NO-սինթազի ոչ ընտրողական պաշարիչ) և 7-NI-ի (7-նիտրոինդազոլ – նեյրոնալ NO-

սինթազի ընտրողական պաշարիչ) սուր ներմտման դեպքում զգալիորեն մեծանում է լարիքի մասնակցությամբ առնետների անցկացրած ժամանակի տևողությունը և բաց քների այցելումների հաճախակցությունը: Իսկ խրոնիկական ներմտման ժամանակ, ի տարբերություն L-NAME-ի, 7-NI-ի տագնապարյժ ազդեցությունը զգալիորեն աճում է:

Ստացված արդյունքները վկայում են այն մասին, որ ազոտի օքսիդը ընդգրկված է իշեմիայից առաջ եկած տագնապի զարգացման մեխանիզմներում, իսկ NO-սինթազը կարող է հանդիսանալ մի նոր քիրախ իշեմիայի հոգեոյալային հետևանքները վերացնող միջոցների ստեղծման գործում:

## Elimination of local ischemia-induced anxiety by NO-synthase inhibition

M.G.Balasanjan

The involvement of nitric oxide (NO) in ischemia-induced anxiety was investigated using elevated plus-maze test in rats, subjected to middle cerebral artery occlusion (MCAO). Post-ischemic rats spent much less time in the open arms, than the control animals. This was interpreted as an increased anxiety, effect of which was particularly expressed on the 6th post-ischemic day. Acute treatment with NO-synthase inhibitors both L-NAME (<sup>G</sup>N-nitro-L-arginine methyl ester – nonselective inhibitor of eNOS and nNOS) and 7-NI (7-Nitroindazole – selective inhibitor of nNOS) significantly increased the time spent in open arms and the frequency of open-arm

visits. Subchronic administration of 7-NI, unlike L-NAME which showed an attenuation of anxiolytic activity, displayed an enhancing anxiolytic efficacy and was devoid of tolerance.

The anxiolytic-like effects of NOS inhibitors after MCAO show that NO is potently involved in the mechanisms of ischemia-induced anxiety and NOS might be a new target in the development of compounds, eliminating neurobehavioral consequences of cerebral ischemia.

## Литература

1. *Топчян А.В., Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г.* Эксперим. и клинич. фармакол., 1996, т. 59, 5, с. 62.
2. Analyzing ANOVA Desingsns. Biometrics Information Handbook No 5. 1995, 07, p. 9.
3. *Babbedge R.C., Bland-Ward P.A., Hart S.L., Moore P.K.* Br.J.Pharmacol., 1993, 110, p. 225.
4. *Caton P.W., Tousman S.A., Quock R.M.* Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1994, 48, 3, p. 689.
5. *Dhooper A., Young C., Reid K.H.* Behav. Brain Res., 1997, 84, p. 57.
6. *Dunn R.W., Corbett R., Fielding.* Eur. J. Pharmacol., 1989, 169, p.1.
7. *Griffith O.W., Gross S.S.* In: Methods in Nitric Oxide Research. Ed.: M.Filisch and J.S.Stamler, 1996, p. 187.
8. *Guimaraes F.S., De Aguiar J.C., del Bel E.A., Ballejo G.* Neuroreport, 1994, 5, p. 1929.
9. *Guimaraes F.S., Carobrez A.P., de Aguiar J.C. et al.* Psychopharmacol., 1994, 103, p. 91.
10. *Medhurst A.D., Greenless C., Parsons A.A., Smith S.J.* Eur.J.Pharmacol., 1994, 256, p. R5.
11. *Mulsch A., Busse R, Mordvintcev P.I., Vanin A.F., Nielsen E.O., Scheel-Kruger J., Olesen S.P.* Neuroreport, 1994, 5, p. 2325.
12. *Nanry K., Montecot C., Springhetti V. et al.* Stroke, 1998, 29, p. 1248.
13. *Oliveira C., Lino D., Del Bel E.A., Guimaraes F.S.* Pharmacol.Biochem.Behav., 1997, 56, p. 55.
14. *Pellow S., Chopin P.,File S.E, M.Briley.* J. of Neurosc. Meth., 1985, 14, p. 149.
15. *Pufahl R.A., Nanjappan P.G., Woodard R.W., Marletta M.A.* Biochemistry, 1992, 31, p. 6822.
16. *Quock R.M., Nguyen E.* Life Sci., 1992, 51, p. 255.
17. *Tamura A., Graham I.D., McCulloch J., Teasdale G.M.* J.Cereb.Blood Flow.Metab., 1981, 1, p. 53.
18. *Vincent S.R., Kimura H.* Neuroscience, 1992. 46, 4, p. 755.
19. *Volke V., Koks S., Vasar E., Bourin M. et al.* Neuroreport, 1995, 6, p.1285.
20. *Volke V., Soosaar A., Koks S. et al.* Psychopharmacology, 1997, 131, p. 399.
21. *Wang Y.X., Lim S.M., Pang C.C.Y.* Br. J .Pharmacol., 1995, 114, p. 1454.

## Регулирующий эффект витамина Е при повышенной физической нагрузке крыс

Н.А. Багдасарян, Р.Г. Бороян, М.А. Симосян

ЕрГМУ им. М.Гераци, Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА  
375025, Ереван, ул. Корюна, 2

**Ключевые слова:** физическая нагрузка, витамин Е, кровь, металлопротеины

При повышенной физической нагрузке в результате принудительного плавания крыс в течение 5 ч наблюдается рост липидной перекисидации, а также активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы в печеночной ткани животных. С другой стороны, уровень перекисного окисления липидов в плазме понижается, а уровень каталазы, глутатионредуктазы повышается [7]. Это свидетельствует о том, что в условиях физической нагрузки в организме происходит активирование антирадикальных защитных систем [6].

Целью настоящей работы являлось определение изменения под воздействием витамина Е количественных характеристик оксидативного стресса у интактных крыс и у крыс после принудительного плавания с комплексным выявлением молекулярных механизмов возникновения оксидативного повреждения компонентов крови.

### Материал и методы

Белые крысы-самцы массой 180–200 г, содержащиеся на полноценном рационе за 30 дней до начала эксперимента, были разделены на три группы (по 10 в каждой). Животные 1 опытной группы (ОГ-1) получали витамин Е ежедневно в течение 15 дней с пищей в средней суточной дозе 50–60 мг/кг массы животного. Животные ОГ-2 получали витамин Е и в конце срока подвергались 20-минутному принудительному плаванию. Контрольную группу составили интактные животные. Животных всех групп декапитировали под легким эфирным наркозом. Кровь животных каждой группы собирали в отдельности и стабилизировали оксалатом натрия (для полного предотвращения свертывания крови добавляли 2% оксалат натрия в объемном соотношении 5:1 с легким перемешиванием смеси в ходе сбора крови).

Металлопротеины крови прооксидантного действия – МПД (цитрохром В-5 выделяли из растворимой

фракции эритроцитов, цитохромы В-558 I и В-558 II – из сыворотки крови, цитохромы В-558 III и В-558 IV – из мембран эритроцитов, супероксидпродуцирующий липопротеин – супрол – из сыворотки крови) и металлопротеины крови антиоксидантного действия – МАД (Cu, Zn-СОД и каталаза, выделенные из растворимой фракции эритроцитов, церулоплазмин – ЦП и трансферрин – ТФ – из сыворотки крови) одновременно были выделены и очищены по способу М.А. Симосяна [1], избегая использования детергента при получении эритроцитарных мембранных цитохромов В-558 [2]. В ходе получения металлопротеинов отдиализованные белковые фракции сыворотки эритроцитарных мембран и плазматической части эритроцитов подвергали ионообменной хроматографии на отдельных колонках с целлюлозой ДЕ-52 и КМ-52 ("Whatman", Англия) и сефадексом ДЕАЕ А-50 ("Pharmacia", Швеция) с последующей гель-фильтрацией на биогеле Р-100 ("Reanal", Венгрия).

Количество металлопротеинов определяли по величине плотности максимальных оптических поглощений, характерных для цитохрома В-5 при 525 нм, цитохромов В-558 I–IV – при 530 нм, супрола – при 430 нм (слабое поглощение), ЦП – при 610 нм, ТФ – при 470 нм. Супероксиддисмутазную активность фракций и супероксидпродуцирующую активность супрола определяли нитротетразолиевым методом (НТС), рассчитав проценты ингибирования или прироста образования фармазана (при 560 нм) при восстановлении НТС супероксидными радикалами ( $O_2^-$ ) в присутствии Cu, Zn-СОД или супрола соответственно. За единицу активности принимали то количество этих белков, которое способно ингибировать или стимулировать образование фармазана на 50% в случае СОД и супрола соответственно. Каталазную активность фракций определяли перманганометрией, рассчитав количество расщепленной перекиси водорода определенным количеством каталазы за 1 мин при 20°C (за единицу каталазной активности принимали то количество фермента, которое способно расщеп-

лять за 1 мин 0,1 М перекиси водорода). Удельную активность приведенных ферментов определяли в расчете на 1 мл эритроцитов или сыворотки крови.

Оптические спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре "Specord UV VIS" (Германия) с длиной оптического пути 1 см. В процессе получения и очистки металлопротеинов были использованы центрифуги К-24 и К-70 (Германия) и стеклянные колонки с фильтрами различных диаметров (2x30, 4x20, 2x80 см). Опыт повторялся 4 раза для проверки воспроизводимости полученных данных. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия Р.

## Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных экспериментов, витамин Е вызывает снижение по сравнению с нормой суммарного расчетного уровня прооксидантных металлопротеинов крови на 68,8% (таблица, ОГ-1). Это в основном происходит за счет снижения эндогенного уровня цитохрома В-5. Снижение же уровня

генного уровня цитохрома В-5. Снижение же уровня цитохромов В-558 I и В-558 II компенсируется повышением в таких же размерах уровней цитохромов В-558 III и В-558 IV и супрола. У животных ОГ-I витамин Е практически не изменяет расчетный уровень (суммарный) МАД, при этом понижение уровня СОД и каталазы компенсируется увеличением в таких же размерах уровней ЦП и ТФ, а расчетный суммарный уровень МПД (ОГ-I) и МАД понижен только в эритроцитах почти в такой же степени (69,9%). Однако у животных ОГ-1 в сыворотке крови расчетный уровень МАД повышен значительно (31%), а уровень МПД понижен почти на столько же (35,4%) по сравнению с нормой. Таким образом, рост МАД в ОГ-1 по сравнению с МПД составляет 104,4%. Это свидетельствует о том, что витамин Е приводит к ощутимому повышению уровней сывороточных МАД, но не эритроцитарных, что и создает определенный дисбаланс между уровнями продуцирующими и утилизирующими активные формы кислорода (АФК) металлопротеинами, вызывая соответственное оксидативное повреждение систем крови, что, естественно, является нежелательным фактором для организма.

У животных ОГ-2 (таблица) под воздействием профилактически назначенного витамина Е наблюдается определенное регулирование уровней МПД и МАД. Полное приближение к норме имеет место в эритроцитарных мембранах относительно цитохромов В-558 и ЦП, уровни же остальных МПД и МАД несколько повышаются по отношению к норме, исключение составляют цитохром В-5 и супрол, уровни которых снижены. Суммарный расчетный уровень МПД в ОГ-2 понижен по отношению к норме на 80% (за счет снижения уровня цитохрома В-5), тогда как уровень МАД повышен по сравнению с нормой на 84,5%. Снижение уровня цитохрома В-5 после принудительного плавания может быть связано с гиперкинезией (по предварительным результатам, при гипокинезии наблюдается ощутимый рост уровня цитохрома В-5). Снижение же уровня супрола с синхронным повышением его  $O_2^-$  - продуцирующей активности, возможно, связано с повышением расходования супрола путем перекисного окисления собственных фосфолипидных остатков и самоактивации *in vivo* [3].

Известно, что при повышенной физической нагрузке у крыс расходование кислорода увеличивается [4], а витамин Е оказывает мембраностабилизирующий эффект и уменьшает уровень АФК [5]. Действуя аналогичным образом, витамин Е приводит к ощутимому увеличению эндогенных уровней МАД при плавании крыс в приведенном режиме. Однако увеличения эндогенных уровней МАД у интактных крыс под воздействием витамина Е не наблюдается. Можно констатировать, что адаптационные меха-

Таблица

Относительные изменения (%) эндогенных уровней МПД и МАД в опытных группах (ОГ-1, ОГ-2) по сравнению с показателями интактных животных, которые принимаются за 100% (P<0,05, n=4)

Металлопротеины	ОГ-1	ОГ-2
Цитохром В-5	-60,1±5,3 (P<0,01)	-80,3±6,2 (P<0,01)
Суммарная фракция цитохромов В-558 I + В-558-II	-35,4±3,1	+19,3±1,9
Суммарная фракция цитохромов В-558 III + В-558-IV	+22,4±2,0	нет изменений
Супрол	+14,3±0,9	-19,1±1,4
$O_2^-$ - продуц. активность супрола	-15,8±2,4	+21,4±2,6
Церулоплазмин	+18,3±2,6	нет изменений
Трансферрин	+12,7±1,2	+27,3±2,8
Cu, Zn-СОД	+20,8±2,3 (P<0,01)	+12,3±1,1 (P<0,01)
Каталаза	-11,4±1,2	+23,5±1,9

низмы регуляции метаболизма АФК под влиянием витамина Е при повышенной физической нагрузке (плавание) и в ее отсутствие действуют неодинаковым образом.

Таким образом, витамин Е, назначаемый в профилактическом режиме, оказывает определенный регу-

лирующий эффект при повышенной физической нагрузке (принудительное плавание), в основном приближая к норме уровни МПД и МАД – регуляторов метаболизма АФК.

Поступила 13.07.02

## Ե վիտամինի կարգավորիչ ազդեցությունը առնետների մոտ ֆիզիկական բարձր ծանրաբեռնվածության ժամանակ

Ն.Ա. Բաղդասարյան, Ռ.Գ. Բորոյան, Մ.Ա. Միմոնյան

Օրգանիզմի պաշտպանիչ համակարգերը տարբեր կերպով են անդրադառնում Ե-վիտամին թողած ազդեցությանը ինտակտ եւ ֆիզիկական բարձր ծանրաբեռնվածության ենթարկված (ստիպողական լող) առնետների մոտ՝ բարձրացնելով արյան մեջ հակաօքսիդանտային գործողության մեխա-

ղապրոտեինների էնդոգեն քանակները, հիմնականում քուլացնելով օքսիդատիվ սթրեսի կողմից հարուցված գործոնները ֆիզիկական բարձր ծանրաբեռնվածության ժամանակ:

## The regulating effect of vitamin E in rats at physical load

N.A. Baghdasaryan, R.G. Boroyan, M.A. Simonyan

The defending systems of the organism react differently to the influence of vitamin E in intact rats and in those at physical load (compulsory swimming) increasing the endogenous levels of the blood

metalloproteins antioxidant action, on the whole decreasing the factors induced by the oxidative stress initiated by high physical load.

## Լիտերատուրա

1. Սիմոնյան Մ.Ա., Սիմոնյան Գ.Մ., Մելկոնյան Ք.Վ. Пром.собств. (официальный бюлл. Армпатента), 1987, N 1(3), с.34.
2. Սիմոնյան Մ.Ա., Սիմոնյան Գ.Մ., Գրիգորյան Գ.Գ., Սիմոնյան Ք.Մ. Лицензия изобр. Армпатента, N 908, 2001.
3. Սիմոնյան Գ.Մ., Բաբայան Մ.Ա., Սիմոնյան Ք.Մ., Սիմոնյան Մ.Ա. Биол. ж. Армении, 1999, 1, с.18.
4. Atalay M., Seene T., Hanninen O., Sen C.K. Acta Physiol. Scand., 1996, 158, p. 129.
5. Balakrishnan S.D., Andeasha C.V. Free Radic. Biol. Med., 1997, 22, p. 509.
6. Siems W.G., Brenke R., Sommerburg O., Grune T. QJM, 1999, 92, p.193.
7. Kishihara C. Hokkaido Idaku, Zasshi, 1980, 55, p.575.

## Изменение гликофинголипидов в костномозговых предшественниках лимфоцитов, тимоцитах и зрелых лимфоцитах у крыс-опухоленосителей

А.В. Закарян, К.Г. Карагезян, Л.В. Карабашян, Л.М. Овсепян, Г.М. Степанян

*Институт молекулярной биологии НАН РА*

*375014 Ереван, ул. Асратяна, 7*

**Ключевые слова:** лимфоцит, гликофинголипид, опухолевый рост

Гликофинголипиды как постоянные компоненты клеточной мембраны в значительной степени определяют ее структурные особенности, участвуют в процессах дифференцировки, апоптоза, клеточного узнавания и проявляют иммуномодулирующие свойства [15,16,18]. Согласно литературным данным, гликофинголипиды и продукты их гидролитического расщепления – сфингозин и керамид обладают способностью изменять активность протеинкиназы С [7] и некоторых видов фосфатаз [4], оказывая тем самым регулирующее воздействие на уровень фосфорилирования рецепторных белков.

Процесс дифференцировки лимфоцитов обеспечивается за счет ростовых факторов в сопровождении последовательной экспрессии на их поверхности гликопротеинов, обозначаемых как CD-антигены. Участие гликофинголипидов в изменении экспрессии гликопротеинов CD3, CD4, CD8 со сдвигом баланса между субпопуляциями является ответственным звеном в регуляторном механизме процесса созревания лимфоцитов [2].

Примечательно отсутствие до настоящего времени определенной научной информации об изученности состава галактозилцерамидов (ГалЦер) и сульфогалактозилцерамидов (С-ГалЦер) в костномозговых предшественниках лимфоцитов, тимоцитах и зрелых лимфоцитах в норме и при опухолевом росте, что и стало предметом наших специальных поисков в настоящем исследовании.

### Материал и методы

Исследования проводили на беспородных белых крысах массой 120–150 г с привитыми клетками саркомы-45 с ярко выраженной опухолью подкожной

клетчатки грудной клетки. В опыт брали животных на 14-е сутки после прививки. В качестве контроля использовали интактных животных. Выделение и очистку костного мозга осуществляли промыванием полостей бедренных и большеберцовых костей охлажденным раствором Хенкса (Sigma). Ткань костного мозга и тимуса гомогенизировали в том же растворе. Костномозговые предшественники лимфоцитов и тимоциты разделяли центрифугированием (40 мин, 1500 об/мин) на градиенте плотности (1.07) фикколл-верографина. Зрелые лимфоциты получали центрифугированием (40 мин, 1500 об/мин) смеси крови с раствором Хенкса (1:1) на градиенте плотности (1.087) фикколл-верографина [11]. Осевшие на градиенте предшественники лимфоцитов, тимоциты и зрелые лимфоциты отделяли и дважды промывали раствором Хенкса. От макрофагов освобождались по их адгезивным свойствам на пластиковых чашках [11].

Из клеток экстрагировали липиды метанол-хлороформной смесью в соотношении 1:2 по методу Фолча. Осадок отделяли центрифугированием (3000 об/мин, 10 мин), несколько раз резэкстрагировали, промывали холодной дистиллированной водой и удаляли верхнюю водно-метанольную фазу, содержащую ганглиозиды. Хлороформ-метаноловый экстракт липидов охлаждали и добавляли 4% трихлоруксусную кислоту, оставляли в бане со льдом на 2 часа, периодически встряхивая. После центрифугирования (3000 об/мин, 15 мин) образуется трехфазная система, состоящая из верхнего водного слоя, пленки ГалЦер и С-ГалЦер и нижнего хлороформного слоя. Не разрушая гликофинголипидной пленки, удаляли верхний и нижний слои. Полученные гликофинголипиды подвергали диализу в течение 2 суток, после чего осадок ГалЦер и С-ГалЦер растворяли в 2 мл смеси метанол: хлороформ(1:1), выпаривали при 60°C и проводили двукратную экстракцию кипящим ацетоном. Суммарные гли-

косфинголипиды, растворенные в горячем ацетоне, фильтровали и оставляли на ночь. Выпавший осадок очищенных гликофинголипидов отделяли центрифугированием (3000 об/мин, 10 мин). Разделение ГалЦер и С-ГалЦер осуществляли методом тонкослойной хроматографии на стеклянных пластинах НРТС (Merck) в системе растворителей: хлороформ : метанол : аммиак (80:20:0,4). Идентификацию проводили с использованием свидетелей (Sigma). Полученные на пластинах пятна элюировали, выпаривали и определяли в них содержание ГалЦер по углеводному компоненту с использованием орцинового реактива при длине волны 505 нм и С-ГалЦер по сульфатной группе в цветной реакции с азуром при длине волны 640 нм [3]. Количество ГалЦер и С-ГалЦер рассчитывали в мкг на 1 мг белка, определяемого по методу Lowry [12]. Статистическую обработку результатов проводили по Стьюденту-Фишеру.

## Результаты и обсуждение

Гликофинголипиды в костномозговых предшественниках лимфоцитов, тимоцитах и зрелых лимфоцитах представлены пятью фракциями, из которых три фракции соответствуют ГалЦер и две – С-ГалЦер. Из результатов следует, что у здоровых животных (рис. ) количественное содержание исследуемых веществ довольно постоянно: только в тимоцитах наблюдали понижение уровня одной фракции ГалЦер и двух С-ГалЦер. В отличие от описанной картины, у крыс-опухоленосителей происходит выраженное снижение гликофинголипидов в лимфоцитах на всех этапах их дифференцировки по сравнению с теми же клетками интактных животных. В незрелых клетках-предшественниках из костного мозга изменения минимальны и включают только одну фракцию

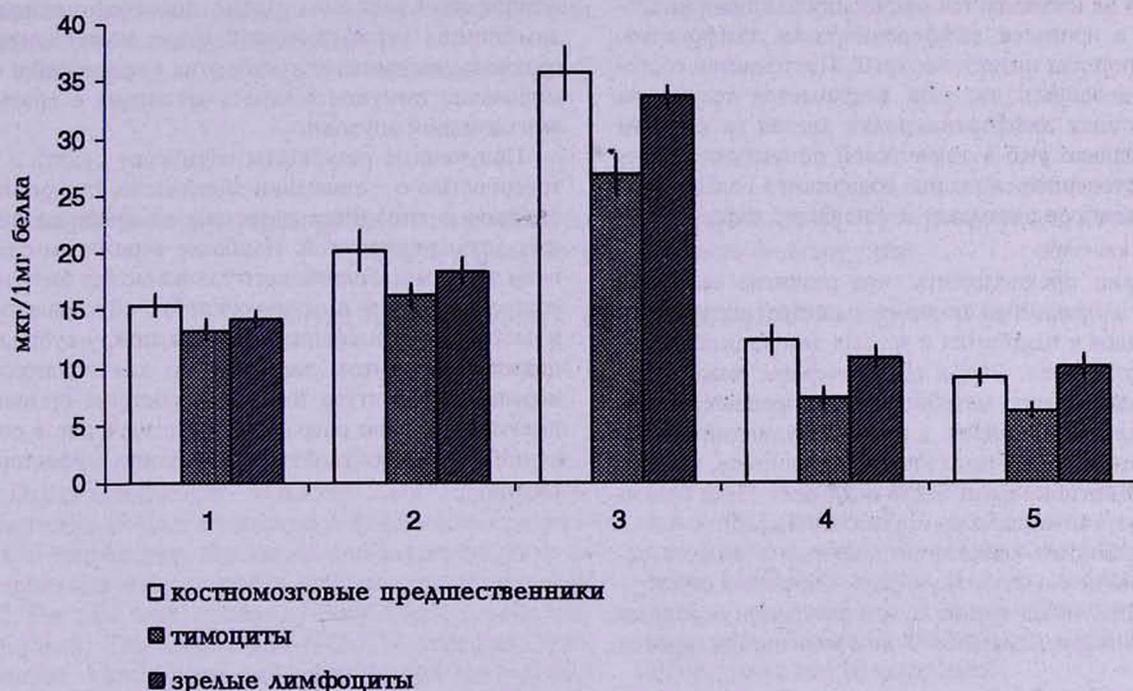


Рис. Содержание гликофинголипидов в норме (n=8); 1-2 –сульфагалактозилцерамиды; 3,4,5, –галактозилцерамиды

С-ГалЦер. Однако уже в тимоцитах падение содержания исследованных веществ происходит в четырех фракциях из пяти (статистически недостоверно различие только для ГалЦер-3). В зрелых лимфоцитах периферической крови обнаруживается общее снижение содержания всех фракций гликофинголипидов.

В лимфоцитах здоровых животных на всем протяжении процесса дифференцировки уровень гликофинголипидов весьма стабилен. Исключением является только некоторое падение их содержания в тимоцитах, что, по всей видимости, связано с характерной для тимуса повышенной активностью сфингомиелиназы [1], которая расщепляет ГалЦер и С-ГалЦер с образованием сфингозина и церамида [14]. Как известно, в тимусе протекает интенсивный процесс селекции клеток, и 80–85% тимоцитов погибает по пути апоптоза вследствие несовместимости по МНС [8]. В этом процессе участвуют в качестве индукторов апоптоза [9] сфингозин и церамид, с чем, возможно, и связано описанное нами уменьшение уровня гликофинголипидов в тимоцитах.

Напротив, у животных с привитыми клетками саркомы - 45 не наблюдается стабильности гликофинголипидов в процессе дифференцировки лимфоцитов, характерной для интактных крыс. Постоянство состава исследованных липидов сохраняется только на ранних этапах дифференцировки клеток (в костном мозге). Однако уже в тимической популяции происходит достоверное снижение содержания ГалЦер и С-ГалЦер, которое оказывается еще более выраженным в зрелых клетках.

Можно предположить, что развитие солидной опухоли в организме подавляет синтез исследованных липидов в тимоцитах и зрелых лимфоцитах периферической крови. Это, в свою очередь, может привести к накоплению метаболитических предшественников гликофинголипидов, а именно сфингозина и церамида, которые, помимо индукции апоптоза, способны также ингибировать клеточный рост [5] и блокировать клеточный цикл на стадии G0/G1 [10].

Метаболизм гликофинголипидов в тимусе играет исключительно важную роль, определяя структуру пула иммунных клеток путем регуляции основных этапов дифференцировки Т-лимфоцитов на уровне

вторичных сфинголипидных мессенджеров [2]. Воздействие на эти процессы ведет к изменению баланса между субпопуляциями лимфоцитов. Так, экзогенный сфингозин *in vivo* снижает число CD3-клеток, блокирует экспрессию CD4 и повышает число клеток CD8. Сходным эффектом обладает и церамид [13]. Не исключено, что обнаруженное нами уменьшение нормального содержания гликофинголипидов в тимоцитах животных-опухоленосителей также будет иметь в результате сдвиг баланса между субпопуляциями лимфоцитов.

Относительно зрелых лимфоцитов известно, что гликофинголипиды способны регулировать их противоопухолевую активность. Было показано [19], что инкубация *in vitro* НТК-киллеров с  $\alpha$ -ГалЦер повышала экспрессию  $\gamma$ -ИФН в клетках, в результате чего возрастала их цитотоксическая активность. Инъекция  $\alpha$ -ГалЦер мышам-опухоленосителям индуцировала синтез ИЛ-4 и  $\gamma$ -ИФН в натуральных клетках-киллерах [17]. Кроме того, происходило вовлечение в противоопухолевый иммунитет CD8 Т- и В-клеток, что способствовало отторжению опухоли [6]. Обнаруженное нами снижение уровня гликофинголипидов в лимфоцитах периферической крови может косвенно отражать уменьшение вклада этих соединений в формирование иммунного ответа организма в присутствии солидной опухоли.

Полученные результаты позволяют судить с достоверностью о снижении содержания гликофинголипидов в тимоцитах и зрелых лимфоцитах животных-опухоленосителей. Наиболее вероятным следствием этого метаболического сдвига может быть нарушение гомеостаза иммунных клеток, обусловленного, в частности, изменением баланса между субпопуляциями лимфоцитов, характерного для поддержания нормального статуса иммунной системы организма, имеющей, в свою очередь, важное значение в подавлении противоопухолевой активности эффекторных клеток.

Поступила 29.08.02

## Ուռուցքակիր առնետների ոսկրածուծի բնային բջիջներում, թիմոցիտներում և հասուն լիմֆոցիտներում գլիկոսֆինգոլիպիդների փոփոխությունը

Գ.Վ. Զաքարյան, Կ.Գ. Դարագոջյան, Լ.Վ. Կարաբաշյան,  
Լ.Ս. Նովսելյան, Գ.Ս. Սյրեվանյան

Առողջ և սարկոմա-45 ուռուցքակիր առնետների ոսկրածուծի բնային բջիջներում, թիմոցիտներում և ծայրամասյին արյան հասուն լիմֆոցիտներում հետազոտվել է գալակտոզիլցերամիդների (Գ-ալՅեր) և սուլֆոգալակտոզիլցերամիդների (Ս-Գ-ալՅեր) պարունակությունը: Ցույց է տրվել, որ առողջ կենդանիների մոտ լիմֆոցիտների հաստնացման ընթացքում ուսումնասիրվող նյութերի քանակը բավականաչափ հաստատուն է, բացառությամբ թիմոցիտների, որոնցում դիտվում է Գ-ալՅերի՝ մեկ և Ս-Գ-ալՅերի՝ երկու ֆրակցիաների պարունակության նվազում: Ուռուցքակիր առնետների մոտ քանակաչափով է վերահիշյալ գլիկոսֆինգոլիպիդների քանակական մակարդակի կտրուկ անկում: Անկման պրոցեսը սկսվում է թիմոցիտար բջիջներում և ավելի զարգանում հասուն լիմֆոցիտներում:

Ենթադրվում է, որ չարորկ նորագոյացության

պայմաններում այս լիպիդների պարունակության նվազումը նրանց սինթեզի ընկճման հետևանք է: Վերջինս պատճառ է հանդիսանում թիմոցիտների ենթապոպուլյացիաների հավասարակշռության խաթարմանը, և հակաուռուցքային ակտիվությամբ օժտված էֆեկտոր լիմֆոցիտների տարբերակման պրոցեսի խանգարմանը:

Ենթադրվում է, որ չարորկ նորագոյացության պայմաններում այս լիպիդների պարունակության նվազումը նրանց սինթեզի ընկճման հետևանք է: Վերջինս պատճառ է հանդիսանում թիմոցիտների ենթապոպուլյացիաների հավասարակշռության խաթարմանը, և հակաուռուցքային ակտիվությամբ օժտված էֆեկտոր լիմֆոցիտների տարբերակման պրոցեսի խանգարմանը:

## Alterations in glycosphingolipid composition in bone marrow lymphocyte progenitors, thymocytes and mature lymphocytes in cancer-bearing rats

G.V. Zakaryan, K.G. Karagezyan, L.V. Karabashyan, L.M. Hovsepyan, G.M. Stepanyan

Galactosylceramide (GalCer) and sulfagalactosylceramide (S-GalCer) contents in bone marrow progenitors of lymphocytes, thymocytes and mature lymphocytes of intact rats and rats grafted with sarcoma45 were studied. The cells were isolated by Ficoll-Paque density centrifugation. The GalCer and S-GalCer extraction, fractionation, identification and quantification were carried out by thin-layer chromatography. It was shown that the quantity of lipids investigated during lymphocyte differentiation in healthy animals was rather constant. Only in thymocytes a decrease in one fraction of GalCer and two fractions of S-GalCer was observed. In rats grafted with tumor cells a pronounced decrease in glycosphingolipids

took place. It began in thymic population and elevated in mature lymphocytes. It is suggested that the observed in tumor-bearing animals drop of the contents of investigated lipids is a result of their synthesis inhibition. As a sequence, the normal balance between lymphocyte subpopulations may be disturbed and the antineoplastic activity of effector cells may be suppressed.

## Литература

1. *Мартынова Е. А., Соловьев А. С., Хренов А. В. и др.* Биохимия, 1995, 60, с. 618.
2. *Мартынова Е. А.* Биохимия, 1998, 63, с. 122.
3. *Прохорова М. И.* Методы биохимических исследований. Л., 1982.
4. *Blobe G. C., Stribling D. S., Fabbro D., Stabel S., Hannun Y. A.* J. Biol. Chem., 1996, 271, p. 15823.
5. *Borchardt R. A., Lee W. T., Kalen A. et al.* Biochim Biophys Acta., 1994, 1212, p. 327.
6. *Carnaud C., Lee D., Donnars O., Park S. H. et al.* J. Immunol., 1999, 163, p. 4647.
7. *Dekker L. V., Parker P. J.* Trends Biochem Sci., 1994, 19, p. 73. Review.
8. *Eisen H. N.* General Immunology, 1990, IRL press Oxford.
9. *Hartfield P. J., Mayne G. C., Murray A. W.* FEBS Lett., 1997, 401, p. 148.
10. *Jayadev S., Liu B., Bielawska A. E., Lee J. Y. et al.* J. Biol Chem., 1995, 270, p. 2047.
11. *Klaus G. G. B.* Lymphocytes. A practical approach. 1987, IRL press, Oxford.
12. *Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randall R. J.* J. Biol. Chem., 1951, 193, p. 265
13. *Martinova E. A.* In: Animal Cell Technology (Carondo M. J. T. Griffiths B. and Moreira J. L. P. eds), 1997, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, p. 625.
14. *Mayor S., Presley J. F., Maxfilki F. R.* J. Cell Biol., 1993, 121, p. 1257.
15. *Merrill A. H. Jr., Hannun Y. A., Bell R. M.* Adv Lipid Res., (Review) 1993, 25, p. 1.
16. *Shayman J. A.* J. Am. Soc. Nephrol., (Review) 1996, 7, p. 171.
17. *Singh N., Hong S., Scherer D. C., Serizawa I. et al.* J. Immunol., 1999, 163, p. 2373.
18. *Spiegel S., Merrill A. H. Jr.* FASEB J., (Review) 1996, 10, p. 1388.
19. *Van Der Vliet H. J., Nishi N., Koezuka Y., Peyrat M. A. et al.* J. Immunology, 1999, 98, p. 557.

## Փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների ռեցիդիվների նվազեցման ուղիները

Ն.Մ Գալստյան, Ռ.Գ. Սարգսյան

Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվ. ՌԻՌուցքաբանության գիտական կենտրոն

375052 Երևան, Քանաքեռ, փ. Ֆանարջյան, 76

**Հանգուցային բառեր.** փափուկ հյուսվածքներ, սարկոմա, համակցված բուժում, արհեստական կարճատև գերշաքարարյունություն, համաժամանակացում, կրկնություն

Չարորակ նորագոյացություններն առ այսօր հանդիսանում են ազգաբնակչության մահացության և երկարատև անաշխատունակության հիմնական պատճառներից մեկը: Այս խնդրի արդիականությունը մի կողմից պայմանավորված է չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացության աճով, մյուս կողմից՝ նրանց բուժման հեռավոր արդյունքների անբավարար լինելով: Այս տեսակետից հակաքաղցկեղային պայքարն ունի ոչ միայն բժշկական, այլ նաև սոցիալական և տնտեսական նշանակություն:

Չարորակ ուռուցքների ընդհանուր կառուցվածքում փափուկ հյուսվածքների սարկոմաները (ՓՀՄ) միջին հաշվով կազմում են 0,8-2,6%: Հայաստանում վերջին տասը տարիների ընթացքում նրանք կազմել են 0,75-1,0%:

Այն դեպքերում, երբ վիրահատությունն ընտրվում է որպես բուժման ինքնուրույն եղանակ, խիստ բարձր է ուռուցքի տեղային կրկնությունների հաճախականությունը: Մոտավորապես 77%-90% հիվանդների մոտ առաջին երկու տարիների ընթացքում զարգանում են ուռուցքի տեղային կրկնություններ [1, 3, 5-7]:

Վերջին տարիներին փափուկ հյուսվածքների չարորակ նորագոյացությունների բուժման խնդրի բարելավման իրատեսական ուղիները կապվում են տարբեր ֆիզիկական և քիմիական ռադիոտեղիֆիկատորների օգտագործման հետ, որոնք ընտրողաբար փոխում են ինչպես առողջ, այնպես էլ ուռուցքային հիպոթեզի ռադիոկայուն բջիջների զգայնությունը խոնիզացնող ճառագայթների հանդեպ: Վերջինս հատկապես կարևորվում է տեղային մեծ տարածում ունեցող ուռուցքների դեպքում, երբ ճառագայթային բուժումը, նույնիսկ առողջ հյուսվածքների դիմադրողականությունը զգալի գերազանցող դրսևներով, անբավարար է բուժական արդյունք ստանալու համար: ՌԻՌուցքային բջիջների ռադիոզգայնությունը բարձրացնող գործոններից մեկը օգտագործել ենք

արհեստական կարճատև գերշաքարարյունությունը և բջիջների տրոհման փուլի համաժամանակացումը:

### Նյութը և մեթոդները

Աշխատանքում վերլուծվել են ՀՀ ԱՆ Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվ. ՌԻՌուցքաբանության գիտական կենտրոնում 1980-2000թթ. ժամանակահատվածում ՓՀՄ 343 հիվանդների բուժման և հետագա դիտարկումների արդյունքները:

Խոշոր բաժիններով ճառագայթային բուժումն անց է կացվել 5-6 Գր օջախային միանվագ դոզայով 3-4 օրերի ընթացքում (զումարային օջախային դոզան՝ 18-24 Գր): Վիրահատությունը կատարվել է ճառագայթահարումից հետո 24-48 ժ ընթացքում: Վերքի լավացումից հետո՝ ելնելով ուռուցքի հյուսվածաբանական ձևից (հիմնականում ցածր տարրերակված, բարձր աստիճանի չարորակություն ունեցող), ճառագայթաբուժումը շարունակվել է տիպային եղանակով՝ զումարային օջախային դոզան հասցնելով 60-70 Գր:

Նախափիրահատական խոշոր բաժիններով ճառագայթային բուժումը կիրառվել է ինչպես մեկուսի, այնպես էլ զուգակցելով այն խոնիզացնող ճառագայթների նկատմամբ ուռուցքային բջիջների զգայնությունը բարձրացնող գործոնների հետ: Որպես այդպիսին օգտագործվել է արհեստական կարճատև գերշաքարարյունությունը (ԱԿԳԸ): ԱԿԳԸ անց ենք կացրել հետևյալ կերպ. ուռուցքի 4-6 Գր միանվագ դոզայով ճառագայթահարումից 0,5-1,0 ժամ հետո հիվանդին երեք ժամվա ընթացքում ներերակային կաթիլային ճանապարհով ներարկվել է գլյուկոզային 40% լուծույթ, ընդ որում տվյալ ժամանակահատվածում արյան մեջ գլյուկոզային խտությունը պահպանվել է 22-30 մմոլ/լ մակարդակի վրա:

ԱԿԳԸ-ի մեկ սեանսի ընթացքում ներարկվել է գլյուկոզայի 1200-1500 մլ 40% լուծույթ:

Իոնիզացնող ճառագայթների արդյունավետությունն էլ ավելի բարձրացնելու նպատակով, արհեստական կարճատև գերշաքարարյունությանը զուգահեռ, կիրառվել է ուռուցքային բջիջների տրեման փուլի համաժամանակացում [2]: Համաժամանակացման նպատակով օգտագործել ենք ադրիամիցին, որը փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների բուժման առավել արդյունավետ դեղամիջոցն է: Այն խաթարելով ԴՆԹ-ի սինթեզը, արգելակում է բջիջների ցլ փուլից S փուլի անցումը: Դեղամիջոցի օրգանիզմից դուրս գալուց հետո արգելքը վերանում է և բջիջները սինթոն անցնում են բաժանման հաջորդ առավել ռադիոզայուն ցլ փուլը:

Բուժումն անց ենք կացրել հետևյալ եղանակով. առաջին օրը ադրիամիցինը ներարկվել է ն/տ 75 մգ/մ<sup>2</sup> դոզայով: Նույն օրվանից, ադրիամիցինի ազդեցության ֆոնի վրա, հիվանդները ստացել են խոշոր բաժիններով ճառագայթաբուժում (5-6-ական Գր 3-4 օրվա ընթացքում, ԳՕԴ - 18-24 Գր): Քանի որ ՓՀՄ-ների բջիջների բաժանման փուլի միջին տևողությունը երկու օր է, ապա ճառագայթաբուժման 3-4 օրերի ընթացքում բջիջների հիմնական մասը գտնվում է ռադիոզայուն ցլ փուլում: Երկրորդ օրվանից, ճառագայթային սեանսներից անմիջապես հետո, անց է

կացվել ԱԿԳԸ 2-3 սեանս: Վիրահատական միջամտությունը կատարել ենք 48 ժ ոչ ուշ [2, 4]:

### Արդյունքները և քննարկումը

Բուժման հետևյալ արդյունքների վերլուծությունը կատարվել են 7 խմբերում՝ կախված բուժման եղանակից և ծավալից (աղ. 1):

Բուժման արդյունավետությունը քննարկվել է հաշվի առնելով՝ ուռուցքը առաջնային է, թե կրկնված: Նշենք մաև, որ բոլոր խմբերը համասեռ են իրենց կլինիկա-կենսաբանական առանձնահատկություններով:

Ուռուցքի տեղային կրկնությունների զարգացման ժամկետների և հաճախականության ցուցանիշների վերլուծությունը կատարել ենք առաջնային և կրկնված ուռուցքներով (ռեցիդիվներով) հիվանդների խմբերում առանձին, քանի որ նրանք իրենց կլինիկա-կենսաբանական առանձնահատկություններով էապես տարբերվում են միմյանցից:

Առաջնային ուռուցքներով հիվանդների խմբերում նորագոյացության կրկնությունների հաճախականության և առաջացման ժամկետների տվյալները, կախված բուժման եղանակից, բերված են թիվ 1 աղյուսակում:

Աղյուսակ 1

Ուռուցքների կրկնությունների ժամկետները՝ կախված բուժման եղանակից

N	Բուժման եղանակը	Ընդամենը	Կրկնող. չկա	Առաջնային ուռուցքներով հիվանդների թիվը (կրկնությունների ժամկետներն ըստ ամիսների), %				
				6	7-12	13-24	25-36	>37
I	Միայն վիրահատական	0	3 5 6±3,3	9 18±5,4	14 28±6,3	17 34±6,7	6 12±4,6	1 6±3,3
II	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +վիրահատություն	7	1 1 5,9±5,8	-	-	- 5 29,4*11,3	9 52,9±12,4	2 11,8±8,0
III	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +ԱԿԸ +սինխրոնիզացիա +վիրահատություն	8	17 2 60,7±9,4	-	-	-	8 28,6±8,6	3 10,7±5,9
IV	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով + վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	8	7 1 38,9±11,8	-	-	- 3 16,7±9,0	6 33,3±11,4	2 11,1±7,6
V	Վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	8	4 3 10,5±4,9	-	-	- 11 29±7,6	19 50±8,1	4 10,5±4,9
VI	Վիրահատություն + քիմիաթերապիա	3	-	-	3 23±12,6	6 46,2±14,3	4 30,8±13,3	-
VII	Քիմիաթերապիա + վիրահատություն	2	-	-	25±13,0	6 50±15,0	3 25±13,0	-

Նշենք, որ հիվանդների VI և VII խմբերում, երբ վիրահատական բուժումը զուգակցվել է նախա- կամ հետվիրահատական քիմիաթերապիայի հետ, անվերապահորեն արձանագրվել են ուռուցքների տեղային կրկնողություններ:

Այն դեպքերում, երբ հիվանդների բուժումը սահմանափակվել է միայն արմատական վիրահատությամբ, առաջին վեց ամիսների ընթացքում ուռուցքի տեղային կրկնություններ արձանագրվել են 18,9% դեպքերում: Յոթից տասներկու ամիս ժամանակահատվածում ուռուցքի տեղային կրկնությունները համարյա նույն հաճախականությամբ են զարգացել I, VI և VII խմբերի հիվանդների մոտ,

կազմելով համապատասխանաբար՝ 28, 23 և 25% ( $P>0,1$ ):

Մեկից երկու տարվա ընթացքում ուռուցքի տեղային կրկնություններ չեն գրանցվել միայն III խմբի հիվանդների մոտ: Մյուս խմբերի հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղային կրկնությունների հաճախականությունը միմյանցից վիճակագրորեն հավաստի չի տարբերվում ( $P>0,1$ ), սակայն II-IV խմբերում, երբ վիրահատական միջամտությունը զուգակցվել է ճառագայթաբուժման այս կամ այն եղանակի հետ, ուռուցքի տեղային կրկնությունները հիմնականում զարգացել են երրորդ տարվա ընթացքում:

## Աղյուսակ 2

Ռեցիդիվների զարգացման ժամկետները կախված բուժման եղանակից (I ռեցիդիվ)

N	Բուժման եղանակը	Ընդամենը	Ռեցիդիվ չկա	Առաջնային ուռուցքներով հիվանդների քանակը, ռեցիդիվների զարգացման ժամկետներն ըստ ամիսների, %				
				6	7-12	13-24	25-36	>37
I	Միայն վիրահատական	13	—	3 23,1±12,1	4 30,8±13,3	5 38,5±14,0	1 7,6±7,6	—
II	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +վիրահատություն	7	—	—	2 28,6±18,4	3 42,8±20,2	1 14,3±14,2	1 14,3±14,2
III	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +ԿԱԳԸ +սինխրոնիզացիա +վիրահատություն	7	2 28,6±18,4	—	—	—	2 28,6±18,4	3 42,8±20,2
IV	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով + վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	8	2 25±16,3	—	—	1 12,5±12,5	3 37,5±18,3	2 25±16,3
V	Վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	16	3 18,8±10,0	—	3 18,8±10,0	6 37,4±12,5	3 18,8±10,0	1 6,2±6,2
VI	Վիրահատություն + քիմիաթերապիա	6	—	—	2 33,3±21,0	3 50±22,3	1 16,7±16,6	—
VII	Քիմիաթերապիա + վիրահատություն	10	—	—	4 40±16,3	3 30±15,2	3 30±15,2	—

Հիվանդների այն խմբերում, ուր վիրահատական միջամտությունը զուգակցվել է նախա- կամ հետ- վիրահատական քիմիաթերապիայի հետ, 25 և 30,8% դեպքերում ուռուցքի տեղային կրկնողությունները զարգացել են նույնպես երրորդ տարվա ընթացքում: II-IV խմբերի հիվանդների մոտ ուռուցքի տեղային կրկնողությունները 10,5-11,8% դեպքերում զարգացել են բուժումից երեք տարի անց:

Այսպիսով, իրանի և վերջույթների փափուկ հյուսվածքների սարկոմաներով (առաջնային ուռուցքներ) հիվանդների բուժման հետավոր արդյունքների վերլուծությունը ռեցիդիվների զարգացման ժամկետների և համախառնության տեսանկյունից ցույց է տալիս, որ առավել լավ արդյունքներ են արձանագրվում համակցված բուժման ժամանակ: Հիվանդների այն խմբում, որտեղ բուժումը սահմանափակվել է միայն վիրահատությամբ, հիվանդության առանց ռեցիդիվներով ընթացք արձանագրվել է սուկ 6% դեպքերում, իսկ երբ վիրահատությանը նախորդել է խոշոր ֆրակցիաներով

ճառագայթային բուժումը, զուգակցված արհեստական կարճատև գերշաքարայրությունության և ադրիաբլաստինով քիմիոթերապիայի բաժանման փուլի համաժամանակացման (սինխրոնիզացիա) հետ, այդ ցուցանիշը եղել է 10 անգամ բարձր և կազմել է 60,7%: Գերադասելի արդյունքներ են ստացել նաև հիվանդների IV խմբում՝ այստեղ ուռուցքի տեղային կրկնություն չի արձանագրվել 38,9% դեպքերում:

Փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների բուժումից հետո ուռուցքի առաջին ռեցիդիվի զարգացման համախառնության և ժամկետների տվյալները, կախված բուժման եղանակից, բերված են թիվ 2 աղյուսակում: Առաջին ռեցիդիվով 67 հիվանդներից 54-ը ստացել են համակցված բուժում տարբեր սխեմաներով, իսկ 19,4%-ի մոտ (13 հիվանդներ) բուժումը սահմանափակվել է միայն վիրահատական միջամտությամբ: Այդ խմբի (միայն վիրահատություն) հիվանդների 23,1%-ի մոտ առաջին վեց ամիսների ընթացքում զարգացել է ուռուցքի երկրորդ ռեցիդիվ:

Աղյուսակ 3

Ռեցիդիվների զարգացման ժամկետները կախված բուժման եղանակից (I ռեցիդիվ)

N	Բուժման եղանակը	Ընդամենը	Ռեցիդիվ չկա	II ռեցիդիվներով հիվանդների քանակը, ռեցիդիվների զարգացման ժամկետներն ըստ ամիսների, %				
				6	7-12	13-24	25-36	37 և >
I	Միայն վիրահատական	11	-	3 27,3±14,0	5 45,4±15,7	3 27,3±14,0	-	-
II	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +վիրահատություն	3	-	-	1 33,3±33,3	2 66,7±33,3	-	-
III	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +ԿԱԳԸ +սինխրոնիզացիա +վիրահատություն	5	2 40±24,4	-	-	1 20±20,0	2 40±24,4	-
IV	Նախավիր. ճառ. բուժում խոշոր ֆրակցիաներով +վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	2	-	-	-	2 100±0,0	-	-
V	Վիրահատություն +ճառ. բուժում տիպային եղանակներով	6	-	-	2 33,3±21,0	4 66,7±21,0	-	-
VI	Վիրահատություն + քիմիաթերապիա	1	-	1 100±0,0	-	-	-	-
VII	Քիմիաթերապիա + վիրահատություն	6	-	1 16,7±16,6	3 50±22,3	2 33,3±21,0	-	-

Յոթից տասներկու ամսվա ժամանակահատվածում VI խմբի հիվանդների մոտ և երկու տարվա ընթացքում V խմբի հիվանդների մոտ ուռուցքի ռեցիդիվ չենք հայտնաբերել: Քննարկվող մյուս խմբերի հիվանդների մոտ գրանցված կրկնողությունները հավաստիորեն միմյանցից չեն տարբերվում, չնայած որ V խմբում նրանք անհամեմատ ցածր են: Բուժման հեռավոր արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ երկու տարվա ընթացքում I, II, V, VI, VII խմբերի հիվանդների մոտ, համապատասխանաբար 94, 71,4, 56,2, 83,3 և 76% դեպքերում զարգացել են ռեցիդիվներ:

Չորրորդ խմբի հիվանդների մոտ նշված ժամանակահատվածում ուռուցքի տեղային կրկնողություն արձանագրվել է միայն 12,5% դեպքերում, իսկ III խմբի հիվանդների մոտ, ինչպես արդեն ասվել է, ուռուցքի կրկնողություն չի արձանագրվել:

Այն դեպքերում, երբ հիվանդները ստացել են միայն վիրահատական բուժում, ինչպես նաև նախակամ հետվիրահատական քիմիաթերապիա, երեք տարիների ընթացքում 100% դեպքերում զարգացել են ուռուցքի տեղային կրկնողություններ: III և IV խմբերի հիվանդների մոտ ռեցիդիվները հիմնականում զարգացել են երրորդ, կամ չորս և ավելի տարիներ հետո՝ 37,5 ու 25,0% և 28,6 ու 42,8% համապատասխանաբար:

III, IV և V խմբերի հիվանդների մոտ ռեցիդիվներ չեն արձանագրվել 28,6, 25,0, 18,8% դեպքերում համապատասխանաբար:

Փափուկ հյուսվածքների սարկոմաների երկրորդ և ավելի ռեցիդիվների բուժման հեռավոր արդյունքների վերլուծության արդյունքները ներկայացված են թիվ 3 աղյուսակում:

Հիվանդների այն խմբում, ուր բուժումը սահմանափակվել է ռեցիդիվի միայն վիրահատական հեռացմամբ, առաջին տարվա ընթացքում 72,7% դեպքերում ուռուցքը կրկնվել է, ընդ որում առաջին վեց ամիսների ընթացքում՝ 27,3%, իսկ յոթից տասներկու

ամսվա ընթացքում՝ 45,4% դեպքերում: 12-24 ամսվա ընթացքում ռեցիդիվներ գրանցվել են 27,3% հիվանդների մոտ: Նույն պատկերն է նաև հիվանդների VII խմբում: Այստեղ առաջին տարվա ընթացքում ուռուցքը կրկնվել է 66,7% դեպքերում, ընդ որում մինչև վեց ամիսը 16,7%-ի և 7-12 ամսվա ընթացքում՝ 50,0%-ի մոտ: 12-24 ամսվա ընթացքում ուռուցքի ռեցիդիվ գրանցվել է 33,3% հիվանդների մոտ:

Ամմիսիքար է վիճակը նաև հիվանդների IV և V խմբերում: Այստեղ նույնպես երկու տարվա ընթացքում բոլոր հիվանդների մոտ զարգացել են ուռուցքի ռեցիդիվներ: Հիվանդների V խմբում 12 ամսվա ընթացքում ռեցիդիվներ արձանագրվել են 33,3% դեպքերում, 1-2 տարվա ընթացքում՝ 66,7% հիվանդների մոտ: Չորրորդ խմբի բոլոր հիվանդների մոտ երկրորդ տարվա ընթացքում ի հայտ են եկել ուռուցքի ռեցիդիվներ:

Այլ է պատկերը համակցված բուժում ստացած հիվանդների այն խմբում, որոնք նախավիրահատական շրջանում ստացել են խոշոր ֆրակցիաներով ճառագայթային բուժում, զուգակցված արհեստական կարճատև գերշաքարարյունության և ադրիարյաստինով բջիջների բաժանման փուլի համաժամանակացման (սինխրոնիզացիա) հետ: Այստեղ հիվանդների 40,0%-ի մոտ ռեցիդիվներ չեն արձանագրվել: Այս խմբի հիվանդներից 20,0%-ի մոտ ռեցիդիվներն ի հայտ են եկել 1-2 տարվա, իսկ 40,0%-ի մոտ՝ 2-3 տարվա ընթացքում:

Այսպիսով, հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությամբ, վկայում է, որ համակցված բուժումը, մասնավորապես արհեստական կարճատև գերշաքարարյունության և բջիջների տրոհման փուլի համաժամանակացման պայմաններում, զգալիորեն բարելավում է բուժման հեռավոր արդյունքները՝ նվազեցնելով ուռուցքների ռեցիդիվների զարգացման հավանականությունը:

*Пастушла 25.02.02*

## Пути снижения частоты рецидивирования сарком мягких тканей

А.М. Галстян, Р.Г. Саргсян

В работе проанализированы отдаленные результаты комбинированного лечения 343 больных саркомами мягких тканей. Анализ результатов исследований показал, что комбинированное лечение с применением кратковременной искусственной гипергликемии и

синхронизации цикла клеточного деления существенно снижает частоту местного рецидивирования опухоли.

## The ways of decreasing the frequency of soft tissues sarcomas recurrence

H.M. Galstyan, R. G.Sargsyan

The long-term results of combined treatment of 343 patients with soft tissues' sarcomas are analyzed in the work. The analysis has confirmed that combined treatment with the use of short-term artificial

hyperglycemia and cellular cycle synchronization significantly reduces the frequency of tumor local recurrence.

### Գրականություն

1. Пономарев И. О., Ененко Ю. А., Аболмасов Е. И. и др. Тез. докл. межгос. симп. "Опухоли мягких тканей". Ярославль, 1992, с. 45.
2. Саргсян Р.Г., Галстян А.М. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000, с.815
3. Borden E.C., Amato D.A., Rosenbaum C. et al. J. Clin. Oncol., 1987, 5, p. 840.
4. Eilber F., Eckardt J., Rosen G. et al. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 1995, Aug., 9, 4, p. 817.
5. Hoekstra H.J., Schraffordt-Koops H., Molenaar W.M. Cancer, 1989, Jan. 1, 63(1), p. 59.
6. Mark R.J., Poen J.C., Tran L.M. et al. Cancer, 1996, Jun 1., 77(11), p. 2400.
7. Pisters P.W., Patel S.R., Varma D.G. J. Clin. Oncol., 1997, Dec., 15, 12, p.3481.

## О роли вирусов папилломы человека типов 16 и 18 и иммунных нарушений при раке шейки матки

Л.А. Камалян, М.Г. Гаспарян, А.Г. Хангельдян, З.Р. Тер-Погосян, Е.О. Мнджоян,  
Э.Р. Бахшиян, Л.Г. Хачатрян

*Онкологический научный центр МЗ РА,  
Центр медицинской генетики НАН РА  
Ереван 375052, ул. Фанарджяна, 76*

**Ключевые слова:** папилломавирусы, иммуносупрессия, рак шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) по распространенности занимает второе место среди онкологических заболеваний в мире. Ежегодно регистрируется около 400000 новых случаев РШМ и 200000 летальных исходов от этого заболевания [13]. Благодаря широкому внедрению скрининговых программ стало возможным своевременно выявлять доброкачественные поражения и предопухолевые состояния шейки матки с проведением адекватного лечения [1, 6, 8]. По данным ВОЗ (1996), этиологическими агентами РШМ являются вирусы папилломы человека (ВПЧ) определенных типов. К наиболее онкогенным и широко распространенным во всем мире типам ВПЧ относятся типы 16 и 18, которые обнаруживаются у 70–80% женщин с цервикальным раком [5, 7, 15]. Общеизвестна высокая тропность ВПЧ к эпителию шейки матки и стадийность вызываемой ими инфекции от интраэпителиальных поражений (CIN I, II, III) к раку *in situ* и инвазивному РШМ [3, 8, 11].

После первичного инфицирования вирусный геном может персистировать в клетках эпителия шейки матки как в эписомальной, так и в интегрированной в геном клетки форме. Латенция может продолжаться длительный период (5–10 лет и более), в течение которого активация вирусного генома может привести к развитию опухолевой прогрессии. Причины активации вирусного генома недостаточно изучены, и некоторые кофакторы, способствующие развитию РШМ, интенсивно исследуются. К ним, возможно, относятся состояние иммунной системы организма, особенно ее клеточного звена [8, 9].

В настоящее время наиболее эффективными методами определения зараженности ВПЧ при продуктивной инфекции, персистенции вируса и интеграции ДНК вируса в геном клетки являются – прямая гибридизация генома вируса *in situ* и полимеразная цепная

реакция (ПЦР). Последняя признана наиболее часто используемым методом для определения распространенных и ассоциированных с РШМ типов ВПЧ 16 и 18, позволяющим выявлять наличие в пробе даже малого числа копий вирусного генома (10 – 100). Этот метод высоко чувствителен и специфичен [2].

Следует отметить, что в Армении до сих пор полностью отсутствуют публикации об ассоциации наиболее онкогенных типов ВПЧ 16 и 18 с РШМ, а также не определена их роль в развитии опухолевого процесса. Поэтому целью исследования является выявление в раковых клетках шейки матки последовательностей ДНК наиболее онкогенных типов ВПЧ как в эписомальной, так и в интегрированной в геном форме, а также изучение состояния клеточных факторов неспецифической резистентности у больных РШМ.

### Материал и методы

Обследовано 50 больных в стадии  $T_2N_xM_0$  –  $T_3N_xM_0$  с гистологически подтвержденным РШМ в возрасте от 35 до 72 лет до начала лучевой терапии. Гистологически у всех больных выявлен инвазивный РШМ (плоскоклеточный неороговевающий или ороговевающий рак – 47 больных или аденокарцинома – 3). Определение ДНК-последовательностей ВПЧ типов 16 и 18 проведено в Центре медицинской генетики НАН Армении. Экстракция ДНК проводилась стандартным способом из биопсийного материала больных РШМ по методу Maniatis [12]. Наличие ВПЧ в пробах экстрагированной ДНК определяли путем ее амплификации с использованием соответствующих праймеров методом ПЦР, который проводили в термоцикле фирмы “Applied Biosystem” (Франция). Реакционная смесь для амплификации ДНК состояла из

исследуемой ДНК, d NTP, буфера и термофильной ДНК-полимеразы (Gibco, США). Последовательность вирусного генома определяли методом электрофореза в 2% геле агарозы. Одновременно с выявлением ДНК последовательности ВПЧ 16 и 18 в соскобах шейки матки у больных в периферической крови исследовали количественные показатели Т-клеточного иммунитета – CD3+, CD4+, CD8+, Т-клетки и уровень естественных клеток-киллеров – CD56+ с помощью моноклональных антител на иммуномагнитных биях (Dyna beads M-450, Dynal, Norway). О функциональной активности Т-клеток судили по продукции интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ) мононуклеарами крови больных под влиянием ФГА *in vitro*. Уровень ИФН- $\gamma$  определяли методом биологического титрования на клеточной культуре HEp-2 в отношении вируса энцефаломиокардита мышей. В качестве контроля указанные иммунологические показатели были исследованы у 30 здоровых женщин.

## Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, у больных РШМ наиболее часто обнаруживался ВПЧ тип 16 – у 18 из 50 обследованных (35%); тип 18 выявлен у 14 больных (28%); оба типа ВПЧ определялись у 3 больных (5%). В целом в 68% случаев выделены типы 16–18 и у 32% (15 больных) РШМ не ассоциировался с ВПЧ-инфекцией. Следует учесть, что нами определялись наиболее распространенные у людей типы ВПЧ и нельзя исключить возможность наличия у больных РШМ и других онкогенных типов ВПЧ – 31, 33, 35, 45, 51 и др.

Одной из задач проведенного исследования являлось сравнительное изучение степени иммуносупрессии у больных с наличием ВПЧ (I гр.) и с отсутствием вирусов (II гр.). Показатели неспецифического клеточного иммунитета у больных I и II групп, а также у практически здоровых женщин (III группа) представлены в таблице.

Таблица

Иммунологические показатели у больных РШМ и здоровых лиц

Группа	Т-лимфоциты			Индекс CD4+/ CD8+	CD56+, %	ИФН- $\gamma$ средне- геом. титр, ед/мл
	CD3+	CD4+	CD8+			
Больные РШМ ВПЧ+ I гр.	** * 570±2,5	** * 327±14	255±16,6	1,29	** * 7,5±1,5	** * 75±5,6
Больные РШМ ВПЧ- II гр.	* 690±37,5	* 420±23,2	270±105	1,55	* 11±3,1	* 105±6,8
Здоровые III гр.	918±81,3	594,5±46	323,4±29,0	1,83±0,41	14,1±2,3	145±11,2

Примечание. \*\* достоверная разница между показателями I и II групп, \* достоверно по сравнению с контролем

Согласно данным таблицы, у больных РШМ I и II групп наблюдалось достоверное снижение уровня CD3+, CD4+ и CD56+ клеток, а также резкое угнетение синтеза ИФН- $\gamma$  мононуклеарами крови *in vitro* по сравнению с контролем (III гр.). Выявленная иммуносупрессия Т-клеточного звена и CD56+ клеток – важных факторов клеточной защиты и нарушение синтеза ИФН- $\gamma$  CD4+ клетками имеет место как у ВПЧ-положительных, так и у ВПЧ-отрицательных больных

РШМ, однако по всем изученным показателям выраженность иммуносупрессии у больных РШМ с ВПЧ-инфекцией (I гр.) была достоверно более тяжелой по сравнению с больными без ВПЧ (II гр.), что свидетельствует об отягчающей роли вируса в развитии вторичного иммунодефицита у больных раком.

При вирусассоциированном РШМ имеет место более резкое угнетение синтеза важного лимфокина – ИФН- $\gamma$ , свидетельствующее о нарушении функцио-



## Литература

1. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Гинекология, 2001, 1, 3, с.1.
2. Валбомерс Я., Мелкерт П., Ван дер Брюль А. и др. В кн.: Молекулярная клиническая диагностика. Методы. М., 1999, с. 474.
3. Киселев В.И., Дмитриев Г.А., Кубанова А.А. Вестн. дермат. и венерол., 2000, 6, с. 20.
4. Кубанова А.А., Стефанович Я.А. Вестн. дермат. и венерол., 2000, 6, с. 36.
5. Bauer H.M., Ting Y., Greez C.E. et al. J.Am. Med. Assoc., 1991, 256, p. 472.
6. Cuzic J. Ann. of oncol., 2001, 12, 11, p.1511.
7. Hildesheim A., Schiffman M., Bromley C. J. of Nat.Cancer Inst., 2001, 93, 4, p.315.
8. IARC monographs. Human papillomaviruses. 1995, Lyon, France.
9. IARC monographs. Human immunodeficiency virus, 1996, Lyon, France.
10. Jonstone F.D., Mc Googan E., Smart G.E. et al. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1995, 101, p. 986.
11. Krone M., Kiviat N.V., Koutsky L.A. The epidemiology of cervical neoplasia. In: Jordan J., Richard R., Luesley D. Intraepithelial neoplasia of the female lower genital tract. Edinburg, 1995.
12. Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. Ed. Fritsch E.F., Maniatis T., 2-nd edition, 1989
13. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay Int.J.Cancer, 1999, 80, p. 827.
14. Southern S.A., Herrington C.S. Sex. Transm. Infect. 1998, 78, 2, p.101.
15. Xi L., Demers G.W., Koutsky L.A. et al. J. Infect. Dis., 1995, p. 467.

## Роль некоторых факторов риска в развитии ранней нефропатии при гипертонической болезни

С.К. Худавердян

МО "Диагностика"

375078 Ереван, Маркаряна, 6/1

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, почечный функциональный резерв, гиперлипидемия, индекс массы тела

Гипертоническая болезнь (ГБ) по-прежнему является актуальнейшей проблемой современной медицины. Известно, что прогноз заболевания определяется не только уровнем подъема артериального давления (АД), но и в значительной степени вовлеченностью в процесс органов-мишеней: почек, головного мозга, сердца с неуклонным прогрессированием их поражения. В США ежегодный прирост больных, находящихся на гемодиализе по причине эссенциальной гипертензии (ЭГ), составляет от 29% (коренные жители США) до 36.8% (афроамериканцы) [18]. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, больные, начавшие лечение по причине ЭГ, составляют для стран Европы в среднем 12% всех больных, находящихся на диализе [11], причем частота ЭГ как причины хронической почечной недостаточности (ХПН) возросла за последние 2 года [8]. Этот факт кажется парадоксальным, т.к. эффективный фармакологический контроль гипертензии привел за последние два десятилетия к существенному снижению случаев злокачественной гипертонии, а также к снижению кардиоваскулярной смертности. Рациональная гипотензивная терапия удлиняет продолжительность жизни пациентов, тем самым создаются временные условия для прогрессирования почечной патологии при ЭГ.

При ретроспективном анализе клинических данных 94 больных ЭГ, получавших гипотензивную терапию в среднем в течение 58 месяцев, Rostand и др. [16] выявили, что частота снижения почечной функции составила 15% несмотря на то, что только у минимального количества больных диастолическое давление превышало 90 мм рт. ст.

Драматические исходы ЭГ вследствие цереброваскулярных и коронарных катастроф до сих пор привлекают общественное внимание. Тем не менее проблема поражения почек при артериальной гипертен-

зии (АГ) имеет популяционное значение, т.к. число лиц с АГ велико, и среди них большой процент составляют лица со скрытым поражением почек. Своевременное выявление такого поражения очень важно, т.к. с помощью адекватного и раннего лечения можно попытаться предотвратить прогрессирование поражения почек.

Последние годы ознаменовались формированием многогранного подхода к лечению больных с ГБ. Помимо снижения АД, дебатированы вопросы стоимости лечения, органопротективного эффекта лечения и качества жизни пациента. Непреходящее значение органопротекции очевидно, однако ее реальное осуществление крайне сложно хотя бы потому, что вмешиваться надо до периода выраженных морфологических изменений, иначе идея органопротекции лишается всякого смысла [5]. Таким образом, осуществление органопротекции требует проведения скрининга по выявлению пациентов с повышенным уровнем АД и патологией органов-мишеней на стадии функциональных изменений.

Присоединение к повышенному АД одного или нескольких факторов риска зачастую ухудшает прогноз заболевания. В последние годы появились публикации о повреждающем действии на почки липидов, мочевой кислоты и ожирения. У больных ГБ, у которых почки изначально подвержены действию "почечного яда" – системной гипертензии, перечисленные факторы риска могут ускорить и усугубить повреждение почек [1,6]. На ранних этапах повреждения почек речь идет о развитии клубочковой дисфункции, когда клинические признаки изменения почечного кровотока еще отсутствуют. Они могут быть выявлены только специальными функциональными методами исследований. В связи с этим нами была поставлена задача – изучить функциональное состояние почек и сопоставить его с факторами риска разви-

тия ГБ у больных АГ без патологии почек.

## Материал и методы

Обследуемые были распределены на группы, исходя из принятой ВОЗ/МОГ 1999г. классификации ГБ [3,4] следующим образом: больные ГБ "мягкой" формы течения (ГБ I) – 11 пациентов; больные ГБ "средней" формы течения (ГБ II) – 26 пациентов; больные ГБ "тяжелой" формы течения (ГБ III) – 21 пациент; группа риска по ГБ – 14 человек; группа контроля (практически здоровые) – 10 человек. Критерием включения в исследуемую группу было отсутствие клинико-лабораторных показателей патологии почек на момент обследования и в анамнезе обследуемых. Всем обследуемым были проведены рутинные клинические и биохимические анализы, ультразвуковое исследование почек, дуплексное сканирование сосудов почек. В 6 случаях проводилась компьютерная, а в 5 – магнитно-резонансная томография почек. Дополнительно у всех обследуемых определялся липидный спектр крови, индекс массы тела (ИМТ), проводились электро- и эхокардиография, фундоскопия. Также учитывались данные об отягощенной по ГБ наследственности. Для выяснения функционального состояния почек проводился тест с белковой нагрузкой – определение почечного функционального резерва (ПФР) по общепринятой методике [2,12]. Средний возраст обследуемых составил 20–53 года, во всех группах преобладали женщины.

Исходя из параметров ПФР, больные были распределены в две подгруппы: А – сохранный ПФР; Б – истощенный ПФР (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по группам

Группа риска	ГБ							Контроль
	I		II		III			
А	Б	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	10
9	5	5	6	9	17	9	12	

## Результаты и обсуждение

В группе риска истощение ПФР было обнаружено в 5 случаях. У четырех больных истощение ПФР соче-

талось с отягощенной по ГБ наследственностью, и в них у двух отмечался также избыточный вес, курение и у одного – и изменение сосудов глазного дна по типу ангиопатии. У одного больного истощение ПФР сочеталось только с гиперлипидемией. Обращает на себя внимание частота отягощенной наследственности при раннем истощении ПФР, однако эти данные статистически недостоверны.

В группе ГБ I число больных с отягощенной наследственностью, избыточным весом и повышенным уровнем липидов в обеих подгруппах было равно, однако в подгруппе IB у троих больных наблюдались изменения сосудов глазного дна по типу спазма и ангиопатии, в то время как в подгруппе IA таких изменений отмечено не было. Однако ввиду малого числа больных, эти данные статистически недостоверны.

В подгруппе ГБ IIА больные с нормальным и избыточным весом распределялись поровну, у 3 больных отмечалась отягощенная наследственность, у одного больного отмечены изменения сосудов глазного дна по типу ангиопатии при отсутствии случаев гиперлипидемии. В подгруппе IIБ все больные имели избыточный вес или ожирение, у половины больных была отмечена отягощенная наследственность, у 6 – гипертензивная ангиопатия и у 10 – повышение уровня липидов крови (табл.2, рис.1).

Таблица 2

Распределение больных группы ГБ II в зависимости от факторов риска, %

Факторы риска	IIA n=9	IIB n=17
Ожирение	56	94
Наследственность	33	53
Гиперлипидемия	0	59

В группе ГБ III (подгруппа А) отягощенная наследственность была у 5 больных, 8 больных имели избыточный вес или ожирение, изменения сосудов глазного дна определялись практически у всех обследуемых и носили характер спазма или ангиопатии, повышение уровня липидов не отмечалось. В подгруппе IIIБ отягощенная наследственность была у 6 больных, 8 имели избыточный вес или ожирение, у всех обследуемых определялись изменения сосудов глазного дна, но чаще наблюдался ангиосклероз, повышение уровня липидов отмечено у 8 больных (табл.3, рис.2).

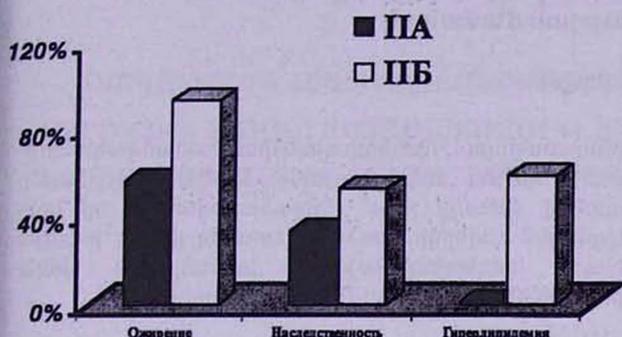


Рис. 1. Сравнительная характеристика факторов риска в группе ГБ II

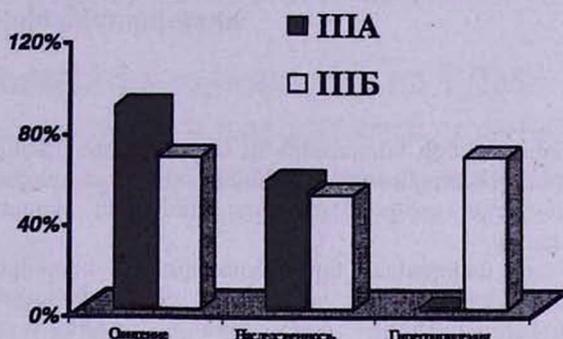


Рис. 2. Сравнительная характеристика факторов риска в группе ГБ III

Таблица 3

Распределение больных группы ГБ III в зависимости от факторов риска, %

Факторы риска	III A n-9	III B n-12
Ожирение	89	67
Наследственность	56	50
Гиперлипидемия	0	67

В группах среднего и тяжелого течения ГБ отмечается корреляция истощения ПФР с гиперлипидемией. Определенную роль играют ИМТ и отягощенная наследственность, однако на примере группы ГБ III очевидно, что ведущую роль в повреждении почек из учтенных факторов риска играет повышенный уровень липидов крови. Необходимо отметить неуклонное прогрессирование изменений сосудов глазного дна – от 33% при ГБ I до 92% при ГБ III, которое во всех группах коррелирует с истощением ПФР. Можно предположить, что, как и при сахарном диабете [8], при ГБ также изменение сосудов глазного дна позволяет косвенно судить о состоянии сосудов почек. Интересно, что при ГБ II и ГБ III изменения сосудов глазного дна имеются и в группах с сохранным ПФР, т.е. гиперлипидемия играет роль пускового момента в возникновении повреждения почек.

Данные литературы свидетельствуют о наличии связи между факторами риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний и микроальбуминурией [10,13,14,17], являющейся ранним индикатором повреждения клубочковой мембраны. Так, Pontremoli и соавт. [15] приводят данные о гипертрофии стенки левого желудочка при ГБ и микроальбуминурии. Исследования, проведенные Vaggio и соавт. [7], выявили более быстрые темпы снижения функции почек (по клиренсу креатинина) у кардиологических больных, имеющих дополнительные факторы риска по сравнению с неимеющими их.

В результате проведенных исследований выявлены параллели между наиболее ранней функционально обратимой стадией повреждения почек при ГБ и отдельными факторами риска. Как видно, на этой ранней стадии наибольшее значение в повреждении почек имеет гиперлипидемия. Исходя из данных исследования, с целью раннего выявления поражения почек при ГБ можно рекомендовать:

- определение ПФР как наиболее раннего маркера повреждения почек при ГБ;
- определение липидного спектра крови всем больным ГБ независимо от степени ГБ и давности ее выявления;
- включение липостатиков в схему лечения больных ГБ с целью органопroteкции почек.

Поступила 22.01.02

## Ռիսկի որոշ գործոնների դերը նեֆրոպաթիայի վաղ զարգացման մեջ հիպերտոնիկ հիվանդության ժամանակ

Ս.Կ. Խուդավերդյան

Աշխատանքի նպատակն էր տարբեր աստիճանի ծանրության հիպերտոնիկ հիվանդությամբ տառապող հիվանդների երիկամների վաղ վնասման բացահայտումը:

Բացի սովորական կլինիկալարորատոր հետազոտություններից հաշվի են առնվել սիրտ-անոթային հիվանդությունների որոշ ռիսկի գործոնները

(ճարպակալում, հիպերլիպիդեմիա, ժառանգականություն), դրանց ազդեցությունը երիկամների ֆունկցիոնալ վիճակի վրա: Բացահայտված է, որ երիկամային ռեզերվի հյուծումը առավել վաղ է ի հայտ գալիս հիպերլիպիդեմիայով համակցված հիպերտոնիկ հիվանդության II և III փուլերում:

## Influence of some risk factors on the early development of hypertensive nephropathy

S.K. Khudaverdyan

The aim of this work has been to study the early kidney damage at different stages of essential hypertension. In addition to the clinical and laboratory investigations the risk factors (obesity, hyperlipidemia and heredity) and their effect on the kidney function have

been studied. It has been found out that in hyperlipidemic hypertensive patients the renal functional reserve is wasted sooner in comparison with other groups of hypertensive patients.

### Литература

1. *Արությունյան Ա.Մ., Բաղդասարյան Ա.Ս.* Ошибки диагностики поражений почек при заболеваниях внутренних органов. Ереван, 1996.
2. *Зверев К.В., Кутыркина И.М., Герасименко О.И.* Клини. мед., 1995, т.73, 3, с.99.
3. *Кобалава Ж.Д.* Кардиология, 1999, 11, с.78.
4. Международное руководство по артериальной гипертонии ВОЗ/МОГ, 1999.
5. *Мелентьев А.С., Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Корсунская М.И.* Топ Медицина, 1999, 5, с. 24.
6. Нефрология (руководство для врачей под ред. И.Е.Тареевой). М., 1995.
7. *Baggio V., Budakovic E., Perissinotto E., Maggi S. et al.* Nephrol. Dial. Transplant., 2001 16;6:A107
8. *Christensen P.K., Lansen S., Horn T.* Kidney Int., 2000; 58:1719.
9. *D'Amico G.* Am J. Kidney Dis., 1995;25:113.
10. *Evans G., Greaves I.* BMJ, 1999;318:207.
11. European best practical guidelines for renal transplantation (Part 1). Nephrol. Dial. Transplant., (2000) 15 [Suppl.7]:3.
12. *Hostetter T.H.* Kidney Int. 1984, 25:168.
13. *Mimran A., Ribstein J., DuCailar G.* Hypertension, 1994;23:1018.
14. *Mimran A., Ribstein J. J. Hum. Hypertens.,* 1996, Oct;10 (10):657.
15. *Pontremoli R., Viazzi F., Sofia A. et al.* Kidney Int., 1997;63:S163-S165.
16. *Rostand S.G., Brown G., Kirk K.A., et al.* N. Engl. J. Med., 1989; 320:684.
17. *Spencer G.C.* BMJ, 1999; 319:213.
18. *U.S Renal Data System.* USRDS 1997 Annual Data Report. US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1997.

## Значимость центральных типов реакции гемодинамики на ТДМ-нагрузку в прогнозировании и предотвращении послеоперационных кардиогенных осложнений у больных с калькулезным холециститом

Г.М. Пирузян

Медицинский центр "Эребуни"

375087 Ереван, ул. Титоградян, 14

**Ключевые слова:** хронический калькулезный холецистит, послеоперационные кардиогенные осложнения, тредмил-тест, типы реакции гемодинамики

В раннем прогнозировании риска развития кардиогенных осложнений у больных с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в до- и послеоперационном периодах существенную роль играют исходные центральные типы реакции гемодинамики. Последнее, как известно, отражает не только направленность и адекватность перестройки гемодинамического режима сердца и сосудистого тонуса, но и является одним из основных маркеров их функционального состояния [1,2].

### Материал и методы

У 135 больных с различными клиническими формами течения калькулезного холецистита (КХ) без сопутствующих заболеваний (фоновые заболевания) изучены гемодинамические нарушения сердечно-сосудистой системы в до- и послеоперационном периодах. Возраст больных – 28 – 70 лет. По течению калькулезного холецистита выделены 3 клинические группы: I – первичный острый КХ (39), II – рецидивирующий хронический КХ (46), III – деструктивный холецистит (40).

В дооперационном периоде больные были тщательно обследованы. Кроме клинико-инструментально-лабораторных методов исследования, проводили тредмил-тест (ТДМ) для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы и выявления гемодинамических нарушений. Учитывалась показанность применения и методика проведения ТДМ-теста. У тяжело больных ТДМ-тест не проводили ввиду абсолютного противопоказания. Оценка полученных результатов основывалась на унифицированных

критериях, разработанных кардиологическими ассоциациями [1, 2].

### Результаты и обсуждение

Реакция центральной гемодинамики на ТДМ-нагрузку у больных с КХ в дооперационном периоде была разной. Были выделены нормокинетический, гиперкинетический и гипокинетический (гипотип со своими степенями: I, II, III) типы реакции (табл. 1). Из табл. 1 следует, что наилучший тип реакции на ТДМ-нагрузку – нормокинетический, а наихудший – III степень гипокинетического типа. Мы полагаем, что при отсутствии фонового заболевания при КХ поражение сердца чаще носит функционально-динамический характер и при устранении негативного фактора, каким является КХ, преморбидное функциональное состояние вновь может восстановиться, что подтверждается результатами повторной ТДМ-пробы, проведенной через два месяца после хирургического вмешательства (табл.2). Об этом свидетельствует и трансформация исходных типов реакции центральной гемодинамики на ТДМ-нагрузку, проведенную у больных в дооперационном и послеоперационном периодах. После операции у преобладающего большинства больных (84,2%) значительно увеличивается пороговая мощность нагрузки (ПМН) по отношению к исходной (на 133,4 кгм/мин). Одновременно наблюдается нарастание частоты нормокинетического типа реакции и исчезает I степень гипокинетического типа реакции на ТДМ-нагрузку. Несколько увеличивается процент гиперкинетического типа реакции, что, по всей вероятности, обусловлено повышением активности сим-

патоадреналовой регуляции, связанной с преодолением высокого уровня нагрузки ( $850,9 \pm 51,3$ ;  $P < 0,001$ )

после оперативного вмешательства при повторной ТДМ-пробе.

Таблица 1

Результаты ТДМ-пробы, проведенной в дооперационном периоде у больных с хроническим КХ с различными типами реакции гемодинамики на физическую нагрузку

Показатели	Единица измерения	Типы центральной гемодинамики					
		нормокинетический (n=44)	гиперкинетический (n=27)	P <sub>1</sub>	гипокинетический		P <sub>2</sub>
					I ст. (n=29)	III ст. (n=23)	
Δ % ЧСС	уд/мин	72,3 ± 5,6	51,3 ± 4,9	<0,001	80,6 ± 3,4	75,6 ± 6,3	<0,005
Δ % АДС	мм рт. ст	60,5 ± 9,2	80,2 ± 10,12	<0,001	43,4 ± 1,2	24,6 ± 1,8	<0,001
Δ % АДД	мм рт. ст	- 15,6 ± 1,1	30,4 ± 5,4	<0,001	28,3 ± 0,6	0	<0,001
Δ % ПД	мм рт. ст	40,4 ± 2,5	59,1 ± 4,4	<0,001	25,6 ± 0,4	-20,4 ± 1,2	<0,001
Δ % УИ	мл /уд /м <sup>2</sup>	42,7 ± 2,5	54,6 ± 4,21	<0,001	38,1 ± 0,8	-16,8 ± 0,3	<0,001
Δ % СИ	л /мин /м <sup>2</sup>	48,9 ± 4,0	39,6 ± 5,3	<0,001	54,6 ± 3,1	38,4 ± 4,5	<0,001
Δ % ПСС	дин/сек/см	- 28,3 ± 0,09	33,8 ± 1,2	<0,001	20,4 ± 0,3	20,7 ± 2,8	<0,001
Δ % ДП	усл. ед.	200,6 ± 31,3	315,6 ± 40,8	<0,001	188,8 ± 25,4	100,7 ± 12,8	<0,001
ЭЗС	мл/кг	3,33 ± 0,08	4,56 ± 0,06	<0,005	3,86 ± 0,76	6,9 ± 0,1	<0,001
МЕ	усл. ед.	7,0 ± 0,004	7,27 ± 0,004	недост.	5,8 ± 0,005	2,5 ± 0,001	<0,005
ЭРС	усл. ед.	6,9 ± 0,002	5,3 ± 0,001	<0,005	6,0 ± 0,005	3,0 ± 0,002	<0,005
ПМН	кгм/мин	738,16 ± 40,4	750,1 ± 54,3	<0,005	515,6 ± 35,0	280,7 ± 8,9	<0,001
А (общий объем работы)	кгм	6680,3 ± 100,4	6703,4 ± 110,6	недост.	3676 ± 110,6	1050,0 ± 100,0	<0,001

Примечание. P<sub>1</sub> – достоверность разницы между нормо- и гиперкинетическими типами; P<sub>2</sub> – между I и III степенями гипокинетического типа. Данные II степени гипокинетического типа не приведены ввиду малого числа больных (2 случая).

Таблица 2

## Типы центральной гемодинамики у больных КХ при ТДМ-пробе

Типы центральной гемодинамики	Клиническая группа		
	I (n=39)	II (n=46)	III (n=40)
дооперационные данные			
Нормокинетический	30 (76,92%)	10 (21,74%)	4 (10%)
Гиперкинетический	5 (12,82%)	12 (26,09%)	10 (25%)
Гипокинетический			
I ст.	4 (10,26%)	10 (21,74%)	15 (37,5%)
II ст.	—	2 (4,35%)	—
III ст.	—	12(26,09%)	11(27,5%)
послеоперационные данные (через два месяца)			
Нормокинетический	33(84,61%)	16(34,78%)	4(10%)
Гиперкинетический	6(15,38%)	15(32,61%)	10(25%)
Гипокинетический			
I ст.	—	8(17,39%)	18(45%)
II ст.	—	—	—
III ст.	—	7(15,22%)	8(20%)

Несмотря на улучшение функционального состояния сердца у определенного числа больных после оперативного вмешательства остаются элементы неэффективной, неэкономной работы сердца при физической нагрузке.

В данном случае в механизме формирования гиперкинетического типа реакции проявляются признаки неадекватного усиления функции сердца при ТДМ-нагрузке.

Из табл. 3 следует, что от нормокинетического типа реакции к III степени гипокинетического типа с нарастанием частоты различных кардиогенных осложнений, осложняются и характер и тяжесть нарушений функции сердца. Последнее дает основание утверждать, что наличие III степени гипокинетического типа реакции на физическую нагрузку в дооперацион-

ном периоде является неблагоприятным прогностическим признаком развития тяжелых гемодинамических нарушений при оперативном лечении КХ. Применение ТДМ-теста в дооперационном периоде дает возможность охарактеризовать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и, определяя центральные типы реакции гемодинамики на ТДМ-нагрузку, прогнозировать вероятность проявления различных кардиогенных осложнений для принятия предупредительных мер.

Таким образом, исходя из полученных данных, следует, что больным КХ требуется тщательная предоперационная подготовка, направленная на поддержку сердечной деятельности как в процессе операции, так и, особенно, в ближайшем послеоперационном периоде, и применение медикаментозного лечения с

Взаимосвязь типов реакции центральной гемодинамики на первичную ТДМ-нагрузку с послеоперационными кардиогенными осложнениями

Характер осложнений	Типы реакции центральной гемодинамики, %				
	нормокинетический (n=44)	гиперкинетический (n=27)	гипокинетический		
			I ст. (n=29)	II ст. (n=2)	III ст. (n=23)
Синусовая тахикардия	25,0	7,4	37,93	—	34,78
Эктопические нарушения ритма сердца	18,18	22,22	17,24	50	74
Пароксизмальная тахикардия	—	—	—	—	—
Нарушение проводимости сердца	13,64	11,11	37,93	—	8,7
Гипотония	9,09	—	17,24	—	26,09
Гиподинамический синдром ЛЖ	4,54	—	—	—	26,09
Артериальная гипертензия	13,63	44,44	—	—	—
Кардиогенный шок	—	—	—	—	—
Коллапс	—	—	—	—	—
Отек легких	—	—	—	—	—
Острая сердечная недостаточность	—	—	—	—	4,35
Выраженная гипоксия миокарда	20,45	29,63	34,48	—	34,78
Смещение сегмента ST по ишемическому типу	6,82	11,11	—	—	21,74
Синусовая брадикардия	—	—	—	—	—

использованием ингибиторов ангиотензин превращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторов, антикоагулянтов, сердечных гликозидов, вазодилаторов, мочегонных, антиаритмических, антиишемических пре-

паратов, воздействие которых патогенетически обосновано и предупреждает осложнения, прогнозируемые в результате ТДМ-теста.

Поступила 15.03.02

**Տրեդմիլ ծանրաբեռնվածության նկատմամբ կենտրոնական հեմոդինամիկայի  
 ռեակցիաների տիպերի նշանակությունը քարային խոլեցիստիտով հիվանդների  
 հետվիրահատական սրտածին բարդությունների  
 կանխագուշակման և կանխարգելման մեջ**

Գ.Մ. Փիրուզյան

Առանց ուղեկցող հիվանդությունների քարային խոլեցիստիտի տարբեր ձևերի (135 հիվանդների մոտ) մախա- և հետվիրահատական շրջաններում անց է կացվել տրեդմիլ-թեստ: Հայտնաբերվել է սերտ կապ տրեդմիլ ծանրաբեռնվածության նկատմամբ կենտրոնական հեմոդինամիկ ռեակցիաների տի-

պերի և հետվիրահատական սրտածին բարդությունների զարգացման միջև: Նկատվել է նաև, որ կենտրոնական հեմոդինամիկայի ռեակցիաների տիպերի որոշումը հնարավորություն է տալիս վաղ կանխորոշել և կանխարգելել հետվիրահատական սրտածին բարդությունները:

**The significance of types of central hemodynamic reactions to treadmill-test in prediction and prevention of postoperative cardiogenic complications in patients with calculous cholecystitis**

G.M. Piruzyan

135 patients with different types of calculous cholecystitis without accompanying diseases underwent exercise testing in the preoperative and postoperative periods.

A significant relationship has been revealed between different types of central hemodynamic reactions to exercise testing and postoperative cardiac complications development.

The evaluation of the central hemodynamic reactions will allow to predict and prevent the development of postoperative cardiac complications in patients with calculous cholecystitis.

**Литература**

1. *Адамян К.Г., Оганесян Л.С.* Современные методы функционального исследования сердечно-сосудистой системы (учебн. пособие для мед. вузов). Ереван, 1990.
2. *Ascoop P.L., Van C.P. et al.* Netherlands J. of Cardiology, 2, 1989, p. 63.

## Применение иммуномодуляторов при лечении хронических бронхитов

С.С. Гамбаров, Т.С. Азоян

Университетская клиническая больница N1

375025 Ереван, ул. Абовяна, 58

**Ключевые слова:** рибомунил, бронхомунал, хронический бронхит

В развитии хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) важную роль играет иммунная система [2]. Дисбаланс иммунной системы может быть как причиной, так и следствием развития ХНЗЛ, в частности хронического бронхита (ХБ), в результате чего при ХБ, вероятно, возникает патологический круг, в центре которого находится иммунная система.

Вышесказанное диктует необходимость применения иммуностимуляторов при лечении ХБ. В последние годы при лечении хронических заболеваний дыхательного тракта в клинической практике применяется группа препаратов, получаемых из разных компонентов микробов, являющихся наиболее частыми возбудителями заболеваний органов дыхания [1-5]. Представляет интерес сопоставление эффективности применения при ХБ таких препаратов и изучение возможности их применения в комбинации.

Целью настоящей работы явилось сопоставление эффективности использования при лечении ХБ «микробных» иммуностимуляторов, имеющих разную основу, – бронхомунала (лизат микроорганизмов) и рибомунилла (рибосомальные и мембранные фракции), применяемых в отдельности или в комбинации.

### Материал и методы

В плацебо - контролируемом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность разных схем иммунотерапии 120 пациентов ХБ с обструктивными нарушениями (ХОБ) и без таковых.

Основными критериями для постановки диагноза ХБ служили результаты клинико-рентгенологического обследования, функции внешнего дыхания, данные аускультации и перкуссии. Давность заболевания составляла в среднем 5 лет. Все обследованные больные имели не менее 3 эпизодов обострения за предыдущий год.

Иммуностимуляторы (моно- или комбинированная

иммунотерапия) назначали на фоне базисной медикаментозной терапии. Традиционная терапия включала применение амоксициллина.

Пациенты I группы в качестве иммуностимулятора получали рибомунил, II группы – бронхомунал, III группы – сочетанную терапию двумя иммуностимуляторами – бронхомунал + рибомунил.

#### Схема лечения иммуностимуляторами

Рибомунил давали по общепринятой схеме. Больные четыре дня в неделю (подряд) в течение трех недель получали утром натощак по одной таблетке рибомунилла, содержащей тройную дозу (0,750 мг рибосом, 1,125 мг мембранного протеогликана *Klebsiella pneumoniae*). Последующие два месяца больные получали рибомунил четыре дня в месяц.

Бронхомунал получали утром натощак в дозе 7 мг каждые десять дней месяца (подряд) в течение трех месяцев.

Комбинированную иммунотерапию проводили следующим образом: первые десять дней больной получал бронхомунал. Через день начинали курс рибомунилла (четыре дня в неделю в течение трех недель). После окончания первого курса рибомунилла (три недели) через день больным назначали второй курс бронхомунала (десять дней). Через неделю пациенты в течение четырех дней принимали рибомунил. Затем в соответствующие сроки (т.е. в первые десять дней третьего месяца) назначали третий курс бронхомунала. Через неделю после окончания третьего курса бронхомунала больной четыре дня принимал рибомунил.

Больные контрольной группы (21) получали плацебо и амоксициллин.

При изучении эффективности применения иммуностимуляторов сравнивались следующие параметры:

- число эпизодов бронхита в среднем на одного пациента
- средняя длительность обострений
- длительность лечения антибиотиками

- тяжесть течения бронхита в среднем на одного пациента
- одышка, кашель, мокрота, аускультативные изменения

При ХОБ определялось число ингаляций симпатомиметиков.

Субъективная и объективная симптоматика (тяжесть, кашель, одышка, мокрота, аускультативные изменения) оценивались по 5 - балльной шкале (0 – отсутствие симптомов, 1 – легкие проявления, 2 – умеренно выраженные симптомы, 3 – выраженные симптомы, 4 – тяжелые симптомы).

Обязательным было определение антинуклеарных антител, антиДНК антител и ревматоидного фактора (при наличии даже одного положительного результата больные исключались из исследования).

## Результаты и обсуждение

При ХБ сочетание бронхомунала и рибомунила приводило к значительно более выраженному клиническому эффекту, чем при использовании одного из препаратов. Если число эпизодов инфекции при ХБ по сравнению с контрольной группой при использовании бронхомунала или рибомунила уменьшалось соответственно в 1,9 и 2,1 раза, то при комбинированной иммунотерапии в 3,6 раза. Тяжесть эпизодов инфекции у данного контингента уменьшалась при комбинированной иммунотерапии на 46%, а при использовании только бронхомунала или рибомунила соответственно на 28 и 32%. Суммарная длительность эпизодов инфекции на одного пациента у больных ХБ при использовании одного из иммуностимуляторов уменьшалась приблизительно в 2 раза, а при комбинации около 4 раз по сравнению с контролем. При ХБ суммарная длительность антибиотикотерапии при включении в схему лечения бронхомунала или рибомунила уменьшалась по сравнению с контрольной группой соответственно на 52 и 57%. При комбинированной иммунотерапии этот показатель уменьшался на 76%.

Одышка, кашель, мокрота, аномальные аускультативные явления в последний месяц наблюдения уменьшались соответственно при лечении бронхомуналом на 46, 52, 56, 58%, при использовании рибомунила – на 49, 56, 54, 62%, а при комбинированной терапии – на 58, 69, 72, 76%.

Эффективность разных схем иммунотерапии сопоставлялась и у пациентов с ХОБ. Прием бронхомунала и рибомунила приводил к снижению числа эпизодов обострения соответственно на 47 и 48%. Прием иммуномодулятора привел к снижению их тяжести на 26% по сравнению с контрольной группой. По сравнению с контролем при использовании бронхомунала или рибомунила число эпизодов заболевания умень-

шалось соответственно в 1,8 и 2 раза, а при комбинированной иммунотерапии в 3,4 раза. Суммарная продолжительность приступов уменьшалась при комбинированной терапии в 3,6 раза, а при монотерапии бронхомуналом или рибомунилом приблизительно в 2 раза. Степень тяжести при применении в схеме лечения комбинации рибомунила и бронхомунала по сравнению с контролем уменьшалась на 42%, в то время как при приеме только бронхомунала или рибомунила на 26 и 30% соответственно.

В последний месяц наблюдения одышка, кашель, мокрота и аускультативные изменения при монотерапии бронхомуналом или рибомунилом уменьшались по сравнению с контролем соответственно на 44, 49, 51, 54% и 46, 51, 54, 57%. Комбинированная иммунотерапия бронхомуналом и рибомунилом приводит к более выраженному уменьшению одышки, кашля, мокроты и улучшению аускультативной картины в последнем месяце соответственно на 57, 64, 69 и 72 % по сравнению с контролем.

У больных ХОБ в процессе исследования определялось влияние иммунотерапии на частоту использования ингаляционных симпатомиметиков в последний месяц наблюдения. При монотерапии бронхомуналом и рибомунилом этот показатель соответственно уменьшался на 32 и 34%. При комбинированной иммунотерапии бронхомуналом и рибомунилом число ингаляций симпатомиметиков по сравнению с контролем в последний месяц наблюдения снизилось на 54%. При этом необходимо отметить, что хотя это сопоставление не совсем корректно (поскольку больные использовали разные симпатомиметики), однако оно позволяет определить потребность больного в симпатомиметиках.

Длительность антибиотикотерапии больных ХОБ при использовании комбинированной иммунотерапии в 3,6 раза меньше, чем в контроле, в то время как при монотерапии бронхомуналом или рибомунилом – приблизительно в 2,7 раза.

Разница по вышеперечисленным показателям между контрольной группой и группой больных, в схему лечения которых включались иммуностимуляторы (моно- и комбинированная иммунотерапия), была статистически значимой; между группами больных, получавших только монотерапию бронхомуналом или рибомунилом, – статистически незначимой; между группами, получавшими моно- и комбинированную иммунотерапию, разница по всем параметрам была статистически значимой.

Приведенные результаты исследования позволяют прийти к следующим выводам:

- Включение иммуностимулирующих препаратов в схему лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями бронхолегочного дерева как с обструктивным синдромом,

так и без него оказывает выраженный лечебный эффект.

- Клиническая эффективность бронхомунала и рибомунила при ХБ (как с обструктивными нарушениями, так и без них) сходна.

- Клинический эффект от включения в схему лечения больных ХБ (как с обструктивными нарушениями, так и без них) комбинации бронхомунала и рибомунила значительно выше, чем при использовании одного из иммуностимулирующих препаратов.

Поступила 29.08.02

## Իմունամոդուլյապորների կիրառումը խրոնիկական բրոնխիտների բուժման ժամանակ

Ս.Ս. Գամբարով, Տ.Ս. Ազոյան

Ինչպես օրստրուկտիվ, այնպես էլ առանց օրստրուկտիվայի համախտանիշով բրոնխաթոքային ծառի բորբոքային հիվանդություններով տառապող հիվանդների բուժման սխեմայի մեջ իմունախթանիչ (բրոնխոմունալ և ռիբոմունիլ) դեղամիջոցների ներառումը ցուցաբերում է արտահայտված բուժական

ազդեցություն, ընդ որում վերոհիշյալ դեղամիջոցների ուզորդումն առանձնաճանաչում է ավելի բարձր արդյունավետությամբ, քան բրոնխոմունալի կամ ռիբոմունիլի օգտագործումը մոնոթերապիայի ձևով:

## Immunostimulators application in treatment of chronic bronchitis

S.S. Gambarov, T.S. Azoyan

The inclusion of immunostimulators (bronchomunal and rybomunil) in treatment regimen of patients with chronic inflammatory diseases of bronchi and lungs both with bronchoobstruction syndrome and without it renders an expressed medical effect.

The clinical efficacy of the combination of bronchomunal and rybomunil is much more significant, than that of one of immunostimulators applied as a monotherapy.

## Լիտերատուրա

1. *Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Маркова Т.П. и др.* В кн.: Актуальные проблемы пульмонологии. М., 2000, с. 785.
2. *Новиков П.Д., Новикова В.И.* Иммунопатология, 2001, 2, с.8.
3. *Сепиашвили Р.И.* Intern. J. Immunorehabil., 2001, 3, 3, p.7.
4. *Biolchini A., Clerici Schöller M., Carddu P.* Eur. Resp. J., 1991, suppl. 4, 14: 207S.
5. *Hadden J.W.* Intern. J. Immunorehabil., 1996, 3, p. 3.

## Состояние регуляторных механизмов ритма сердца абитуриентов в период вступительных экзаменов

А.В.Даян

*ЕГУ, кафедра физиологии человека и животных  
375025 Ереван, ул. А.Манукяна, 1*

**Ключевые слова:** индекс напряжения, коэффициент вариации, скатерограмма, автокорреляционный анализ

Реализация одной из распространенных социальных потребностей современной жизни – обучение обуславливает повышенную нагрузку на организм человека. Необходимость усвоения большого объема информации при выраженном дефиците времени, гиподинамия, нерациональное питание и, в первую очередь, конфликтные ситуации, возникающие в процессе обучения, способствуют постоянному напряжению гомеостатических механизмов организма и, как следствие, – нарушению гармонии внутри- и межсистемных отношений.

Как известно, сбалансированная деятельность гомеостатических систем, адаптирующих организм к действию эмоциональных факторов, осуществляется взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [1,12,13]. Однако длительные и периодически повторяющиеся эмоционально-стрессовые ситуации в конечном итоге могут привести к срыву адаптации, нарушению гомеостаза, способствуя развитию патологических процессов в организме.

На эмоционально-стрессовую ситуацию в первую очередь реагирует мозг, вовлекая затем в процесс активации регуляторные системы, оказывающие влияние на работу сердца, тонус сосудов, гемодинамику, метаболизм и состояние организма в целом [8,10,11]. В литературе имеются сведения о довольно высоком уровне функциональных нарушений центральной нервной системы и заболеваний с нервными компонентами в их генезе у студентов и школьников [2,5,7,9,12,13]. Однако крайне скудно представлены работы, посвященные анализу состояния важнейших регуляторных систем организма подростков в один из самых ответственных моментов их жизни – участия в конкурсных вступительных экзаменах в вузы. Среди множества критериев, характеризующих особенности функционального состояния организма, одним из основных является оценка вегетативного тонуса, отра-

жающего интегральное состояние соматических функций. Наиболее удобным и информативным методом исследования состояния вегетативных функций является анализ variability сердечного ритма. Информация, заложенная в последовательном ряду кардиоинтервалов, содержит сведения об автоматии сердца, отражает характер процессов в системе управления синусового узла, а также уровень адаптации организма в целом. Метод вариационной пульсометрии позволяет регистрировать сдвиги нейрогуморального равновесия, оценивать степень участия симпатических и парасимпатических нервных и гуморальных звеньев в регуляции ритма сердечных сокращений, степень централизации его управления [12,13].

Известно, что темперамент и особенности личности накладывают отпечаток на физиологические функции и психоэмоциональную сферу человека и играют важную роль в процессе выработки стиля поведения в затруднительных ситуациях, в том числе и в период экзаменов [11,13]. Цель настоящего исследования состоит в оценке степени напряжения регуляторных механизмов и психологических показателей абитуриентов в период участия в конкурсных вступительных экзаменах.

### Материал и методы

Обследовались 18 подростков обоего пола в возрасте 16–17 лет, не имеющих отклонений в состоянии здоровья. Для оценки функционального состояния регуляторных механизмов ритма сердца в первом стандартном отведении в положении сидя регистрировалась ЭКГ. Регистрация и обработка кардиоинтервалов осуществлялись на компьютере IBM-486 и длились для каждого испытуемого 2,5 минуты. Математический анализ интервалограмм проводился методом вариационной пульсометрии Р.Н. Баевского [3] с по-

мощью специально разработанной компьютерной программы "Cardio". Объем анализируемой выборки для каждого испытуемого составлял 100 кардиоциклов.

Используемая нами программа давала возможность графического отображения динамики наиболее часто используемых в медицине качественных показателей: Мо – мода (наиболее часто встречающиеся значения кардиоинтервала в секундах), характеризующая гуморальный канал регуляции и уровень функционирования системы; АМо – амплитуда моды (число значений интервалов, соответствующее Мо и выраженное в процентах к общему числу кардиоциклов), определяющая состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы; Δх – вариационный размах (разница между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов R-R в данном массиве кардиоциклов, выраженная в секундах), отражающий уровень активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы; Vк – коэффициент вариации кардиоинтервалов. Вычислялись также: ИН – индекс напряжения (АМо/2ΔхМо), наиболее полно информирующий о степени напряжения компенсаторных механизмов организма, уровне функционирования центрального контура регуляции сердечного ритма; ВПР – вегетативный показатель ритма (1/МоΔх); ИВР – индекс вегетативного равновесия (АМо/Δх); ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции (АМо/Мо).

С целью наглядной демонстрации происходящих процессов и расширения представлений о внутренней структуре сердечного ритма и его периодических составляющих для каждого испытуемого строились гистограммы, скатерограммы, отражающие закон распределения вероятностей интервалов R-R при эмоциональной и других видах нагрузок. Производился также автокорреляционный и спектральный анализ сердечного ритма.

Поскольку степень централизации управления сердечным ритмом во многом определяется индивидуально-типологическими особенностями личности, предварительно перед каждым обследованием осуществлялось компьютерное психологическое тестирование испытуемых с вычислением уровня тревожности по Спилбергеру. Для оценки субъективного состояния испытуемых использовался тест САН (оценка показателей самочувствия – С; активности – А; настроения – Н). По опроснику Айзенка выявлялась принадлежность испытуемых к экстра- и интравертам, а также определялся их уровень нейротизма [4].

Все исследования проводились в 5 экспериментальных ситуациях: 1 – за 2.0–2.5 месяца до вступительных экзаменов (фон); 2 – за 5–6 дней до экзамена; 3 – за 1 день до экзамена; 4 – через 1 день после экзамена; 5 – через 2.0–2.5 месяца после вступитель-

ных экзаменов.

Обработка экспериментального материала (1200 кардиоциклов) и статистический расчет по *t* критерию Стьюдента были проведены на IBM-486.

## Результаты и обсуждение

В результате тестирования, проведенного среди абитуриентов за 2.0–2.5 месяца до вступительных экзаменов, была выявлена принадлежность большинства из них к экстравертам (92.9%) и лишь 7.1% были интравертами. При этом большинству из них (78.6%) был характерен средний уровень нейротизма (до 12 баллов). Показатель уровня тревожности по Спилбергеру в этот период варьировал от 41.0 до 49.0 баллов (44.36±0.9 балла). Нужно отметить, что в момент обследования уровень тревожности основной части подростков находился на верхней границе среднего показателя. Результаты теста САН (4.73±0.15 балла) также свидетельствовали о варибельности уровней самочувствия (С=4.74±0.19), активности (А=4.48±0.19) и настроения (Н=4.94±0.17).

Анализ статистических показателей сердечного ритма подростков в этот период выявил высокую динамичность интегрального показателя ритма сердца (ИН) у разных индивидов. При этом анализ градации по ИН установил принадлежность 27.8% испытуемых к ваготоникам (ИН < 60 усл.ед.), 72.2% – к нормотоникам (ИН ≥ 60–180 усл.ед.). Симпатотоников среди них в этот период выявлено не было. По динамике изменения ИН все абитуриенты были разделены на две группы. Первая была сформирована из обследованных, у которых в ближайший предэкзаменационный период наблюдалось повышение ИН (симпатический тип реагирования – 61.11% испытуемых). Испытуемым второй группы (38.89%) за день до экзамена было характерно понижение ИН (парасимпатический тип реагирования). Во вторую группу вошли в основном экстраверты с низким уровнем нейротизма и интраверты. За несколько дней до экзамена наблюдалось некоторое повышение напряжения регуляторных систем организма, что проявлялось в понижении числа ваготоников и нормотоников соответственно до 22.2 и 66.7%, в результате чего среди абитуриентов появляются симпатотоники (11.1%), ИН которых > 180 усл.ед. Математический анализ изменения показателей ритма сердца испытуемых первой группы выявил у них повышение ИН на 26.06% (p<0.05) по сравнению с имеющимся в фоне уровнем. Одновременно наблюдалось повышение показателей АМо на 12.7% (p<0.05), а ВПР, ПАПР, ИВР соответственно на 11.7% (p<0.02), 14.85% (p<0.05), 27.67% (p<0.02). Наблюдаемые сдвиги свидетельствуют о смещении вегетативного баланса в сторону умеренного преобладания симпа-

ического отдела вегетативной нервной системы, что оказывает на нарастающую централизацию управления сердечным ритмом [3,13], т.е. усиление модулирующего влияния гипоталамуса. Некоторое преобладание в центральном контуре регуляции сердечного ритма

симпатического тонуса (о чем свидетельствует повышение ИН и АМо), сопровождается в данном случае небольшим понижением (на 7.0%) активности парасимпатического контура регуляции ( $\Delta x$ ) без изменения величины гуморального Мо (таблица).

Таблица

Изменения статистических показателей ритма сердца абитуриентов  
в период экзаменационной сессии

I группа	Фон	За неск. дней до экзамена	За день до экзамена	Через день после экзамена	Через 2,0–2,5 мес. после экзамена
ЧСС, уд/мин	84.27±1.18	85.4±1.54	87.6±1.25 p < 0.05	84.8±2.05	79.7±1.22 p < 0.01
Мо, с	0.66±0.015	0.66±0.02	0.66±0.01	0.68±0.02	0.68±0.02
АМо, %	37.45±2.33	42.20±2.05 p < 0.05	44.60±2.46 p < 0.02	39.20±2.83	37.50±2.28
$\Delta x$ , с	0.29±0.025	0.27±0.02 p < 0.2	0.23±0.01 p < 0.02	0.28±0.02	0.32±0.02
ИН, усл.ед.	99.24±9.07	125.1±11.27 p < 0.05	150.3±14.84 p < 0.001	114.30±14.8	91.4±8.47
ВПР, усл.ед.	5.30±0.36	5.92±0.41 p < 0.2	6.65±0.33 p < 0.01	5.60±0.42	4.92±0.42
ПАПР, усл.ед.	55.50±2.84	63.74±3.33 p < 0.05	67.8±4.33 p < 0.01	58.4±5.07	54.4±3.5
ИВР, усл.ед.	134.1±12.9	171.2±16.58 p < 0.02	198.1±18.80 p < 0.001	152.80±18.5	128.5±13.50
Vk	8.03±0.54	7.10±0.30 p < 0.05	6.5±0.35 p < 0.02	7.10±0.51	7.87±0.36
II группа					
ЧСС, уд/мин	79.3±0.97	84.8±2.87 p < 0.05	80.3±4.6	80.6±2.47	80.1±1.75
Мо, с	0.74±0.01	0.68±0.03 p < 0.05	0.76±0.05	0.68±0.02 p < 0.05	0.73±0.02
АМо, %	26.60±1.64	37.5±3.80 p < 0.02	28.50±1.26 p < 0.02	28.10±3.0	34.20±0.02
$\Delta x$ , с	0.28±0.03	0.46±0.10 p < 0.05	0.44±0.05 p < 0.01	0.58±0.16 p < 0.02	0.34±0.02
ИН, усл.ед.	55.20±4.88	72.40±16.40 p < 0.2	46.60±3.65 p < 0.05	51.70±6.86	68.70±7.70
ВПР, усл.ед.	4.18±0.22	5.95±0.60 p < 0.2	3.21±0.18	3.91±0.57 p < 0.05	4.25±0.29
ПАПР, усл.ед.	36.40±2.85	53.60±5.90 p < 0.01	33.90±2.40	35.20±4.11 p < 0.2	45.0±3.04 p < 0.02
ИВР, усл.ед.	81.30±6.20	101.10±23.7 p < 0.2	71.0±7.31	78.80±14.80	98.50±9.40 p < 0.05
Vk	9.50±0.50	10.90±1.87 p < 0.2	10.50±1.40	10.20±1.5	8.9±0.49

Изменения, имеющие место за несколько дней до экзамена в первой группе, свидетельствуют о развитии состояния умеренного эмоционального напряжения, вызванного ожиданием предстоящего экзамена. На это указывало и наблюдаемое понижение Vк на 11.6% ( $p < 0.05$ ).

Аналогичные сдвиги показателей наблюдались и во второй группе испытуемых: уровень ИН повышался на 31.16% за счет усиления активности симпатического контура регуляции сердечного ритма (АМо), а также  $\Delta x$  соответственно на 40.98% ( $p < 0.02$ ), 64.29% ( $p < 0.05$ ) и ослабления гуморального на 8.11% ( $p < 0.05$ ).

Анализ гистограмм испытуемых в этот период выявил у большинства из них нормо- и умеренную тахи-

систолию с некоторым сдвигом значений кардиоинтервалов в сторону параксизмальной тахикардии, что также свидетельствует о мобилизации возможностей сердечно-сосудистой системы в стрессовых ситуациях. На скатерограммах имело место увеличение "кучности", в свою очередь, указывающее на нарастающее напряжение регуляторных механизмов.

Наблюдаемое нами в этот период уменьшение на автокоррелограммах доли средне- и высокочастотных колебаний, согласно литературным данным, может являться следствием понижения общего тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и ослабления роли автономного контура регуляции [2,6].

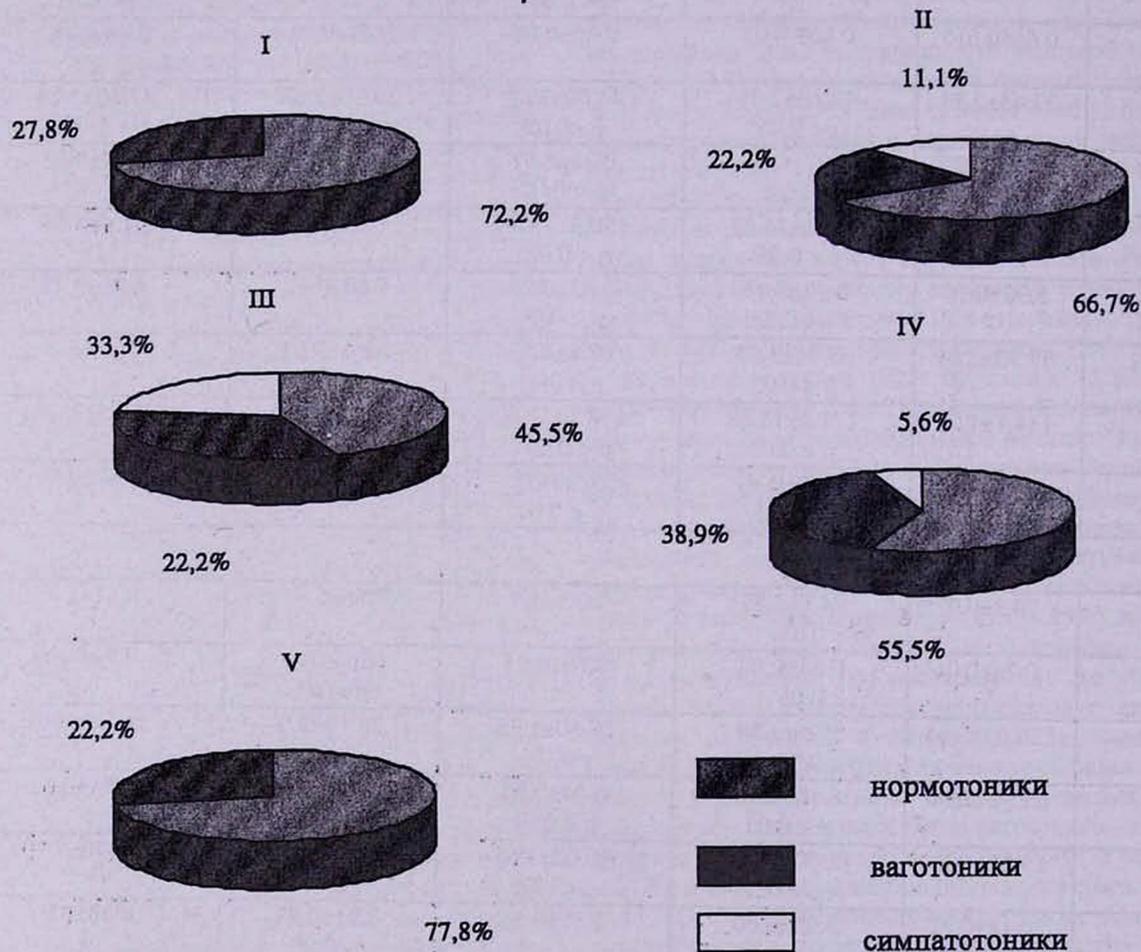


Рис. Изменение процентных соотношений испытуемых в динамике исследования  
 I – за 2,0–2,5 месяца до вступительных экзаменов,  
 II – за несколько дней до экзаменов,  
 III – за день до экзамена,  
 IV – через день после экзамена,  
 V – через 2,0–2,5 месяца после экзамена

В ближайший предэкзаменационный период (за день до экзамена) наблюдалось перераспределение испытуемых по вышеуказанным градациям (рис. 1). Увеличивалось число ваготоников (33.3%) и симпатотоников (22.2%) за счет уменьшения числа нормотоников. Повышение числа ваго- и симпатотоников обусловлено, по всей вероятности, различной степенью выраженности реакции испытуемых на предстоящий экзамен. Об этом свидетельствуют и показатели психологического тестирования последних. В ближайший предэкзаменационный период почти у всех испытуемых наблюдалось уменьшение показателя САН ( $4.34 \pm 0.15$  балла), обусловленное одновременным понижением уровней самочувствия ( $C=4.26 \pm 0.22$ ), активности ( $A=4.02 \pm 0.24$ ) и настроения ( $H=4.71 \pm 0.18$ ). Однако в различных группах они имели несколько различающуюся выраженность, что отражалось и в поведении испытуемых. Наблюдалось также повышение уровня тревожности по Спилбергеру до  $52.79 \pm 1.44$  балла, обусловленное переживаниями, связанными с предстоящим экзаменом.

Анализ динамики среднестатистических показателей в первой группе в этот период выявил достоверное повышение уровня ИН на 51.45% ( $p < 0.001$ ) при одновременном увеличении АМо на 19.10% ( $p < 0.02$ ) и понижении  $\Delta x$  на 20.70% ( $p < 0.02$ ). Уровень Мо оставался неизменным. Повышение ИН сопровождалось также увеличением ВПР, ПАПР и ИВР соответственно на 25.47% ( $p < 0.01$ ), 2.16% ( $p < 0.01$ ), 47.73% ( $p < 0.001$ ). Об активации центрального контура регуляции сердечного ритма свидетельствовало и понижение  $V_k$  ( $6.5 \pm 0.35$ ,  $p < 0.02$ ).

На гистограммах испытуемых данной группы также наблюдались сдвиги в сторону параксизмальной тахикардии и выраженная "кучность" на скатерограммах. О высоком уровне функционирования центрального контура регуляции ритма сердца свидетельствовало также наличие в спектре и на автокоррелограммах низко- и среднечастотных компонентов [2,6].

Несколько иные изменения за день до экзамена происходили у испытуемых второй группы. По сравнению с фоном наблюдалось понижение уровней ИН, ВПР, ПАПР, ИВР соответственно на 15.58, 22.18, 6.87, 12.67%. Некоторое ослабление симпатического тонуса было обусловлено активацией гуморального и парасимпатического контуров регуляции ритма сердца ( $\Delta x$  и Мо). Высокая степень вариабельности R-R интервалов в данной группе свидетельствует об относительно слабой централизации управления сердечным ритмом и преобладании парасимпатического тонуса в пределах автономного контура регуляции. О доминировании парасимпатических механизмов регуляции ритма сердца свидетельствует также синусовая аритмия, диагностируемая у большинства испытуемых и нашедшая отражение на скатеро-

граммах в нарушении "кучности", а также выраженность высокочастотных компонентов в автокоррелограммах. Наблюдаемое умеренное парасимпатическое влияние, уравновешивающее чрезмерный повреждающий эффект симпатoadрениальной системы в стрессовой ситуации, является одним из факторов индивидуальной устойчивости организма к возможным поражениям сердечно-сосудистой системы в условиях эмоционального напряжения.

Через один день после экзамена нормотонический тип регуляции ритма сердца наблюдался у 55.5% испытуемых. Остальные были ваготониками (38.9%) и симпатотониками (5.6%). Психологическое тестирование выявило понижение уровня тревожности до  $49.79 \pm 1.66$  балла по сравнению с предэкзаменационным показателем. Однако он все же оставался выше фонового уровня, что обусловлено беспокойством за конечные результаты экзамена. Показатель же САН сохранял тенденцию к понижению ( $4.36 \pm 0.19$ ) в основном за счет показателя активности, понижающегося до  $3.95 \pm 0.28$  балла, что может быть обусловлено усталостью и эмоциональным перенапряжением, связанным с экзаменационной ситуацией. Характер изменений среднестатистических показателей сердечного ритма у испытуемых второй группы в постэкзаменационный период свидетельствует о сохранении эмоционально-стрессовой ситуации до объявления конечных результатов экзамена.

У испытуемых же первой группы наблюдалось понижение АМо, ИН, ВПР, ПАПР, ИВР по сравнению с предэкзаменационным уровнем, оставаясь, однако, выше аналогичных показателей в норме. О сохранении эмоционального напряжения в постэкзаменационный период свидетельствуют и гистографические данные. Согласно теоретическим положениям, данный тип реагирования может быть объяснен развитием общего утомления, падением тонуса вегетативной нервной системы и процессами торможения в ЦНС, что является защитной реакцией организма.

Повышение интегрального показателя (ИН) и динамика психологических параметров свидетельствуют, что предэкзаменационное состояние абитуриентами преодолевается ценой напряжения и перенапряжения регуляторных систем организма. Наблюдаемое у большинства испытуемых повышение тонуса симпатического контура регуляции сердечным ритмом свидетельствует о несовершенности и меньшей адаптированности у них функциональных возможностей сердца и автономных механизмов контроля его деятельности, о явном доминировании экстракардиальной регуляции сердечного ритма. О высоком уровне функционирования центрального контура регуляции свидетельствует и наблюдаемое доминирование в спектре и автокорреляционной функции медленно- и среднечастотных компонентов. Последнее связывают с тонусом вазомоторных центров и

активностью ренин-ангиотензиновой системы, обусловленных деятельностью гипоталамо-лимбических и корковых структур [2,14]. Такие механизмы регуляции, согласно литературным данным, таят в себе опасность перенапряжения и срыва адаптации с последующим развитием патологического процесса [2,6,8]. Высокочастотные же колебания являются проявлением активности автономного контура регуляции сердечного ритма и связаны с общим тонусом парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Понижение же интегральных характеристик ритма сердца, наблюдаемое во второй группе испытуемых, согласно данным ряда авторов, является проявлением собранности и волевого усилия, обусловленных эмоциональным напряжением [10,12].

Распределение испытуемых обеих групп по вышеуказанным градациям через 2.0–2.5 месяца после окончания вступительных экзаменов показало принадлежность 77.8% подростков к нормотоникам и 22.2% – ваготоникам. Выявлены значительные пере-

стройки в регуляции деятельности сердца. У испытуемых первой и второй групп они носили разнонаправленный характер. В первой группе наблюдалось усиление активности парасимпатического контура регуляции сердечным ритмом (повышение  $\Delta x$ ), а во второй группе – симпатического (повышение АМо и понижение  $\Delta x$ ). Наблюдаемые изменения обусловлены индивидуальной реакцией организма и "физиологической ценностью" достижения абитуриентами поставленной цели. Следует отметить, что все испытуемые при последнем обследовании были уже студентами, и параметры сердечного ритма у них могли быть обусловлены ситуацией "удовлетворенной мотивации". Наблюдаемые нами в двух группах испытуемых разнонаправленные изменения статистических показателей ритма сердца соответствуют имеющимся в литературе данным, согласно которым при интенсивной умственной работе, эмоциях и стрессах у различных лиц возможна как повышенная вариабельность, так и сглаженность изменений сердечного ритма [10].

Поступила 20.03.02

## Դիմորդների սրտի ռիթմի կարգավորման մեխանիզմները ընդունելության քննությունների շրջանում

Ա.Վ.Դայան

Դիմորդների սրտի ռիթմի կարգավորման վրա հոգեհուզական քննական լարվածության ազդեցությունն ուսումնասիրելու նպատակով քննաշրջանի տարբեր փուլերում կատարվել է էլեկտրասրտագրի մաթեմատիկական վերլուծություն հատուկ մշակված համակարգչային ծրագրով: R-R ժամանակահատվածների ալիքային կառուցվածքը գնահատվել է հիստո-, ռիթմա-, սկաթերո- և ավտոկորեկադինո գրերի

միջոցով IBM-486 համակարգչով: Մտացված տվյալները վկայում են, որ քննական լարվածության հետևանքով տեղի է ունենում սրտի ռիթմի կարգավորիչ կենտրոնական մեխանիզմների վերակառուցում և հոգեֆիզիոլոգիական ցուցանիշների փոփոխություններ:

## State of regulatory mechanisms of the heart rhythm of university entrants in the period of entrance exams

A.V.Dayan

For evaluation of the influence of examination psychoemotional tension on a level of centralization of control of the heart rhythm a mathematical analysis of the university entrants' ECG in the examination period was

done. The ECG registration and experimental materials processing were conducted by IBM-486 computer. R-R cardiointervalograms were processed by variational pulsometry.

There were estimated the widely used in medicine integral exponents of the heart rhythm. The evaluation of the wavy structure of cardiointervals was conducted by formation of histo-, rhythm- and scaterograms and by the analysis of autocorrelograms.

It was revealed that the examination of psychoemotional tension brings to rebuilding of the activity of regulatory mechanisms of the university entrants' heart rhythm.

## Литература

1. Агаджанян Н.А., Руженкова И.В., Старшинов Ю.П. и др. Физиология человека, 1997, т.23, 1, с.93.
2. Андрианов В.В., Василюк Н.А. Физиология человека. 2001.т.27, 4, с.50.
3. Баевский Р.Н., Кириллов О.И., Клицкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984.
4. Гришин В.В., Лушин П.В. Методики психодиагностики в учебно-воспитательном процессе. М., 1990.
5. Левушкин С.П. Физиология человека, 2001, т.27, 5, с. 68.
6. Нидеккер И.Г., Федоров Б.М. Физиология человека, 1993, т.19, 3, с. 80.
7. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Гигиена и санитария, 2001, 4, с. 46.
8. Соболева Е.А., Ляшкова В.Б., Осокина Г.Г. Вopr. охраны материнства и детства, 1984, т. 29, 3, с.10.
9. Степанова М.И., Куинджи Н.Н., Ильин А.Г. и др. Гигиена и санитария, 2000, 1, с. 40.
10. Федоров Б.М. Физиология человека, 2001, т. 27, 4, с. 42.
11. Харитонова В.И., Гортушкина Е.Ю., Николаев В.И. и др. Физиология человека, 2000, т.26, 3, с. 121.
12. Щербатых Ю.В. Физиология человека, 2000, т. 26, 5, с. 151.
13. Юматов Е.А., Кузьменко В.А., Бадиков В.И. и др. Физиология человека, 2001, т. 27, 2, с. 104.
14. Van Ravenswaaij C.M.A., Kollee L.A., Нортан J.C.V. et al. Ann. Int. Med., 1993, 118, p. 436.

## Некоторые особенности течения и диагностики краниоабдоминальных травм у детей

Н.О. Даллакян, М.М. Мартиросян, А.Г.Тумасян, А.А. Асатрян, А.Р. Григорян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра детской хирургии, Детская клиническая больница скорой помощи  
375039, Ереван, ул. Арташесян, 46а*

**Ключевые слова:** детский травматизм, черепно-мозговая травма, травма живота, сочетанная травма, травматический шок, особенности диагностики, лапароцентез

Проблема лечения сочетанной черепно-мозговой травмы (СЧМТ) является одной из самых актуальных в современной медицине. Особой тяжестью отличается черепно-мозговая травма, сочетанная с повреждениями органов брюшной полости и забрюшинного пространства (краниоабдоминальная травма). Летальность при этом виде повреждений до недавнего времени составляла от 41 до 81% [7,25], а ошибки диагностики достигали 45% [10,15,24]. Столь неблагоприятные исходы при краниоабдоминальной травме в значительной степени обусловлены особенностями течения, трудностью диагностики ведущего повреждения, определяющего тяжесть состояния пострадавшего. По данным литературы, краниоабдоминальные травмы встречаются чаще у детей [12,23]. Этому способствуют анатомо-физиологические особенности детского организма: уязвимость внутренних органов вследствие слабо развитого мышечного слоя живота, податливость реберного каркаса, относительно большой размер головы [22]. Сложности клинической диагностики у детей также возрастают в связи с возрастными особенностями, своеобразием локальных и общих их реакций на травму [2,5,6].

Внедрение в последнее время таких высокоинформативных методов обследования больных, как компьютерная и магнито-резонансная томография (КТ и МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) значительно облегчили раннюю диагностику [9,13,14,18, 20,21, 23]. Однако применение новых методов обследования больных не устраняет всех трудностей диагностики, что обусловлено существенными различиями в уровне технического оснащения лечебных учреждений по столице и регионам республики. Дополнительное обследование этих больных современными методами обычно бывает связано с необходимостью транспортировки на значительные расстояния, что небезраз-

лично для больных с сочетанными повреждениями. Если учесть экстренность ситуации при тяжелых краниоабдоминальных повреждениях и необходимость принятия срочных решений, то становится очевидным, что до сих пор диагностика и лечебная тактика этих больных остается трудно разрешимой задачей.

### Материал и методы

Нами проанализированы истории болезни 430 детей с СЧМТ, находившихся на лечении с 1994 по 2000 г. в неспециализированных и специализированных отделениях городских больниц г.Еревана и в областных (районных) больницах республики.

Краниоабдоминальная травма отмечалась у 76 детей (17.7%) в возрасте от 10 мес. до 15 лет; мальчиков – 59(77.6%), девочек – 17(22.4%). Из них у 58(76.3%) детей причиной повреждения явились дорожно-транспортные происшествия и падение с высоты.

В таблице представлено распределение больных по клиническим формам ЧМТ, локализации и характеру повреждений органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

В подавляющем большинстве случаев больные обследовались комплексно с использованием современных диагностических методов, применяемых в условиях экстренной помощи. Кроме общехирургических, неврологических, рентгенологических, лабораторных методов, применялись эхоэнцефалоскопия (ЭхоЭС), лумбальная пункция, КТ головного мозга, УЗИ внутренних органов. В ряде случаев выполнялись диагностические операции: лапароцентез, наложение диагностических фрезевых отверстий с последующим УЗИ головного мозга.

Клинические формы ЧМТ, локализация и характер повреждений органов брюшной полости и забрюшинного пространства

Клинические формы ЧМТ		Число наблюдений	Локализация и характер внечерепных повреждений					
			ушиб живота	разрыв печени	разрыв селезенки	разрыв тонких кишок	разрыв брыжейки	разрыв (ушиб) почки
Сотрясение		47	35	3	4	1	1	3
Ушиб мозга	легкий	10	7		1	1		1
	средний	3	2		1			
	тяжелый	6	2	1	2			1
Сдавление мозга	вдавленный перелом свода черепа	7	5		1			1
	внутричерепная гематома	3		2				1
Всего		76	51	4	11	2	1	7

## Результаты и обсуждение

Сочетание ЧМТ с травмой живота обусловило развитие эффекта взаимного отягощения с быстрым нарастанием тяжести состояния пострадавших: только у 26 (34,2%) детей состояние при поступлении оценивалось как средней тяжести. В тяжелом и крайне тяжелом состоянии поступили 48 больных, в терминальном – 2. У 47 детей при поступлении наблюдалось психомоторное возбуждение. Все больные в тяжелом шоковом состоянии поступали в хирургическое реанимационное отделение без задержки, минуя приемный покой.

Одной из особенностей оказания помощи данному контингенту пострадавших в условиях нашей клиники являлся комплексный осмотр врачебной бригадой – реаниматологом, хирургом, нейрохирургом, травматологом, а при необходимости и другими узкими специалистами.

Крайне тяжелое состояние у этих больных диктовало необходимость одновременного проведения диагностических и лечебных мероприятий. Основными направлениями интенсивной и реанимационной терапии в остром периоде травмы являлись: устранение нарушений дыхания, инфузионо-трансфузионная,

анальгетическая терапия, коррекция нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, дегидратационная и антибактериальная терапия. Это неспецифическое лечение проводилось еще до постановки развернутого диагноза сочетанной травмы. У всех больных в тяжелом состоянии производили катетеризацию мочевого пузыря, которая способствовала выявлению повреждения мочевых путей (у 7 больных обнаружена гематурия), а также позволяла оценить эффективность инфузионной терапии.

Причинами тяжелого состояния при краниоабдоминальной травме наряду с ушибом и сдавлением головного мозга являлись шок (31), внутреннее кровотечение (15), перитонит (2). Эффективность борьбы с этой травматической патологией во многом определялась ранней диагностикой. С другой стороны, именно диагностика этих повреждений представляла значительные трудности. При этом затруднения клинической диагностики относились как к черепно-мозговому, так и абдоминальному слагаемому сочетанной травмы.

Шок вследствие краниоабдоминальной травмы при поступлении диагностирован у 40,8% пострадавших. Примечательно, что у 12 больных кардинальные симптомы шока (низкое артериальное давление, тахикардия) затухевывались артериальной гипертензией и брадикардией, обусловленными как повреждением

головного мозга, так и особенностью детского организма длительно поддерживать нормальный уровень артериального давления даже после тяжелой травмы [5,22]. Поэтому частым ориентиром для установления шока у детей при поступлении служили одышка, слабость периферического пульса, цианоз кожи и слизистой губ, наличие обильно кровоточащих скальпированных ран. При формулировке этого диагноза наряду с клинической симптоматикой нами учитывалась также высокая "шокогенность" определенных обстоятельств получения травм – ДТП, падение с высоты и т.п.

Однако почти у половины больных анамнестические данные в отношении самого факта травмы оказались скудными или нечеткими, а иногда (особенно в случаях ДТП) преднамеренно искаженными, что диктовало необходимость тщательного обследования больного с учетом всех нередко, на первый взгляд, незначительных и малозначимых симптомов, способствующих прояснению характера травмы, что имело немаловажное значение для диагностических и тактических построений. Так, у 51(67%) больного с кранио-абдоминальной травмой, в том числе у 9 детей с повреждением селезенки и внутрибрюшным кровотечением, отсутствовали какие-либо повреждения наружных покровов живота. Данные литературы [1,11,19] свидетельствуют, что даже при значительном по силе ударе повреждений покровов живота может не быть, что связано с выраженными амортизационными свойствами мягких тканей брюшной стенки. Таким образом, наши данные и данные литературы подтверждают общее правило о преобладании внутренних повреждений над внешними при вышеуказанных травмах и важность выяснения обстоятельств травмы.

Основной нейрохирургической задачей являлась оценка тяжести ЧМТ и ранняя диагностика компрессионно-дислокационного синдрома головного мозга. При первичном осмотре пострадавшего распознавание повреждений головного мозга и черепа основывалось на обнаружении местных следов травмы и выявлении нарушений наиболее важных функций ЦНС.

Полное отсутствие следов травмы на голове встречалось реже (9 детей) и обычно имело место в случаях легкой ЧМТ. Внимательный осмотр и тщательное прощупывание головы обычно позволяли выявить ушибы и ссадины скальпа – наиболее частые повреждения при травме головы. Их основное клиническое значение заключалось в определении места удара – именно в этой зоне у детей в большинстве случаев располагались повреждения костей черепа и внутричерепные изменения (гематомы, очаги ушиба). Заслуживает внимания, что у детей до 3 лет подапоневротическая гематома почти всегда была обусловлена наличием перелома черепа и порой являлась единственным признаком ЧМТ, не отмеченной родителями, и служила показанием к госпитализации ребенка, если сопутствующая травма живота оказывалась легкой. У

детей школьного возраста при сохранении сознания важным симптомом ЧМТ служила головная боль, носящая обычно диффузный характер. Особенно часто она встречалась при массивных субарахноидальных кровоизлияниях (8), сочетаясь с болями в области глазных яблок, светобоязнью, тошнотой и рвотой. При этом обращало на себя внимание относительно легкое проявление менингеального синдрома, что отмечается и другими авторами [2,5,6]. У детей младшего возраста в случаях легкой травмы головы обычно наблюдались плач, рвота, бледность кожных покровов. При обнаружении перелома черепа или минимально выраженной очаговой неврологической симптоматики на фоне даже сохраненного сознания ЧМТ оценивали как ушиб головного мозга.

Достоверными признаками первичной тяжелой ЧМТ считали кровотечение из уха (7), истечение мозгового детрита (1), назальная ликворея (2), пальпаторно – наличие вдавленных переломов черепа (5).

Многие авторы характерным симптомом тяжелой ЧМТ считают глубокое нарушение сознания [2,12,23,25]. Нисколько не умаляя значения этого признака, нам кажется очень важным при СЧМТ уточнение вопроса о степени первичного нарушения сознания и о его динамике, т.к. в плане диагностики и хирургической тактики он имеет принципиальное значение. Известно, что повторное нарушение сознания после так называемого "светлого промежутка" является классическим признаком сдавления головного мозга и требует неотложного хирургического вмешательства с целью декомпрессии головного мозга. Однако при изначально легкой ЧМТ с кратковременной потерей сознания вторичное его нарушение может проявляться циркуляторными расстройствами из-за внутрибрюшного кровотечения, шокового состояния и симулировать тяжелую ЧМТ при доставке больного в этот период в больницу и даже при динамическом наблюдении в стационарных условиях. Такое развитие травматической болезни мы наблюдали у 2 больных с нетяжелой ЧМТ при кровопотере в брюшную полость, превышающей 1000–1500мл, вследствие повреждения мезентериальной артерии у первого и разрыва селезенки у второго. Характерно, что в обоих случаях следов травмы на животе не обнаруживалось, а через 2–4 часа после травмы развивалась вторичная неврологическая симптоматика: помутнение сознания с периодическим возбуждением, угнетением рефлексов, очаговыми микросимптомами; снижалась болевая реакция, четкая абдоминальная симптоматика отсутствовала, артериальное давление держалось на возрастных нормальных цифрах. Ухудшение состояния в обоих случаях дежурными врачами связывалось с отеком мозга вследствие ЧМТ и назначалось дегидратационное лечение, что привело к резкому ухудшению состояния больных с летальным исходом.

В связи с вышеуказанным, нам представляется

важным подчеркнуть еще одну особенность краниоабдоминальной травмы, заключающуюся в том, что какой бы легкой ни была ЧМТ, она клинически проявляется с первых минут воздействия механической энергии. Симптомы абдоминальной травмы вырисовываются по мере восстановления болевой реакции, двигательной нервно-рефлекторной активности и сознания больного. Исходя из этого, некоторые авторы в течении краниоабдоминальной травмы у взрослых выделяют две фазы клинических проявлений: черепно-мозговую и абдоминальную, уточняя далее, что у больных с легкой ЧМТ общемозговые и другие неврологические проявления непродолжительны и в клинике начинает доминировать абдоминальная симптоматика; при тяжелом ушибе или сдавлении головного мозга проявления ЧМТ обычно продолжительны, и абдоминальная симптоматика нередко вообще не проявляется вследствие того, что в остром периоде тяжелой ЧМТ развиваются глубокие нарушения рефлекторных реакций и сознания больного [4,8,17]. Наши наблюдения показали, что у детей даже в случаях нетяжелой ЧМТ при внутрибрюшном кровотечении абдоминальный синдром из-за особенностей детского организма не бывает четко очерченным. Более того, в свете новых подходов в патогенезе ЧМТ кровопотеря, гиповолемия являются мощными факторами вторичного повреждения мозга [2,16], и, естественно, вызываемое ими тяжелое состояние нередко трактуется как осложненное или неблагоприятное течение именно ЧМТ. Разумеется, этот механизм действует и при первичной тяжелой ЧМТ. При внутреннем кровотечении в брюшную полость у 6 больных с тяжелой ЧМТ развились тяжелые гемодинамические нарушения, которые обусловили большую глубину и продолжительность нарушения сознания, арефлексию, диффузное снижение мышечного тонуса конечностей без четко очерченной стороны поражения. Диагностика закрытых повреждений органов брюшной полости у этих больных была крайне сложна: на фоне диффузной мышечной атонии отсутствовали такие важные признаки, как напряжение передней брюшной стенки, симптом Щеткина-Блюмберга. Более достоверными признаками гемоперитонеума являлись притупление перкуторного звука в отлогих местах живота, нависание передней стенки прямой кишки при ректальном исследовании. Только у одного ребенка через полтора часа после поступления на основании физикальных данных и резкого падения артериального давления, несмотря на интенсивную инфузионную терапию, клинически предположили внутреннее кровотечение, что подтвердилось при УЗИ брюшной полости. У 3 больных внутрибрюшное кровотечение диагностировано на 2-е сутки, а у 2 больных установлено на секции.

Оценка истинной тяжести повреждения головного мозга становилась возможной на 2-е 3-и сутки, а ино-

гда и позже в процессе динамического наблюдения после выявления абдоминальных повреждений и устранения их патологического влияния. В повседневной практике это приводит к тому, что при краниоабдоминальной травме церебральная симптоматика чаще всего с первых минут приковывает к себе внимание врача, а травма живота оказывается незамеченной, тем более, что у детей вначале отсутствуют такие характерные клинические признаки внутрибрюшной катастрофы, как напряжение мышц передней брюшной стенки, болезненность при ее пальпации, падение артериального давления. Подтверждением этому служит тот факт, что диагноз повреждения внутренних органов живота ни у одного больного с тяжелой краниоабдоминальной травмой при направлении в клинику не был установлен, а в случаях сочетания легкой ЧМТ с тяжелой травмой живота (13 детей) диагноз последней отмечался лишь у 5 из них, и то под вопросом.

Рутинные лабораторные исследования красной крови – гемоглобина, гематокрита, по данным большинства авторов (и по нашим тоже), в первые часы после травмы являются малоинформативными [3,12].

Сложности клинической диагностики диктуют необходимость применения инструментальных методов обследования. Минимальный объем нейрохирургического обследования после клиниконеврологического осмотра включал в себя краниографию и ЭхоЭС. Обзорная краниография позволила выявить вдавленные переломы черепа у 7, линейные переломы у 10 больных. ЭхоЭС обследование производилось в первые часы и в течение суток у 75 больных. Повторные клинко-неврологическое и ЭхоЭС обследования позволили у 68 больных (89.5 %) подтвердить или исключить компрессию головного мозга внутричерепной гематомой. Для уточнения характера ЧМТ у 5 больных на 2–4-е сутки производилась КТ головного мозга. У 2 больных с неясной клинической картиной и сомнительными данными ЭхоЭС для исключения острой внутричерепной гематомы прибегали к наложению ФО. У одного из них обнаружена субдуральная гематома, которая успешно была удалена.

Для диагностики повреждения внутренних органов живота в настоящее время наиболее адекватным методом считается УЗИ. Преимуществом этого метода перед КТ является то, что ультразвуковой аппарат легко доставляется к постели больного, а не наоборот, что имеет важное значение именно у больных СЧМТ. УЗИ позволяет выявить даже минимальное по объему кровотечение в брюшную полость [9,16]. Оно проводилось у 57 больных, у 8 из них выявлено небольшое скопление жидкости (кровь) в брюшной полости, количество которой в динамике не увеличивалось, что позволило при благоприятном клиническом течении воздержаться от хирургического вмешательства. У 3 больных подтвердилось наличие значительного внут-

рибрюшного кровотечения, они были срочно оперированы. У 5 больных с тяжелой ЧМТ при невозможности проведения срочного УЗИ брюшной полости произведен лапароцентез с "шарящим" катетером. Показанием к нему были тяжелый характер травмы, выраженное нарушение сознания, наличие шока, неясность клинической картины, физикальные данные со стороны брюшной полости.

Рентгенография брюшной полости производилась у 18 больных, из них у 2 было выявлено наличие газа под диафрагмой, которое явилось признаком повреждения полого органа. В остальных случаях рентгенографические данные имели относительное значение и без дополнительных обследований не позволяли решать диагностические задачи.

Для диагностики повреждений органов забрюшинного пространства также широко использовали УЗИ (у 2 больных выявлено повреждение почки). После выведения из тяжелого состояния у 3 больных произ-

водилась экскреторная урография, у одного больного – цистография, у одного – КТ внутренних органов. Эти исследования позволили уточнить характер повреждений мочевых путей и определить тактику лечения.

Таким образом, в связи с трудностями диагностики и выбора лечебной тактики при краниоабдоминальной травме у детей важную роль приобретают инструментальные методы обследования – КТ, МРТ, УЗИ головного мозга и внутренних органов.

При невозможности использовать инструментальные неинвазивные методы исследования решающее значение в диагностике внутричерепных гематом приобретает метод наложения поисковых трепанационных отверстий; в диагностике травм живота аналогичное значение приобретает лапароцентез с "шарящим" катетером.

Поступила 26.02.02

## Երեխաների մոտ գանգուղեղաորովայնային վնասվածքների ընթացքի և ախտորոշման որոշ առանձնահատկությունների մասին

Ն.Ն. Դավաթյան, Մ.Մ. Մարտիրոսյան, Ա.Գ. Թումասյան, Ա.Ա. Ասատրյան, Ա.Ռ. Գրիգորյան

Զննարկված են համակցված գանգուղեղային վնասվածքներով 430 երեխաների հիվանդության պատմագրեր: Գանգուղեղի և որովայնի օրգանների միաժամանակյա վնասումը դիտվել է 76 երեխայի մոտ՝ 17.7%: Նշվել են այդ վնասվածքների ընթացքի առանձնահատկությունները, ախտորոշման դժվարությունները, որոնք պայմանավորված են մանկական տարիքով, ինչպես նաև շոկային (40.8%), գրգռված (61.8%) և գիտակցության խորը խանգարման վիճակների հետ (31.4%): Նյինիկական ախտորոշման դժվարությունները թելադրել են գործիքային ըննությունների կիրառում, որոնցից առավել արդյունավետ են եղել էխտենցեֆալոսկոպիան, գանգուղեղի համա-

կարգչային շերտագրումը և ներքին օրգանների ուլտրաձայնային հետազոտումը: Եթե տարբեր պատճառներով նշված հետազոտությունների կատարումը սահմանափակվել է, ախտորոշման և բուժական տակտիկայի ընտրության համար վճռական նշանակություն են ձեռք բերել փնտրող ֆրեզային անցքերը և լսալարոցենտեզը:

## Some peculiarities of cranioabdominal trauma course and diagnosis in children

N. H. Dallakyan, M. M. Martirosyan, A.G. Tumasyan, A. A. Asatryan, A. R. Grigoryan

The case reports of 430 children with combined cranio-cerebral injuries are discussed. Simultaneous injuries of brain and abdominal cavity organs (cranioabdominal injury) were observed in 76 children – 17.7%. The peculiarities of the course and diagnosis difficulties of such injuries caused by the children's age as well as by shock conditions (40.8%), excitement (61.8%), and organism deep disturbances (31.4%) are presented. The clinical diagnosis difficulties dictate the use of instrumental analysis methods, the most effective of which are echo-

encephalography, computer tomography of brain, and ultrasound investigation of inner organs. If performance of these investigations are restricted for some or other reasons, the searching milling openings and laparocentesis acquire a decisive significance.

### Литература

1. *Авдеев А.И.* В кн.: Материалы II всероссийского съезда судебных медиков (тез. докл.). Иркутск, 1987, с.123.
2. *Банин А.В.* Черепно-мозговая травма средней и тяжелой степени у детей. Автореф. дис. докт. М., 1993.
3. *Бескиеру Т.Я., Вербанов Ф.П.* В кн.: Диагностика и лечение больных с множественной и сочетанной травмой. Кишинев, 1988, с.95.
4. *Григорьев М.Г., Звонков Н.А., Лихтерман Л.Б., Фраерман А.П.* Сочетанная черепно-мозговая травма (под ред. М.Г. Григорьева). Горький, 1977.
5. *Долецкий С.Я., Киселев В.П., Самойлович Э.Ф.* Ортопед. травматол., 1982, 12, с.14.
6. *Егулян М.А.* Тяжелая черепно-мозговая травма у детей. Киев, 1998.
7. *Закурдаев В.Е.* Закрытые повреждения живота при множественной травме. Л., 1976.
8. *Ильин П.В.* В кн.: Сочетанная нейротравма. Горький, 1986, с.35.
9. *Иова А.С., Гармашов Ю.А., Андрущенко Н.В., Паутницкая Т.С.* Ультрасонография в педиатрии. СПб, 1997.
10. *Караванов А.Г., Данилов И.Д.* Ошибки в диагностике и терапии травм живота. Киев, 1970.
11. *Карандашев А.А.* В кн.: Материалы II всероссийского съезда судебных медиков (тез. докл.). Иркутск, 1987, с.141.
12. *Киселев В.П., Самойлович Э.Ф.* Множественные и сочетанные травмы у детей. Л., 1985.
13. *Кишковский А.Н., Тюрин Е.И.* Вестник хирургии, 1979, 7, с.139.
14. *Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др.* Вестн. нейрохир., 1994, 4, с.19.
15. *Лебедев В.В., Охотский В.П., Каншин Н.Н.* Неотложная помощь при сочетанных травматических повреждениях. М., 1980.
16. *Лебедев В.В., Крылов В.В., Лебедев Н.В., Соколов В.А.* В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М., 2001, с.523.
17. *Саламатин Б.Н.* Вестник хирургии, 1970, с. 72.
18. *Сумеркина М.М.* Вестн. нейрохир., 1985, 6, с. 50.
19. *Тенков А.А., Лунева Э.М.* В кн.: Материалы второго всероссийского съезда судебных медиков (тез. докл.). Иркутск, 1987.
20. *Cervantes L.A.* 1983. J. Neurosurg., 59, p. 3513.
21. *Kobayashi S. et al.* Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 1989, 29, 8:740.
22. *Joan Burg et al.* Critical care of infants and children. Boston–New York–Toronto–London, 1996.
23. *Molloy C.J. et al.* Child's Nervous System, 1990, 6:383-24.
24. *Regel G. et al.* J. Trauma injury infection crit. care, 1995, 38, 1:70.
25. *Rifkinson-Mann S.* Contemporary Neurosurgery, 1993, 15, 11:1-6.

## Сквозная кератопластика при вторичных дистрофиях роговой оболочки

А.С. Малаян, Л.А. Галстян, А.С. Вартанян, А.В. Амбарцумян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, НИЦ*

*375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** роговица, эпителиально-эндотелиальная дистрофия, сквозная кератопластика

Наиболее частой причиной инвалидизации вследствие патологии органа зрения является эпителиально-эндотелиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы [2-4, 6]. Это полиэтиологическое заболевание, связанное с прогрессирующей потерей эндотелиальных клеток, что во многом связано с травмами глаза, возросшим числом вирусных заболеваний и интенсификацией глазной хирургии иногда даже при безупречно проведенной операции: экстракции катаракты (с использованием интраокулярных линз, факосмульсификации, витрэктомии и т.д.). Предложенные способы лечения этого заболевания – интраламеллярная имплантация роговицы, послойная кератопластика, интраламеллярная кератокапсулопластика, колагенопластика [1, 5, 7, 10], к сожалению, приводят лишь к улучшению субъективного состояния, не улучшая зрения. Современные методы прижизненного изучения эндотелия показали, что одной из основных причин развития ЭЭД роговицы является уменьшение количества и структуры эндотелиальных клеток, и только замена роговицы может привести к улучшению зрительных функций. Поэтому основным методом ликвидации этого осложнения среди трансплантационных операций, по данным литературы [3, 8, 9, 11], является сквозная кератопластика (СКП).

Цель настоящего исследования – изучение в клинике особенностей приживления свежесконсервированного роговичного трансплантата при СКП по поводу вторичной ЭЭД роговицы.

### Материал и методы

В ретроспективном исследовании проанализированы результаты 32 СКП, выполненных по поводу вторичной ЭЭД роговицы у пациентов офтальмологического центра им. С.В. Малаяна с 1997 по 2001г. (6

больных с афакией, 7 – с артифакцией и 19 больных с дистрофией роговицы) после травмы, ожогов и других заболеваний глаз. Возросшие возможности получения качественного донорского материала (свежесконсервированного) с учетом состояния эндотелия роговицы позволили расширить объем реконструктивных операций, т.е. проводить одномоментные хирургические вмешательства: СКП, экстракцию катаракты и имплантацию интраокулярных линз и т.д. Так, 4 больным произведена экстракапсулярная экстракция катаракты, 2 – экстракция катаракты с трансплантацией ИОЛ, 2 – иридопластика и 1 больному антиглаукоматозная операция – синустрабекулэктомия. Возраст больных варьировал от 5 до 75 лет, мужчин – 26, женщин – 6.

Дооперационное обследование включало определение остроты зрения, осмотр конъюнктивы и содержимого конъюнктивального мешка, биомикроскопию и бактериоскопию мазка с конъюнктивы.

В качестве донорского материала использовались свежесконсервированные (не более 24 ч) в растворе оптизола или дексола трупные роговицы взрослых, которые трансплантировались в день взятия трансплантата или на следующий день. Для СКП использовали трансплантаты роговицы донора диаметром 6.0–9.0 мм, но чаще 7.0–8.0 мм, как правило, на 0.1–0.5 мм больше, чем диаметр зоны трансплантации реципиента. Операции в основном выполнялись в условиях эндотрахеального и внутривенного наркоза.

Трепаном выкраивали роговицу, аккуратно отделяя ее от прилежащих тканей с помощью шпателя и ножниц, в ложе реципиента помещали свежесконсервированную донорскую роговицу и фиксировали узловыми погружными швами нейлоном 10.0 (18 глаз) или непрерывным швом (14 глаз) после наложения 4 узловых направляющих швов. Большинство офтальмологов предпочитают узловые швы, которые обеспе-

чивают хорошую герметизацию в отличие от непрерывного шва, несмотря на то, что они замедляют процесс заживления и приводят к васкуляризации.

Послеоперационное ведение больных не отличается от традиционного при СКП, т.е. постельный режим назначается обычно не более суток, сразу по окончании операции под конъюнктиву вводят один из кортикостероидов (дексон, дексазон, дексаметазон) с раствором антибиотиков (чаще с гентамицином) и далее инъекции повторяются 1 раз в день в течение 3 дней. Кортикостероиды добавляются также в виде частых инстилляций в конъюнктивальный мешок до 6 раз в день на протяжении 1–1.5 месяцев, и в последующем каждый месяц частоту инстилляций кортикостероидов снижают на одно закапывание.

## Результаты и обсуждение

Анализ наблюдений 32 больных с ЭЭД роговицы показал, что заболевание затрагивает в основном (75%) трудоспособный возраст (24 больных – 35 – 65

лет).

В раннем послеоперационном периоде трансплантат был прозрачным на 28 глазах (87%) и полупрозрачным на 4 глазах (13%).

Анализ функциональных результатов после СКП, проведенных у 32 больных, показал, что у 73% больных отмечено повышение остроты зрения в пределах 0.03–0.5.

Как показали наши исследования, трансплантация ИОЛ после кератопластики не является противопоказанной, а наоборот, препятствуя контакту радужки и стекловидного тела с пересаженным трансплантатом, обеспечивает наиболее благоприятные условия для прозрачного приживления.

Таким образом, сквозная пересадка роговицы с использованием свежесконсервированного донорского материала является наиболее радикальным методом лечения вторичных дистрофий роговой оболочки, а полученные визуальные данные позволяют рекомендовать ее для широкого применения в офтальмохирургической практике.

Поступила 29.07.02

## Թափանցող կերատոպլաստիկան եղջերաթաղանթի երկրորդային դիստրոֆիաների ժամանակ

Ա.Ս. Մալայան, Լ.Ն. Գալստյան, Ա.Ս. Վարդանյան, Ա.Վ. Համբարձումյան

Ցածր տեսողության և նրա հետևանքով առաջացած հաշմանդամության հաճախակի պատճառներից է հանդիսանում եղջերաթաղանթի երկրորդային դիստրոֆիան, որը կապված է էնդոթելային բջիջների հարաճուն կորստի հետ:

Եղջերաթաղանթի երկրորդային դիստրոֆիայով տառապող 32 հիվանդների մոտ կատարվել է թափանցող կերատոպլաստիկա: Վաղ հետվիրահատական շրջանում եղջերաթաղանթային տրանսպլանտատը եղել է թափանցիկ 28 (87%) և կիսաթափանցիկ՝ 4

աչքում (13%): Տեսողական ֆունկցիաների բնութագրումը ցույց է տվել, որ 73% հիվանդների մոտ առկա է տեսողության սրության բարձրացում 0.03-0.5 սահմաններում:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ թափանցող կերատոպլաստիկան հանդիսանում է եղջերաթաղանթի երկրորդային դիստրոֆիայի բուժման արմատական եղանակներից մեկը և թույլ է տալիս երաշխավորել նրա լայն կիրառությունը ակնավիրաբուժական պրակտիկայում:

## Penetrating keratoplasty in secondary corneal dystrophy

A.S. Malayan, L.A. Galstyan, A.S. Vardanyan, A.V. Hambartsumyan

Secondary epithelial-endothelial corneal dystrophy (EECD) caused by progressive loss of endothelial cells

is one of the common causes of low vision and invalidization.

Thirty-two patients with EECB underwent penetrating keratoplasty (PK). In early postoperation period the graft was transparent on 28 (87%) and semitransparent on 4 eyes (13%). The analysis of functional results after PK revealed increase in visual acuity (0.03-0.05) in 73% of

patients.

Our results demonstrate that PK is one of the radical treatment methods recommended for wide use in ophthalmosurgical practice.

## Литература

1. Горгиладзе Т.У., Ивановская Е.В., Горгиладзе Л.Т. Офтальмол. журн., 1992, 3, с. 129.
2. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. М., 1994.
3. Каспаров А.А. VI съезд офтальмологов России. Тез. докл. М., 1994, с. 301.
4. Каспаров А.А., Магден Ю., Федоров А.А. Вестн. офтальмол., 2000, 2, с. 5.
5. Каспаров А.А., Горгиладзе Л.Г. Офтальмол. журн., 1987, 2, с. 93.
6. Каспаров А.А., Суббота И.Н. Вестн. офтальмол., 6, 2000, с. 3.
7. Краснов М.М., Каспаров А.А., Пивоваров Н.Н., Мусаев П.И. Вестн. офтальмол., 1981, 2, с. 32.
8. Логай И.М., Мороз О.А. Офтальмол. журн., 1996, 5-6, с. 320.
9. Слонимский Ю.Б., Батманов Ю.Е., Слонимский А.Ю. и др. В кн.: Актуальные вопросы офтальмологии, т. 1. М., 1996, с. 120.
10. Якименко С.А., Мороз О.А. Офтальмол. журн. 1995, 5-6, с. 257.
11. Wong T.H., Chan C., Lim T.H., Tan D.T. Aust. N.Z.J. Ophthalmol., 1997, 25, 2, p. 145.

## Indoor air quality of residential buildings and child welfare institutions in winter in Armenia

E. Babayan, V. Kafyan, V. Madoyan, L. Saryan, R. Ohanyan, A. Hayrapetyan, S. Mkrtchyan  
(Institute of General Hygiene and Occupational Diseases, Yerevan, Armenia), (A.C.L., Industrial Toxicology, West Allis, WI, USA), (Yerevan State Medical University)

375025 Yerevan, 2 Koryun str.

**Keywords:** indoor air, microclimate, chemical and biological harmfulness, dust

The problem of indoor air is extremely urgent in Armenia, the country that due to several reasons, such as the destructive earthquake, transport and economical blockade by Turkey and Azerbaijan, the transfer to the market relations etc., is in a hard socioeconomic situation now.

In the last decade the industrial and agricultural production 5-6 times decreased. The entire system of services is ruined. For example, the central heating of residential and public buildings actually ceased in practice. Mass unemployment began. The increase of prices for the fuel and electricity, raw materials, as well as the cost of foodstuffs, goods of every day use and services have brought to abrupt decrease of the incomes of the government and the population, the vast majority being beyond the level of poverty.

The social tension especially increases in a period of long lasting winter (4-6 months), when there is the necessity to warm the apartments, production areas, offices, institutions and enterprises. Due to the high cost, the overwhelming part of population (80%), as well as many state institutions (schools, hospitals, places of entertainment, enterprises, etc.) cannot pay for heating of the indoor air. The use of local heating appliances functioning with the help of liquid fuel (kerosene, diesel fuel, gasoline, etc.) in residential and office areas, classrooms at schools, hospital wards and so on without stumps or ventilation hoods is hygienically unavailable, as the toxic products of burning remain in the indoor air. When the stoves for burning solid fuel are used, the removal of by-products outdoors is of low efficiency, as the smoke, gases and dust blown outdoors penetrate backwards through the untight cracks in the upper stairs of the buildings, polluting additionally the indoor air. As the use of both liquid and solid fuels is of low availability due to the high cost, the warming of the indoor air with the use of local heaters is usually done in one or two rooms. This brings to the high "density" of

people in small area, creating favorable conditions for respiratory diseases. Besides, the number of smokers has extremely increased in the recent period, bringing to high tobacco smoke level in passive smokers. In these small rooms the meals are also prepared, the fact increasing the air humidity. The economically unprovided families (20-25%) have no means enough to purchase the fuel for warming their homes and to pay electricity bills and are forced to burn all flammable materials: wood treated by chemicals, paper, cartoon, tires, domestic and industrial wastes, polymers, plastics, worn old shoes and clothes, organic solvents, cables, transformer and technical oils. The releasing by-products of these types of fuel may be presented by rather harmful substances (dioxins, PCBs, lead, nitrogen and sulfur oxides, etc.). Thus the transition from central heating to the local with the use of liquid and solid materials as fuels creates conditions for pollution of the indoor air of residential and public buildings by toxic substances. In such conditions the normal microclimate is not achieved. In many cases the air temperature does not achieve the optimal level. The air humidity in unventilated rooms is increased.

Low temperature, high humidity and air dust content, the presence of chemical and biological harmful factors in the air, as well as the droplet infections penetrating from the outdoors, have brought forth the increase of respiratory and cold-related diseases and worsening of the indices of the health status. As an example, we can compare data on morbidity due to acute respiratory diseases in the inhabitants of the earthquake zone, who reside mainly in half-ruined and self-destroying houses with the similar information from the region of Vayots Dzor, where the central heating has been preserved. The indices in the earthquake zone were 2 times higher than those in Vayots Dzor as it is demonstrated in fig. 1.

Our researches on the indoor air evaluation were car-

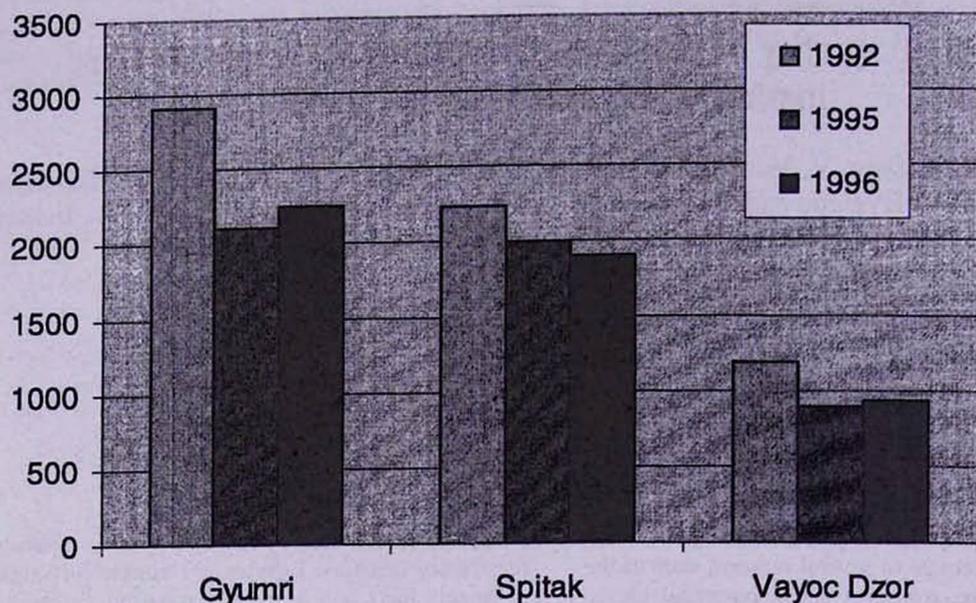


Fig. 1. Respiratory diseases morbidity indices in winter 1992, 1995, 1996 (per 10,000 people)

ried out in winter 1994, in a period of extreme crisis of electricity supplies, when the population and institutions were totally deprived or supplied with electrical energy only 2 hours a day. Then we continued the study in 1998, when the energy production was normalized, and the Armenian Nuclear Power Plant was restarted, that is in the conditions, when there was no deficiency of electricity. The study was held in towns of the earthquake zone, where 25 thousand families still live in temporary metallic or wooden dwellings, as well as in 2 other towns not suffering the destructions of the earthquake. Besides the measurements of temperature and humidity, the determination of the contents of air dust, carbon monoxide, nitro-

gen oxides, lead, streptococci, mold and yeast fungi was performed.

We analyzed the data on morbidity due to respiratory diseases in inhabitants residing during the whole winter in conditions of cold and polluted indoor air in 1996.

The results of the study are the following: data presented in table 1 and 2, summarizing the results of 240 measurements, demonstrate that the air temperature was not optimal in all the examined residential and public buildings. Low temperature level varied from 7°C to 10°C, while the upper levels were 11–15°C. In rare cases it reached 17°C.

Table 1

Air temperature and relative humidity in residential houses in winter

Index	December 1994		February 1998			
	Yerevan	Byureghavan	Yerevan	Byureghavan	Gyumri	Spitak
Air Temperature	7-12,6	8-11,5	10-16	8-13	7,5-12	9-13,5
Relative Humidity	71-78	66-72	63-73	66-74	69-75	71-80

Table 2

Air temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) in public and governmental buildings

Buildings	December 1994		February 1998			
	Yerevan	Byureghavan	Yerevan	Byureghavan	Gyumri	Spitak
Kindergarten	12,6-17	12-15-5	14-17	13-15	12-15	11-14
Schools	10-14	11-15	9-13	11-14	12-15	11-13
Hospitals, Clinics	9-13,5	10-11,6	12-15	11-13	12-16	11-13
Governmental buildings	12-14	—	11-17	—	—	—

The relative air humidity varied in all the examined rooms, and was higher than that of the outdoor air. In the temporary houses the humidity exceeded the level of the outdoor air to 18-20%, reaching the level of 75-80%.

Air temperature was a little higher in the kindergartens, at schools, in medical and state institutions, but it was still significantly (by 2-3 $^{\circ}\text{C}$ ) lower than the optimal one. Thus, in spite of the local heater's type and

the fuel used, the unfavorable cool microclimate was created in the residential buildings.

The results of 100 samples analyzed for air dust content are presented in fig. 2. Data obtained demonstrate that dust air concentration significantly (up to 4 times) exceeds the permissible level, especially in residential buildings, kindergartens and schools.

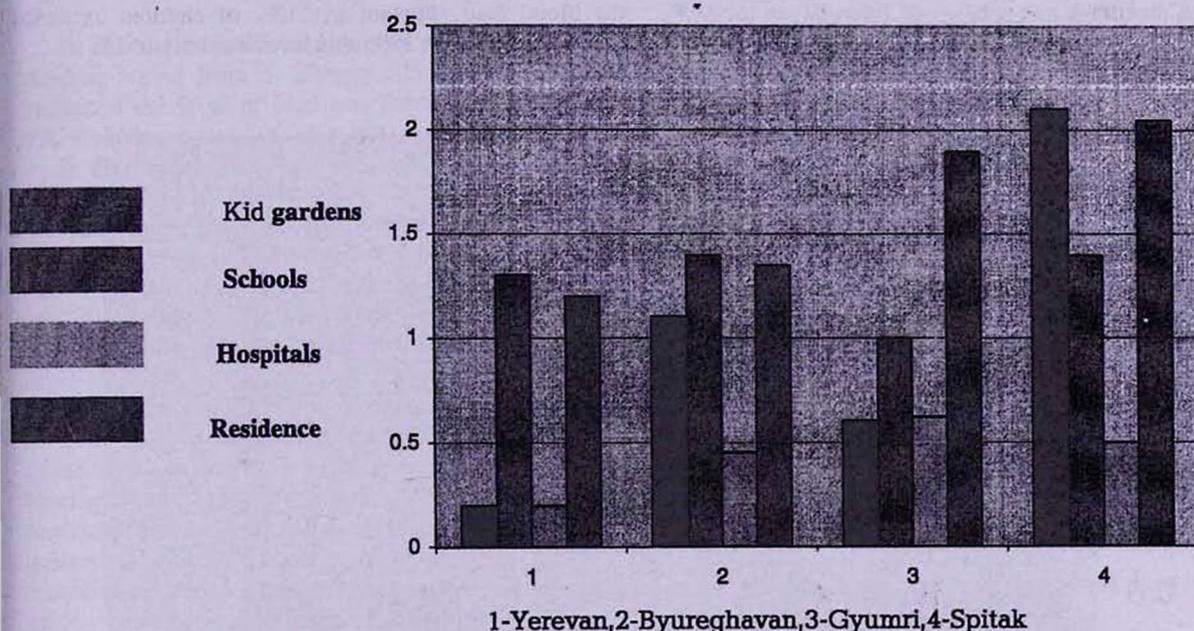


Fig. 2 Average dust content in the air of residential and public buildings

The results of our study on the carbon monoxide and nitrogen oxides are summarized in fig. 3. While the carbon monoxide content was mainly almost normal, the concentration of nitrogen oxides exceeded in some cases the allowable level.

In the earthquake zone (Gyumri, Spitak), as well as in Byureghavan town lead was found in the air and settled dust on the inner surfaces of residential and school buildings.

The sources of lead in the earthquake zone, probably, were the crumbled chips of the lead containing paints that, despite the prohibition, were used for painting inner surfaces.

The analyses of 26 samples of paint chips from these buildings showed that in the main the lead content was 1.3-2.4%, while in Yerevan (64 samples) the lead content varied from 0.3 to 0.5%. Another source of lead in the earthquake zone temporary dwellings was the ethylated benzene frequently used as fuel for heating by means of Primus stoves.

In other towns of Armenia the presence of lead in the indoor air and settled dust samples was mostly connected with the outdoor air polluted by lead from the transport-related and industrial emissions. For example, in Bureghavan the lead penetrated from the large crystal plant situated near the inhabited area and school.

In 26 samples of settled dust wipes from the inner surfaces of the dwellings and schools of Bureghavan the average lead content, determined by Atomic Absorption

Spectrometry, varied from 420 to 1050  $mcg/m^2$ . In 8 air samples from the dwellings near the crystal plant the average lead content was 0.8  $mcg/m^3$ . In the air samples from the classrooms the lead content was 415-462  $mcg/m^3$ . In the school dining room it varied from 360 to 760  $mcg/m^3$  in surface wipe samples. In the bedrooms it was in the range of 380-1300  $mcg/m^2$ , in the flats not far from the plant lead level - 800-1700, in the shops and at the polyclinic - 1100-1200  $mcg/m^2$ .

In Yerevan, where there were no industrial and transport emissions in that period, in 46 samples the lead content in residential buildings, offices and hotels was 150-1100  $mcg/m^2$ .

In 7 samples from the earthquake zone (towns Gyumri, Spitak, Akhuryan) the lead content in settled dust wipes was in the range of 200-700. But in this zone there were no industrial emissions, and the automobile releases were 2-3 times less.

In Yerevan the determination of blood lead content in children and adults residing in the conditions of lead polluted air revealed the following. In 1992, when the auto-transport was not functioning in practice, and the city was not supplied with the electricity, all the buildings were heated with the use of liquid or solid fuels, the lead content in blood samples of children varied from 2 up to 18  $mcg/dl$ . In 1995, when some buildings were heated by electricity, the lead content was somehow lower. In 1992 the blood lead content in 21% of children exceeded 10  $mcg/dl$ , while in 1995 this level was only in 11.

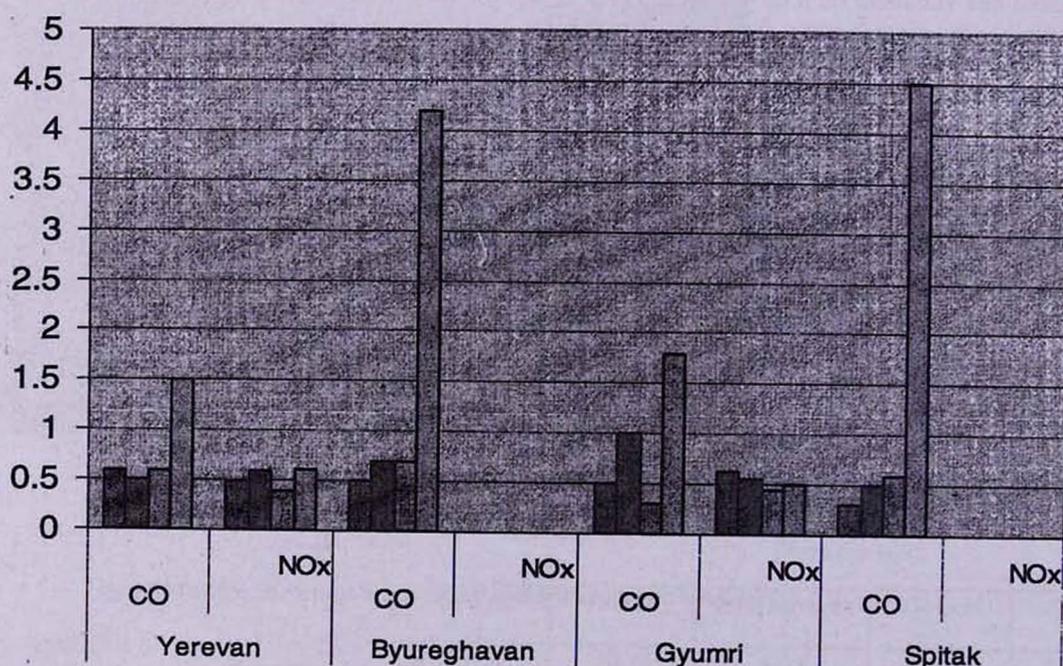


Fig. 3 Average content of toxic substances in the air ( $mg/m^3$ )

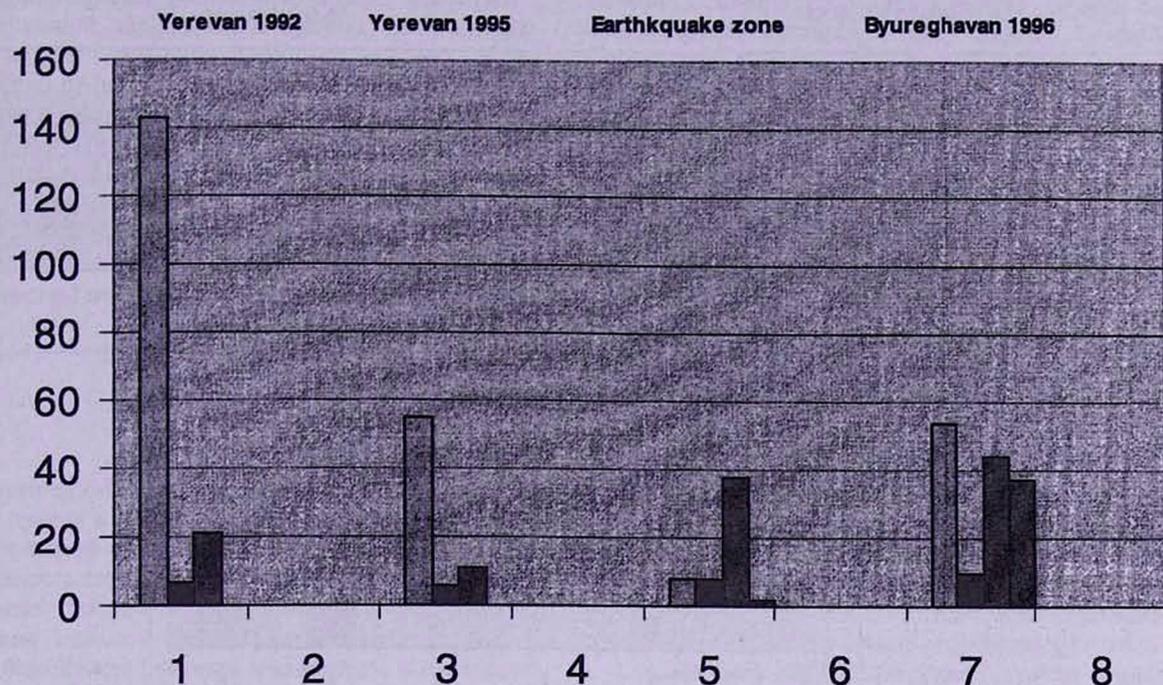


Fig. 4. Blood lead levels in children (*mcg/dl*)

In Byureghavan the lead content in blood samples of children varied from 3- 22*mcg/dl*. In the 44 % of those examined the level of lead was more than 10*mcg/dl*. In 4% the lead content was above 20 *mcg/dl* (fig.4).

In the earthquake zone in 2 out of 8 children the content of lead was above 20 *mcg/dl*.

And finally, the examination of 47 adults from Yerevan and Byureghavan revealed that the lead content was mainly up to 20 *mcg/dl*. In 12 individuals the lead content was 20-30 *mcg/dl*. Thus, these data demonstrate that the indoor air is polluted by lead in residential, school and other buildings. That is one of the significant sources for lead accumulation in the human organism.

Summarizing the findings obtained it should be mentioned that as a result of economy and complete energy blockade in 1990-1996 and due to present serious socio-economic problems there is a negative effect on the organization of heating in residential, public and state institutions in Armenia. The lack of national fuel resources has made Armenia pass from the central heating to the local one. Besides the traditional types of fuel (gas, oil, coal, wood) there was a wide use of different other types of fuel, bringing forth emissions dangerous for human health. The local heating was performed in high-storied buildings not intended for it (without chimneys, ventilation systems, etc.). This resulted in accumulation of toxic substances, dust and humidity, microorganisms and fungi in the heated rooms (fig. 5). As a result the aim to create

normal temperature conditions was not achieved. The air temperature remained below the optimal one, while the quality of indoor air became worse. For example, the higher indices of morbidity by respiratory diseases and elevated blood lead levels signify the probable unfavorable effect on the health status in humans.

A very serious threat to the human health is presented by the use of different wastes and materials as fuel. The burning of these is fraught with the danger of formation of harmful substances, – sulfur oxides, dioxins, PCB, etc.

The most effective measures to prevent worsening of indoor air in winter in Armenia are the complete restoration of central heating and the refuse to use local heaters, despite the type of fuel. This will also favor the creation of normal microclimatic conditions.

The liquidation of temporary dwellings used also as schools and other public institutions will allow us to solve the problem of indoor air quality, the problem of heating and prevention of the harmful action of chemical and biological factors.

The real steps in this respect have been already successfully carried out. 25 thousand families and 40 thousand schoolchildren will be provided with new buildings and all modern conveniences in 2-3 years.

Besides the governmental support, the awareness of population about the danger of using the flammable domestic and industrial wastes is also of great importance. Without having information that some transformer oils

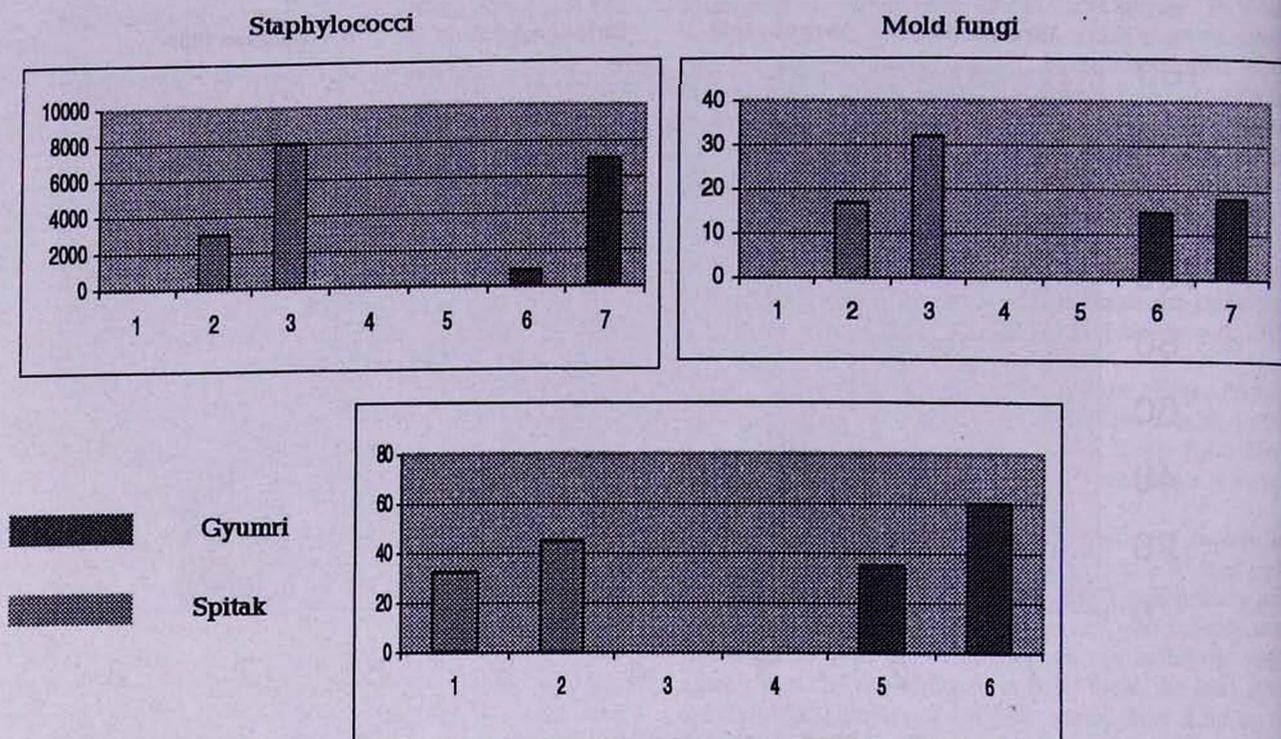


Fig. 5. Quantity of staphylococci and fungi in the residential air (in  $1m^3$ )

contain PCB, tons of this oil were burnt as a fuel for heating. People used the garbage as a fuel, being unaware that burning of domestic wastes is connected with the formation of highly dangerous chemical compounds.

A significant effect can be also achieved in result of fighting against smoking in offices, public institutions and residences. This problem remained unsolved for a long period of time. At last a National Program is estab-

lished against such a dangerous habit as smoking. Now smoking is prohibited in offices and public institutions. A wide educational activity is dedicated to increase the awareness of general population.

Mass information on hygienic and ecological problems will facilitate the prevention of air pollution in general and the improvement of the indoor air quality, in particular.

### Նայասպրանում հասարակական և մանկական հիմնարկների շենքերի ներսի օդի որակը ձմռանը

Է. Բարսյան, Վ. Կաֆյան, Վ. Մաղոյան, Լ. Սարյան, Ռ. Օհանյան, Ա. Նայրապետյան, Ս. Մկրտչյան

Վերջին տարիների տնտեսական և էներգետիկ ճգնաժամի հետևանքով կազմալուծվեց կենտրոնական ջեռուցման համակարգը, որի հետևանքով առաջացան լարջ դժվարություններ բնակելի և հասարակական շենքերում օդափնայ միկրոկլիմայական պայմանների պահպանման համար:

Բնակարաններում, դպրոցների դասասենյակներում, մանկապարտեզների խաղասենյակներում և ննջասենյակներում, պետական հիմնարկներում օդի ջերմաստիճանը գտնվում է օդափնայ մակարդակից  $6-10^{\circ}\text{C}$  ցածր: Ձմռանային ռեժիմի պահպանման համար օգտագործվում են տարբեր վառելանյութեր. նալ-

քամերքներ, փայտ, քարածուխ, այրվող քիմիական նյութեր, ռետին, պոլիմերային նյութեր, կենցաղային աղբ, այրվող արտադրական քափոններ, ինչի հետևանքով նշված շենքերի ներսի օդը աղտոտվում է թունավոր նյութերով՝ ածխածնի օքսիդով, ազոտի և ծծմբի օքսիդներով այրված նյութերի փոշիներով և այլն: Ստեղծված անբարենպաստ իրավիճակը

վտանգ է ներկայացնում բնակչության զգալի մասի առողջության համար, որը ձմռան շրջանում ենթարկվում է ցածր ջերմաստիճանների, թունավոր նյութերի և վտանգավոր կենսաբանական գործոնների՝ միկրոօրգանիզմի և սնկերի, երկարատև ազդեցությանը, ինչը բերում է շնչական օրգանների ախտահարումներով հիվանդացության քարձրացմանը:

## Качество воздуха внутри зданий общественных и детских учреждений в Армении зимой

Э. Бабалян, В.Кафян, В.Мадоян, Л.Сарьян, Р.Оганян, А.Айрапетян, С.Мкртчян

Экологический и энергетический кризис последних лет привел к практическому парализу деятельности центральной отопительной системы, в результате чего возникли серьезные затруднения в обеспечении нормальных микроклиматических условий внутри помещений жилых и общественных зданий. В подавляющем большинстве случаев в квартирах, в классных комнатах школ, в игровых комнатах и спальнях детских садов, в помещениях государственных учреждений температура воздуха поддерживается на  $6-10^{\circ}\text{C}$  ниже оптимального уровня.

Температурный режим внутри зданий общественных и детских учреждений поддерживается сжиганием горючих материалов: нефтепродуктов, древесины,

угля, воспламеняющихся химических веществ, резины, полимерных материалов, бытового мусора, горючих промышленных отходов и пр., что приводит к загрязнению воздуха указанных помещений токсическими продуктами - окисью углерода, окисями азота и серы и пр., а также аэрозолью сгоревших материалов.

Создавшаяся неблагоприятная ситуация представляет угрозу для здоровья большей части населения, которая в зимний период подвергается длительному воздействию холодого фактора, токсических веществ и опасных биологических факторов, что приводит к повышению заболеваемости респираторными заболеваниями.

## Literatura

1. Babayan E., Saryan L. Lead Exposure in the Armenian Republic. The 6th Armenian Medical World Congress, 1995, Boston, p.13.
2. Бабалян Э. и др. Содержание свинца в школьном здании и крови учащихся. *Мат. 70-ой науч. конф.* Ер. ГМУ, 1997, с.181.
3. Барсегян Р. и др. Экология и состояние здоровья детей. *Мат. конф. педиатров*, Ереван, 1996, с. 52.
4. Babayan E., Harutyunyan V., Saryan L. A. Armenia, J. Vestnik IALEPS, St. Petersburg, 1998, 7, p. 45.

## Մալարիայի համաճարակաբանական իրավիճակը Հայաստանի հանրապետության 4 շրջաններում

Գ.Ե. Գրիգորյան

ՀՀ ԱՆ Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոն ՓԲԸ

ք. Երևան, Դավիթ Մալյան 37

**Բանալի բառեր.** մալարիա, էնդեմիկ և ոչ էնդեմիկ շրջաններ, փոխանցման սեզոն, հարուցիչներ, մալարիային մոծակներ, միջատասպան նյութեր

Մալարիան որպես մակաբուծային հիվանդություն Հայաստանում պատմականորեն ունեցել է լայն տարածում, որի աշխարհագրական դիրքն ու կլիմայական պայմանները մշտապես նպաստավոր են եղել հիվանդության տարածման համար: Ըստ մալարիաժին գործոնների հանրապետությունը բաժանվել է 6 կլիմայա-աշխարհագրական գոտիների՝ անապատակիսաանապատային, չոր լեռնատափաստանային, լեռնաանտառային, լեռնատափաստանային, Ալպիական և լեռնատունդային գոտիների [1]:

Հայաստանում 1963թ. մալարիան վերացվել է շնորհիվ գիտնականների և բժիշկների երկար տարիների համատեղ, հետևողական աշխատանքների: 1950թ. լայնածավալ արշավը վերացրեց մալարիան ԱՀԿ Եվրոպայի տարածաշրջանի գրեթե բոլոր երկրներում, սակայն 1996թ. Եվրոպայի տարածաշրջանում ստեղծվեց համաճարակաբանական լուրջ իրավիճակ: 1993թ. նախկին ԽՍՀՄ-ում, մալարիան վերացնելուց շուրջ 30 տարի անց, մալարիայի նոր դեպքեր արձանագրվեցին Ռուսաստանի Դաշնությունում և նոր անկախ պետություններում [2]: Այդ ժամանակից ի վեր, Հայաստանում քաղաքական, սոցիալ տնտեսական պայմանների փոփոխության հետևանքով արձանագրվեցին մալարիայի բերովի դեպքեր, որոնք հետագայում սկիզբ հանդիսացան տեղական դեպքերի առաջացման համար [3,4]:

### Նյութն ու մեթոդները

Հետազոտությունները նպատակ են հետապնդել պարզել մալարիոզեն գործոնների փոփոխությունները հանրապետության 4 շրջաններում (Արտաշատ, Էջմիածին, Աշտարակ, Գավառ):

Կլիմայական ցուցանիշների գնահատման համար տվյալները վերցվել են հանրապետության վերոհիշյալ շրջանների 4 օդերևութաբանական կայաններից,

պարզելու համար հնարավոր սպորոգոնիայի սկիզբն ու ավարտը:

Տեղի մասնագետների օգնությամբ կատարվել է յուրաքանչյուր շրջաններից 50-ական գորացրվածների հարցում, նրանց մոտ մալարիայով բարձր հիվանդացության պատճառները պարզաբանելու համար:

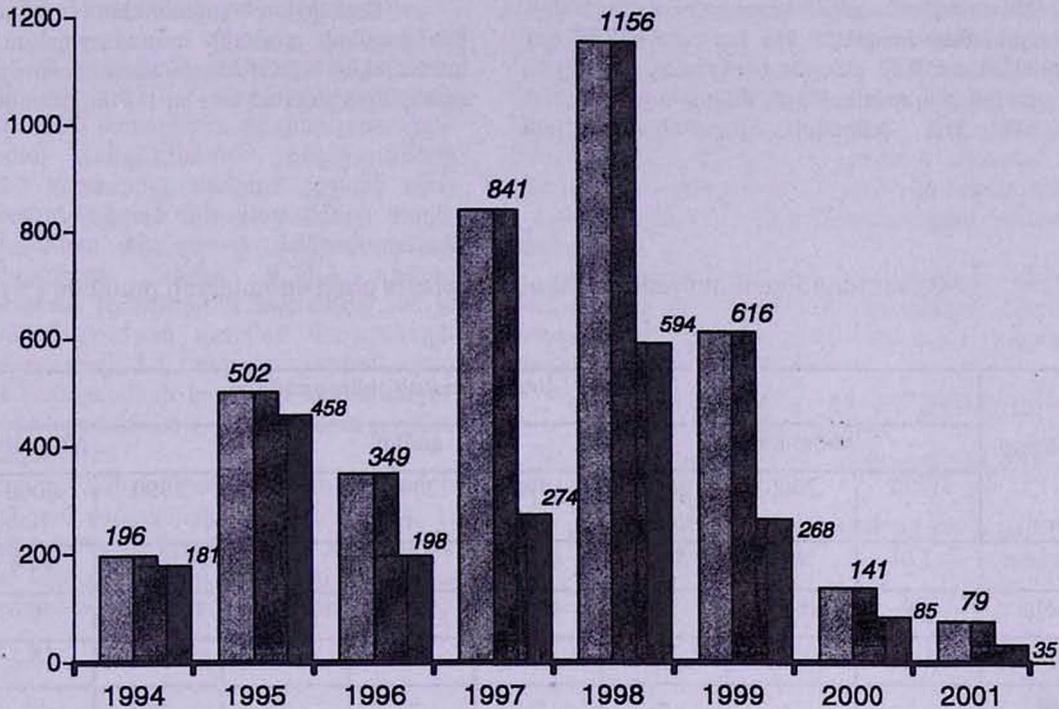
Մալարիայի նկատմամբ առողջ մակաբուծակիրներին հայտնաբերելու և անցկացված քիմիական-խարզելիչ միջոցառումների արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով, վերոհիշյալ շրջաններից 100-ական բնակիչների արյան պատրաստուկները մինչև մալարիայի փոխանցման սեզոնի սկիզբը և սեզոնի ընթացքում հետազոտվել են Ռոմանովսկի-Գիմզայի մեթոդով:

### Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ մալարիայի դեպքերի գերակշռող մեծամասնությունը արձանագրվել է մալարիայի էնդեմիկ շրջաններից գորացրվածների մոտ: Պարզվել է, որ նրանցից 3-ը Էջմիածնից, 1-ը Գավառից և 1-ը Արտաշատից հիվանդացել են մալարիայով գորացումից հետո, թերի քիմիական-խարզելիչ բուժման հետևանքով:

Մինչև մալարիայի փոխանցման սեզոնի սկսվելը հետազոտված բնակիչների արյան պատրաստուկներում մալարիայի հարուցիչներ չեն հայտնաբերվել, իսկ սեզոնի ընթացքում հետազոտվածների մոտ հայտնաբերվել են եռօրյա մալարիայի հարուցիչներ Էջմիածնից 5, Գավառից և Արտաշատից 1-ական հիվանդի մոտ: Առողջ մակաբուծակիրներ չեն հայտնաբերվել: Մալարիայի փոխանցման սեզոնում հիվանդացածների համաճարակաբանական անամնեզից պարզվեց, որ նրանցից և ոչ մեկը չէր ստացել քիմիական-խարզելիչ բուժում:

Մալարիայով հիվանդացությունը Հայաստանի Հանրապետությունում  
1994-2001 թթ.



Մալարիայով հիվանդացածների գերակշռող տոկոսը կազմում են զորացրվածները Ադրբեջանի և Իրանի սահմանակից տարածքներից: Հիվանդացության իջեցումը սկսած 1999 թ.-ից պայմանավորված է ԱՀԿ աջակցությամբ, կազմակերպված հիմնական բնակիչների և մալարիայի էնդեմիկ շրջաններից զորացրվածների քիմիականխարգելիչ բուժմամբ և օջախների մշակմամբ, նրանց կողմից տրամադրված ինսեկտիցիդներով:

Արտաշատը, Էջմիածինը և Աշտարակը գտնվում են Արարատյան դաշտավայրում, որը մալարիայի տեսակետից էնդեմիկ է համարվում, այստեղ մալարիայի տեղական դեպքեր արձանագրվել են սկսած 1996թ.-ից: Արարատյան դաշտավայրում փոխանցման սեզոնը սկսվում է մայիսի 30-ից մինչև հունիսի 5-ը և ավարտվում սեպտեմբերի 12-ից մինչև 22-ը ընկած ժամանակահատվածում: 2000 թ. մալարիայի փոխանցման սեզոնը սկսվել է հունիսի 6-ին և ավարտվել՝ սեպտեմբերի 4-ին, որի ընթացքում հնարավոր էր 7 վարակման ցիկլի իրականացում: 2001 թ. սեզոնը սկսվել է հունիսի 6-ից և ավարտվել է սեպտեմբերի 20-ին:

Աշտարակի շրջանը համարվում է էնդեմիկ շրջան,

սակայն տեղական դեպքեր չեն արձանագրվել, ինչը պայմանավորված է մալարիայի փոխանցողների քիչ քանակով և մալարիայի էնդեմիկ շրջաններից զորացրվածների նկատմամբ կանխարգելիչ միջոցառումների ճիշտ կազմակերպումով: Այս շրջանում, որտեղ փոխանցման սեզոնը սովորաբար տևում է հունիսի 28-ից մինչև սեպտեմբերի 8-ը, հնարավոր էր սպորոգոնիայի 6 ցիկլի առկայություն, իսկ 2000 թ. տևողությունը եղել է հունիսի 8-ից հոկտեմբերի 11-ը: Առաջին սպորոգոնիկ ցիկլը ավարտվել է 2001 թ. հունիսի 10-ին:

Գավառում, որը ոչ էնդեմիկ շրջան է, տեղական դեպքեր չեն արձանագրվել: Կլիմայական պայմանները խոչնդոտում են սպորոգոնիայի աճվարտին: 2000թ. կլիմայական պայմանները եղել են ոչ սովորական, գրանցվել է արտակարգ բարձր ջերմաստիճան, որը թույլ կտար Լսպորոգոնիկ ցիկլի ավարտ: Շրջանում մշտական ջրականգներ չկան, երբեմն անձրևներից և ոռոգման ջրերից առաջանում են ժամանակավոր ջրականգներ, սակայն նրանցում մալարիայի փոխանցողների թրթուրներ չեն հայտնաբերվել: Հետևաբար, Գավառը մալարիայի տեսակետից եղել և մնում է ոչ էնդեմիկ շրջան:

Աշտարակը մախալեռնային շրջան է, 2001 թ. նրա ջրային մակերեսը կազմել է 17.5 հա, մինչդեռ 1999թ. եղել է 24.6: Ջրային մակերեսի զգալի իջեցումը պայմանավորված է ժամանակավոր ջրականգների վերացմամբ ու հողատարածքների մշակումներով, ինչպես նաև ոռոգման ռեժիմի կարգավորմամբ: 2000թ. ջրային մակերեսը կազմել է 718 հա, որից 8.53 հա՝ Հովտաշենում, 619.3 հա Շահումյանում, մինչդեռ 2001թ. ջրային ռեզերվուարների մակերեսը նվազել է մինչև 300 հա՝ շնորհիվ հիդրոտեխնիկական

միջոցառումների և գյուղատնտեսական նպատակներով տարածքների օգտագործման:

Էջմիածնի շրջանում ջրային մակերեսը վերջին տաս տարիներին գրեթե նույն մակարդակին է՝ 36.8 հա:

Վերոհիշյալ շրջաններում մալարիայի փոխանցողների քանակի հայտնաբերման նպատակով կատարված էքստենսիվ հետազոտությունների արդյունքները բերված են թիվ 1-2 աղյուսակներում:

Աղյուսակ 1

Շինություններում հայտնաբերված Anopheles ցեղի մոծակների քանակը (%)

Շրջաններ	Հետազոտված շինություններ								
	բնակարաններ			գոմեր			ընդամենը		
	1990	2000	2001	1990	2000	2001	1990	2000	2001
Արտաշատ	7.0	9.5	39.6	43.8	86.2	83.5	19.8	28.8	38.6
Էջմիածին	2.9	0.00	3.0	40.2	100	59.3	17.3	16.5	16.6
Աշտարակ	1.4	23.0	2.4	33	46.9	42.1	10.5	25.1	8.5
Գավառ	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Աշտարակի շրջանում հետազոտությունները կատարվել են Օշական, Ոսկեվազ և Ագարակ գյուղերում: Այդ գյուղերում շնորհիվ բնակիչների կողմից կատարած շինությունների մշակումների, մոծակների բնակեցման խտությունը նվազել է 2.4

անգամ: Զգալի չափով ցերեկանոցներում նրանց քանակը նվազել է՝ 2000թ. – 0.37-ի դիմաց 2001թ. – 0.05, այնինչ գոմերում մկատվում է փոխանցողների հանդիպման միջին ցուցանիշի աճ մինչև 2.5:

Աղյուսակ 2

Anopheles ցեղի մոծակների հանդիպման միջին ցուցանիշները

Շրջաններ	Հետազոտված շինություններ								
	բնակարաններ			գոմեր			ընդամենը		
	1990	2000	2001	1990	2000	2001	1990	2000	2001
Արտաշատ	0.21	0.51	0.94	5.48	48.64	28.97	0.45	9.74	4.76
Էջմիածին	0.03	0.00	0.08	0.65	34.62	19.26	0.44	4.86	3.66
Աշտարակ	0.06	0.37	0.05	1.02	2.00	4.39	0.40	0.76	0.74
Գավառ	—	—	0.0	—	—	0.0	—	—	0.0

Ինչպես 2000թ. այնպես էլ 2001թ., Էջմիածնի շրջանում Գրիբոեդով և Ջրառատ գյուղերի 40 շինություններում անցկացված հետազոտությունների համանակ փոխանցողներ չեն հայտնաբերել: Anopheles ցեղի մոծակների հանդիպման միջին ցուցանիշները նվազել են 1.3 անգամ, իսկ խտությունը՝ 2 անգամ:

Արտաշատի շրջանում հետազոտությունները անցկացվել են Հովտաշեն և Շահումյան գյուղերում: Այստեղ տարիներին մալարիայի դեպքեր չգրանցվեցին: Այստեղ Հովտաշենում շինությունների շակումներ չեն կատարվել, սակայն շրջանի որոշ գյուղերում կազմակերպված միջոցառումները ազդել են ամբողջ շրջանում մալարիայի փոխանցողների ցանկի նվազմանը՝ 2000թ. 9,74-ի դիմաց մալարիային մոծակի հանդիպման ցուցանիշը 2001թ. դիմացել է 4,76: Շահումյան գյուղում մալարիային մոծակների նվազեցումը 5.5 անգամ, պայմանավորված է ջրային մակերեսների կրկնակի կրճատումով, որը բերել է բնակարաններում նրանց հանդիպման ցուցանիշի նվազեցման:

Աշտարակի շրջանի Օշական, Ոսկեվազ և Լուսառակ գյուղերում մոծակների քանակը նվազել է, սակայն բնակարաններում նրանք ավելի հաճախ են հանդիպում, որը տեղիք է տալիս մտածելու Anopheles sacharov-ի ենթատեսակի քանակի հնարավոր աճի մասին:

Ամփոփելով կարող ենք ասել, որ մալարիայով հիվանդացությունը, մասնավորապես Էնդեմիկ շրջաններում, նվազել է: Հանրապետությունում մալարիայի իրավիճակը բարելավվել է՝ շնորհիվ ԱՀԿ ֆինանսական աջակցության և ՀՀ Կառավարության, առողջապահության, Գյուղատնտեսության, ՆԳ և Պաշտպանության նախարարությունների համատեղ ջանքերի: Կազմակերպված պայքարի և կանխարգելման, ինչպես նաև հիդրոտեխնիկական միջոցառումների արդյունքում նկատվում է նաև մալարիային մոծակների քանակի կայուն իջեցում: Չնայած մալարիայով հիվանդացության նվազմանը, արձանագրվում է հիվանդացության աշխարհագրական տարածման միտում:

Հանրապետությունում մալարիայով հիվանդացության կայուն իջեցումը և հետագայում վերացումը ապահովելու համար անհրաժեշտ է շարունակել հետևյալ միջոցառումները.

- հիվանդների վաղ հայտնաբերում և բուժում,
- պայքար փոխանցողի դեմ,
- նոր օջախներում հիվանդների ակտիվ հայտնաբերում,
- մասնագետների պատրաստում և վերապատրաստում:

Поступила 02.04.02

## Эпидемиологическая ситуация по малярии в четырех районах Армении

Г. Е. Григорян

Анализ заболеваемости малярией в республике свидетельствует о снижении уровня заболеваемости при наличии тенденции к географическому распространению случаев заболевания.

В Араратском и Армавирском районах при высокой маляриогенности территорий отмечается высокий уровень заболеваемости, тогда как в Аштарацком районе, при сравнительно высокой численности переносчиков, заболеваемость остается на низком уровне.

Изменения климата в Гаварском районе, выражаю-

щиеся повышением температуры, позволяют завершиться одному циклу спорогонии, что диктует необходимость систематического наблюдения за дальнейшими климатическими изменениями и возможным появлением переносчика.

## Epidemiological situation of malaria in four regions of Armenia

G. Ye. Grigoryan

We have revealed that the number of malaria cases has decreased particularly in malariogenic regions. However, with the decrease in the total number of cases a geographic expansion of the disease was observed. Owing to proper management of malaria control, as well as of immense hydrotechnical measures, the number of malaria mosquitoes has drastically declined.

Consequently regular observations of further climate changes and possible occurrence of vectors should be necessarily be conducted in malariogenic regions of Armenia.

### Գրականություն

1. *Дехунян К.М.* Эпидемиологическая география важнейших трансмиссивных заболеваний в Армянской ССР. М., 1975.
2. *Кешишян А., Манукян Д. В.* К вопросу о прогнозировании маляриологической ситуации в Армении. Тез. докл. юбилейной научной конф., посвященной 35-летию ЕрГИУВ НИЗ РА. Ереван, 1998, с. 24.
3. *Кешишян А., Манукян Д.В., Александян Ю. Т.* Некоторые аспекты маляриологической ситуации в Армении. Тез. док. Республиканской науч. конф. по зоологии. Ереван, 2001, с. 63.
4. *Kuznetsow R. L., Kondrashin A. W.* Strategy to roll back malaria in the WHO region. DK-2100, Copenhagen 1999.

## Значение межполушарной асимметрии мозга при профессиональном отборе спортсменов

Л.Дж.Аноян

НИЦ Армянского государственного института физической культуры  
375070, Ереван, ул. А.Манукяна, 15

**Ключевые слова:** полушарная асимметрия, спорт, правша, левша, амбидекстр

При отборе спортсменов для профессиональной деятельности учитывается множество факторов: уровень технико-тактической и физической подготовленности, ее соответствие физическому развитию, уровень и динамика спортивных результатов. Поэтому обязателен учет индивидуальных особенностей личности, организма, специальных способностей к данному виду спорта [8].

Спортивные игры – яркий пример спортивной деятельности в экстремальных условиях, изобилующих разными сбивающими факторами, стрессовыми ситуациями. Одна из главных особенностей высокого мастерства спортсмена – сохранение высокой эффективности действий в экстремальных условиях, что требует повышенной двигательной активности зрительного и двигательного аппаратов.

Временные параметры разных видов сложных реакций и реакций на движущийся объект зависят от уровня подготовки, квалификации, индивидуальных особенностей, возраста. По мере роста тренированности сокращаются временные параметры всех видов реакций [11]. Индивидуальные показатели психомоторики зависят от быстроты смены процессов возбуждения и торможения, от уравновешенности и подвижности нервных процессов [1, 2, 10]. Таким образом, психологические, функциональные и морфологические показатели спортсмена, характеризующие право-, левосторонней асимметрией, играют первостепенную роль в процессе отбора и индивидуальной подготовки.

Факторы, определяющие правый, левый, смешанный тип поведения или моторную асимметрию, до сих пор не определены, хотя последние исследования дают основание связывать развитие асимметрии с развитием ассоциативных полей коры головного мозга [3, 9, 12].

В литературе прослеживается тенденция придавать важное значение в формировании функциональной асимметрии мозга моторной асимметрии.

«Рукость» рассматривается как базовый признак в формировании более сложных форм асимметрии, проявляющихся в зрительно-моторной координации, речи, типе мышления, например художественного или конкретного, с одной стороны, и абстрактного типа мышления, с другой [5, 7].

Цель данной работы выявить закономерности, связанные с неодинаковостью функционирования полушарий мозга, их связь с возрастом и полом на примере спортивных игр, а также выявить предпочтительность типа «руконости» при отборе спортсменов для профессиональной деятельности.

### Материал и методы

Объектом исследования являлись: спортсмены в возрасте 12–25 лет, люди, эпизодически занимающиеся спортом, в возрасте 25–45 лет, школьники начальных классов (74 человека). Исходя из поставленных задач, они были разделены на три группы: I – 33, II – 29, III – 12 человек. Основными критериями для формирования групп явились: возраст, пол, квалификация спортсменов, результаты тестирования.

Для выявления закономерностей, связанных с неодинаковостью функционирования полушарий мозга, в работе применялось несколько блоков методик, которые условно можно обозначить как: тестовые, физиологические, электрофизиологические (ЭЭГ), математические и графические. При этом определение ведущей руки выполнялось по формуле М.Слark [15], а при определении ударного импульса ( $F_{max}$ ) [4] использовалась векторная величина, которая после преобразований, произведенных автором, приобрела вид:

$$F_{max} = mV/t,$$

где  $m = 0,05 \text{ кг}$  – масса мяча;  $t = 0,01 \text{ сек}$  – время взаимодействия мяча с ракеткой при трех прямых ударах.  $F_{max}$  измеряется в  $\text{кг.м/сек}^2$ .

ЭЭГ используется не только для выявления нарушений и болезней центральной нервной системы, но и для получения информации о состоянии и функциях мозга в процессе его жизнедеятельности, творческой и физической работы, в том числе и в спортивной деятельности [13,14]. При этом обращали внимание на симметрию и синхронность появляющихся биотоков в одноименных точках обоих полушарий мозга. Для выявления асимметрии биотоков мозга лучше всего подходил  $\alpha$ -ритм.

### Результаты и обсуждение

Из 64 обследованных спортсменов левшами оказались 11 человек (17% без учета детей-левшей). По сравнению с литературными данными число левшей в нашем контингенте оказалось завышенным. Объяснение этому факту надо искать в профессиональном отборе.

После проведения тестов были получены результаты, дающие нам право сомневаться в признании теста «поза Наполеона» как определяющего «рукость», так как 25% правшей проделало этот тест как левши. Амбидекстры выполнили этот тест и тест на «ловлю и бросок мяча» как правши и как левши (50 на 50%), а

тест на «аплодирование» и они выполнили в основном (75%) как левши. Левши выполнили все тесты в соответствии с их «рукостью», за исключением «позы Наполеона».

Морфологическое исследование дало следующие результаты: средняя разница между результатами измерений ширины ногтевого ложа на правой и левой руках была относительно больше у левшей (0,07-0,12см), у правшей – намного меньше (0,01-0,1см), у амбидекстров почти нулевой (0,01см). Большой разброс между данными ведущей и неведущей рук у правшей и левшей можно объяснить тем, что при функциональной асимметрии именно у правшей левая рука более вынослива к статическому напряжению. Если придерживаться утверждения о том, что ширина ложа должна быть у правшей больше на правой руке, то к правшам должен быть причислен только 61% испытуемых, что на 17% меньше, чем по тестам.

По результатам динамометрии у амбидекстров правая и левая рука показывают почти одинаковый результат. У левшей результат левой руки был всегда больше результатов правой руки приблизительно на 5кг, в то время как у правшей эта величина не стабильна (от 1 до 10кг). Это объясняется тем, что большинство левшей с детства старались использовать правую руку.

Таблица 1

Результаты определения средней скорости мяча и средней силы удара

Тип	Рука	Средняя скорость мяча, м/сек	M±m	Средняя сила удара, кг	M±m
П	правая	32,36	32,36±0,91	1614	1614±45,77
Л	левая	36,16	36,16±2,32	1807	1807±116,26
А	правая	31,07	31,07±3,73	1555	1555±188
А	левая	31,90	31,90±3,21	1585	1585±164,79

У левшей показатели средней силы удара ведущей рукой и соответственно средней скорости полета мяча оказались выше, чем у правшей. Сравнение среднеарифметических результатов амбидекстров с результатами правшей и левшей выявило меньшую результативность амбидекстров.

Физиологические обследования (частота дыхания и сердцебиения) не дали каких-либо значительных результатов в рамках наших исследований.

Анализ 220 кривых ЭЭГ показал, что менее активному (с точки зрения величины амплитуды биотоков) мозговому полушарию соответствует более ак-

тивная конечность. Однако частота биотоков мозга на стороне, противоположной ведущей конечности, несколько превышает частоту другого полушария мозга. Так, у правшей в левом полушарии мозга генерируется более низкая по амплитуде и более высокая по частоте электрическая активность, а у левшей эти закономерности носят противоположный характер. При физической или умственной нагрузке эти отношения могут извращаться, а при утомлении – нивелироваться. Данные ЭЭГ показали, что в покое имеет место выраженная межполушарная асимметрия, которая больше проявляется амплитудной разницей

Таблица 2

Результаты исследования лабильности двигательного и зрительного анализаторов

Группа	Анализатор правого полушария		Анализатор левого полушария	
	двигательный	зрительный	двигательный	зрительный
Мужчина-правша	44±4	32±3	39±2	38±2
Мужчина-левша	40±4	34±2	52±4	48±4
Женщина-правша	46±3	60±5	40±3	48±3
Женщина-левша	38±2	52±4	50±4	54±4

Биотоков мозга. Если регистрировать биотоки головного мозга с обоих полушарий, то полушарная неодинаковость в покое не всегда проявляется. Невыявляемость или трудная выявляемость полушарной асимметрии, тем не менее, не доказывает отсутствия доминантности одного из мозговых полушарий и подвластной ему половины тела, наличие асимметрии в таких случаях обязательно выявляется (если это не амбидекстр) при применении тестов физической или умственной нагрузки. Полушарная асимметрия обнаруживается и при тестировании на предмет лабильности зрительной системы.

Изучение усвоения ритма световых мельканий параллельно в обоих полушариях показало, что оно по своим пределам, выраженности и четкости неодинаково. Если эта разница выявляется в обоих полушариях, то это свидетельствует о сдвиге лабильности зрительного анализатора (а, может, и всей центральной нервной системы и даже организма в целом) в зависимости от утомления, уровня тренированности, состояния стресса и т.д.

Доказано, что асимметрия конечностей, а следовательно, мозговая асимметрия – явление не стабильное, динамичное. Согласно полученным данным, на разных стадиях становления двигательных навыков периодически активизируется то полушарие, которое специализировано для соответствующей деятельности [16].

Во многом преимущества одной из конечностей зависят от пола и возраста. Обнаружено, что с возрастом увеличивается число леворуких теннисистов, так как происходит более твердое осознание этого преимущества и практическое его использование. Кроме того, наблюдается значительное скачкообразное увеличение функциональной подвижности двигательного аппарата. Возрастают такие характеристики, как сила и ширина ногтевого ложа.

Было установлено, что лабильность зрительного анализатора выше у женщин, а двигательного – у мужчин. Лабильность зрительного анализатора мужчин-левшей в левом полушарии выше, чем у женщин-левшей, причем все показатели (как двигательного, так и зрительного анализаторов) имеют меньший разброс по сравнению с правшами. Неожиданным является результат, что в правом полушарии разброс данных для женщин как правшей, так и левшей минимален (табл.2). При этом надо отметить, что усвоение ритмов световых мельканий у спортсменов дало результаты в 1,5–2 раза выше, чем у неспортсменов.

Мозговое полушарие, противоположное ведущей конечности, продуцирует более высокую по частоте электрическую активность (13–30 Гц), чем недоминирующее полушарие (до 13 Гц).

В нашем случае попытка обучения игре обеими руками (теннис) привела к отрицательным эмоциям, а с точки зрения чисто физического развития правой руки дала незначительные результаты. При этом надо учесть, что выбор подвижных игр во время тренировок был направлен на определение способности детей в перспективе. Свойства личности, а также индивидуальные способности проявляются особенно ярко и естественно в играх, где имеет место «раскрепощение» сдерживающих центров, более естественно проявляются психические усилия [6]. На первых порах обучающийся вынужден больше наблюдать за своими движениями, а затем и за объектом движения. Очень важна осознаваемая возможность в любой момент вмешаться в ход движения, а при этом большую роль играет связь процессов второй сигнальной системы с первой. Так как двигательный навык осуществляется речевым подкрепляющим процессом, то совершенно ясна роль второй сигнальной системы в процессе образования, выполнения и изменения двигательного навыка. Выполнение движения – это в основном завершение мысли речевого сигнала и в то же время – возбудитель словесного отчета о характере и качестве выполняемого движения, что у левшей происходит в полушарии, противоположном полушарию правшей. При выполнении упражнений, отличающихся по структуре, внимание и настроенность расстраиваются, что сказывается на освоении нового навыка. Следовательно, можно твердо сказать, что не только переучивание левшей в правшей, но и одновременное развитие правой и левой рук в спорте неприемлемо.

Обобщая, можно сказать, что факты, подтвер-

ждающие ведущее значение одной из конечностей, следует обосновывать наибольшим числом тестов. Определяющую роль при этом должна играть ЭЭГ.

В спортивных играх число левшей в 3-4 раза превышает средний уровень левшества. Обобщая, можно сказать, что факты, подтверждающие ведущее значение одной из конечностей, следует обосновывать наибольшим числом тестов. Определяющую роль при этом должна играть ЭЭГ. Среди населения. Физические данные левши выше, чем у правши, а у амбидекстра ниже, чем у правшей и левшей. Следовательно, для профессиональной деятельности амбидекстров, несмотря на их «универсальность», лучше не использовать.

С возрастом и повышением спортивного стажа

увеличиваются сила и морфологические показатели ведущей руки, лабильность двигательного аппарата. Лабильность зрительного анализатора в определенной мере зависит от пола и больше от возраста (у спортсменов младшего возраста значительно ниже, чем у взрослых). Лабильность двигательного и зрительного анализаторов у мужчин и женщин (как правшей, так и левшей) в левом полушарии имеет меньший разброс по сравнению с правым полушарием. В правом полушарии разброс двигательного и зрительного анализаторов у женщин-правшей и женщин-левшей практически отсутствует.

Полученные данные позволили разработать практические рекомендации, которые могут применяться не только в спорте, но и в других видах деятельности.

Поступила 10.07.01

## Գլխուղեղի միջկիսագնդային անհամաչափության նշանակությունը մարզիկների մասնագիտական ընտրության ժամանակ

Լ.Ջ.Անոյան

Համաշխարհային սպորտային ցուցանիշների մշտական աճը պահանջում է աշխատանքի նոր միջոցների և մեթոդների որոնում մարզիկների մախսապատրաստման արդյունավետության բարձրացման նպատակով: Այդ կապակցությամբ սպորտում խիստ արդիական է դարձել գլխուղեղի միջկիսագնդային անհամաչափության դերի ուսումնասիրությունը:

Մարզիկների արհեստավարժ գործունեության ընտրության ժամանակ հաշվի են առնվում բազմաթիվ գործոններ, հետևաբար անհրաժեշտ է իմանալ օրգանիզմի ու անձի անհատական առանձնահատ-

կությունները: Կարևոր է հետազոտվող բնութագրերի միակցությամբ տեղեկատվական համակարգի սահմանում և դրա օգտագործման հնարավորությունը սպորտային ընտրության և կողմնորոշման խնդիրներում:

Ստացվել են նոր տվյալներ, որոնք բնութագրում են շարժողական և տետղական համակարգերի զարգացման մակարդակը՝ հաշվի առնելով վաղ ծնը:

## The significance of interhemispheric asymmetry for professional selection of sportsmen

L. J. Anoyan

The constant growth of international sports results requires exploration of novel means and methods to increase efficiency of sportsmen training that raises the question of hemispheric asymmetry in sportsmen.

There are many factors that should be considered at sportsmen selection for professional activity, and it is

important to take into account the physiological and personal characteristics of individuals.

Thus, we have studied the interrelations between the dissimilarity of functioning of cerebral hemispheres on the example of representatives of sporting games, and its relation to age and gender.

We have defined the informational significance of estimated complex of characteristics and the potential utilize the findings in selection and sporting orientation. During the study we have acquired new materials that

characterize the level of development of motional and visionary apparatuses in respect to the leading hand.

## Литература

- Арутюнян Р.К.* Тез. XXVII методической конференции Арм.ГИФК.Ереван, 1974, с.141.
- Арутюнян Р.К., Чаталбашиян С.П.* Тез. симпозиума «Проблемы психических отношений в спорте». Цахкадзор, 1967, с.137.
- Аришавский В.В., Ротенберг В.С.* Журн. высш. нерв. деятельности. 1989, т. 39, 1, с.44.
- Белиц-Гейман С.П.* Теннис. М., 1977.
- Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А.* Функциональные асимметрии человека. М., Медицина, 1981.
- Былева Л., Коротков И., Яковлев В.* Подвижные игры. М., 1974.
- Грицак Л.П.* Общение с собой. Начала психологии активности. М., 1991.
- Иванова М.П.* В сб.: Мат. конф. по вопр. физиологии спорта. Тбилиси, М., 1991. с. 102.
9. *Лурия А.Р.* Основы нейропсихологии. М., 1973.
10. *Матова М.А.* В кн.: Мат. II конф. молодых ученых ГЦОЛИФК. М., 1964.
11. *Медведев В.В.* Теннис. вып.2. М., с.51, 1976.
12. *Рыжиков Г.В., Сербиненко М.В., Панов Г.Д.* Ж. Физиология человека. 1979, т.5, 6, с.986.
13. *Сологуб Е.Б.* Кортиковая регуляция движений человека. М., 1981.
14. *Bydohovska W., Fersten E., Szymanska L.* Acta Neurobiol. Exp., 43. 1983.
15. *Clark M.* Left-handness laterality characteristics and their education implications. London, 1957.
16. *Jutal J.W. J.* Psychophysiol., 1, 1984.

## К вопросу об интеграции сил и средств гражданского здравоохранения и военной медицины при чрезвычайных ситуациях

А.А.Хачатрян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, Военно-медицинский факультет  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** чрезвычайная ситуация, медицина катастроф, военная медицина, интеграция, очаг катастрофы

Стихийные бедствия и технологические катастрофы второй половины XX столетия (Бхопал, Чернобыль, Арзамас, Армения и др.) унесли десятки и сотни тысяч человеческих жизней, нанося колоссальный экономический ущерб. Масштабы этих катастроф вышли за пределы территориально-географических понятий, обретя общечеловеческий смысл. Они ускорили процессы необходимости коренного пересмотра подходов к разнообразным экстремальным ситуациям. В этих ситуациях в тесном контакте работали и работают специалисты гражданского здравоохранения и военной медицины. Такое стихийно возникшее взаимодействие имело целью объединение материальных и людских ресурсов для оказания эффективной медицинской помощи пострадавшим, а также для участия в координации и концентрации различных ведомств при ликвидации последствий катастроф.

Вышеизложенное сыграло значительную роль в создании единой государственной системы защиты населения при чрезвычайных ситуациях (ЧС) во многих странах. В настоящее время большинство стран имеют свои адаптированные к местным условиям системы подготовки к ЧС. Опыт показывает, что в условиях возникновения очагов массовых санитарных потерь наиболее приемлемы принципы военно-медицинской службы: этапности, очередности, объема сортировки и эвакуации пострадавших [5]. С этой точки зрения, военно-медицинская служба имеет ряд преимуществ по сравнению с гражданским здравоохранением:

- а) высокая готовность к работе в различных регионах и при любой катастрофе;
- б) профессиональная подготовленность к оказанию медицинской помощи массовому потоку пострадавших с разнообразной патологией;
- в) наличие средств связи, воздушного и наземного транспорта;

- г) запас медикаментов и технических средств;
- д) возможность автономной работы в полевых условиях.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что должна существовать глубокая интеграция военной медицины, медицины катастроф и гражданского здравоохранения с постоянным совершенствованием совместных методов действия в очагах ЧС. Развитие военной науки, военные технологии, новые типы вооружений, ведение боевых действий требуют значительного совершенствования военной медицины с последующей ее интеграцией с гражданской медициной. Такая интеграция будет способствовать объединению материальных и людских ресурсов для эффективного оказания медицинской помощи пострадавшим, координации и концентрации сил различных ведомств при ликвидации медицинских последствий катастроф. Ведущая роль в организации оказания помощи в зоне катастрофы, с нашей точки зрения, принадлежит местным властям, близлежащим лечебно-профилактическим учреждениям, медицинским пунктам. Они должны быть готовы к оказанию неотложной медицинской помощи в экстремальных ситуациях в условиях возникновения диспропорции между имеющимися и требуемыми силами и средствами. В оказании медицинской помощи при катастрофах наряду с силами и средствами гражданского здравоохранения участвуют медицинские работники воинских частей [3]. В эту же систему, с нашей точки зрения, должны войти лечебно-сестринские бригады, организуемые и выдвигаемые из близлежащих военных лечебных учреждений. Такие бригады с соответствующим оснащением необходимо создавать при каждом военном госпитале. В определенных ситуациях при отсутствии поблизости гражданских медицинских учреждений, повреждениях транспортных коммуникаций такие бригады могут сыграть решающую роль в оказании

ний, повреждениях транспортных коммуникаций такие бригады могут сыграть решающую роль в оказании помощи пострадавшим. При небольших военных госпиталях могут быть созданы подвижные врачебно-сестринские бригады с целью оказания первой врачебной помощи в очаге ЧС, а в крупных госпиталях возможно создание бригад специализированной медицинской помощи.

Успех взаимодействия гражданского здравоохранения и военно-медицинской службы во многом зависит не только от уровня согласованности в работе органов управления, но и от конкретного решения практических задач. Для эффективности взаимодействия этих ведомств в очагах ЧС необходима разработка плана совместных действий гражданского здравоохранения, комитета по ЧС и военно-медицинской службы, а также комплексной программы научных исследований по медицине катастроф [2,4,6]. Основой для этих исследований должны стать единые для гражданского здравоохранения и военно-медицинского управления принципы оказания медицинской помощи при ЧС, единые инструктивные документы по этапному медицинскому обеспечению пострадавших. Необходимо проведение совместных учений в обстановке, приближенной к ЧС, с привлечением студентов медицинских вузов, курсантов военно-медицинского факультета, студентов медицинских училищ. В научных программах необходимо предусмотреть проведение исследований по изучению комбинированных поражений, разработку средств оказания медицинской помощи и профилактики тяжелых осложнений. Крайне важным представляется внедрение в практику медицины катастроф новых противовирусных и антибактери-

альных препаратов, а также средств экстренной иммунопрофилактики (вакцины, сыворотки, иммуномодуляторы) с целью локализации и ограничения распространения возможных инфекций и повышения неспецифической резистентности организма ко многим инфекциям.

Таким образом, тесное взаимодействие военной и гражданской медицины с заранее разработанным планом действия при любых видах ЧС, определяющих быстрое выдвижение и развертывание врачебно-сестринских бригад для работы в очаге ЧС, оказание первой медицинской помощи в полном объеме, своевременное эффективное проведение медицинской сортировки и эвакуации пострадавших, осуществляемое силами и средствами гражданского здравоохранения и военной медицины, позволит максимально сократить сроки оказания первой помощи. Последнее обстоятельство крайне важно, так как известно, что своевременно оказанная помощь в течение первых 3 часов позволяет спасти жизнь более 60–80% пострадавших с существенным уменьшением в последующем осложнений. Предлагаемая в последние годы возможность приближения квалифицированной и специализированной помощи к очагу ЧС [1], по нашему мнению, должна значительно повысить эффективность оказания медицинской помощи пострадавшим. Внедрение в практику гражданского здравоохранения и военной медицины современных методов диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний должно повысить уровень оказания квалифицированной и специализированной помощи в гражданских и военных лечебно-профилактических учреждениях.

Поступила 16.03.02

## Литература

1. Շիրազյան Ս.Շ., Միրզյան Ս.Ս., Միրզաբաբյան Ս.Ս., Չիրազյան Ս.Ս. Сборник научных трудов ЕрГМУ, 1997, 1, с.108.
2. Агабекян А.А., Минасян А.М., Агаян Г.А., Мелконян Д.Л. Всеармейская военно-врачебная I научно-практическая конференция, Ереван, 2001, 2, с. 63.
3. Газетов Б.М., Теряев В.Г., Предтеченский А.К. Военно-мед. журнал, 1990, 10, с.17.
4. Казарян А.В., Агабян А.С., Хачатрян А.А. Организация и планирование санитарно-эпидемиологического обеспечения при чрезвычайных ситуациях, Айкакан банак, 1999, 2, с. 51(арм.).
5. Нечаев Э.А., Совецкий Г.Т., Манник В.М. Военно-мед. журнал, 1990, 8, с. 30.
6. Сергеев Г.В., Нечаев Э.А. Военно-мед. журнал, 1990, 8, с. 20.

## Дифференцированные методы лечения истинной пузырчатки

Э. Е. Даниелян, К. Р. Бабаян А. Г. Григорян, Г. В. Наджарян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра дерматовенерологии*

*НМЦ дерматологии и СПИ МЗ РА*

*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** истинная пузырчатка, глюкокортикостероиды, эффективность лечения

Лечение больных истинной или акантолитической пузырчаткой продолжает оставаться одной из актуальных задач дерматологии. Трудности обусловлены в основном отсутствием подтвержденных данных об этиологии и патогенезе этого тяжелого и нередко встречающегося заболевания. В настоящее время многими исследователями подчеркивается ведущее значение аутоиммунных нарушений в патогенезе истинной пузырчатки вследствие воздействия на организм ряда неблагоприятных факторов: стрессов, обменных нарушений, вирусной инфекции и др. [2, 9, 10]. Основными средствами лечения пузырчатки являются глюкокортикостероиды и их синтетические аналоги, методика применения которых претерпела многочисленные модификации с целью повышения эффективности препаратов и сокращения их побочных действий. Первая работа, посвященная лечению пузырчатки в Республике Армения, опубликована в 1960 г. Г. Д. Тер-Григоряном [11]. В дальнейшем исследования в этой области были продолжены и расширены Э. Е. Даниеляном [4]. В данной работе приводятся результаты анализа клинического материала по лечению больных пузырчаткой, накопленного за последние 10 лет.

Под наблюдением находились больные истинной пузырчаткой (131), госпитализированные в кожном отделении НМЦ дерматологии и СПИ. Некоторые больные поступали в стационар повторно, поэтому число зарегистрированных случаев пузырчатки было 177, что составляло 2,5 % от числа госпитализированных больных. При этом по поводу очередного рецидива или обострения дважды поступало 6, трижды – 4, четыре раза – 3, пять раз – 2 больных.

Первично поступившие пациенты (131) распределялись по годам следующим образом: в 1991 г. – 16, 1992 г. – 11, 1993 г. – 13, 1994 г. – 15, 1995 г. – 19, 1996 г. – 10, 1997 г. – 13, 1998 г. – 12, 1999 г. – 14, 2000 г. – 8 больных; по диагнозу: вульгарная пузырчатка – 116, листовидная – 3, вегетирующая – 2, себо-

рейнная – 10 больных. Таким образом, основной формой заболевания была вульгарная пузырчатка, что соответствует данным других авторов [1, 6–8]. Среди больных преобладали женщины – 59,5 % (78), мужчины – 40,5 % (53).

Возраст больных – в пределах от 16 до 84 лет: до 20 лет было 2, 21–30 лет – 5, 31–40 лет – 31, 41–50 лет – 29, 51–60 лет – 24, 61–70 лет – 30, 71 и старше – 10 больных. Давность заболевания – от одного месяца до 15 лет.

Один из дискутируемых в литературе вопросов, касающихся лечения больных пузырчаткой кортико-стероидами, – это начальная суточная доза назначаемых препаратов. При распространенном поражении кожи и слизистых некоторые авторы рекомендуют начать лечение вульгарной пузырчатки с ударных доз в пределах 150–180 до 360 мг преднизолона, причем не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях [12, 13].

Мы в своей лечебной практике придерживались рекомендаций А. Л. Машкаллейсона [6], В. Н. Мордовцева и З. Б. Кешиловой [7], Б. А. Беренбейна [2] и др., назначая больным более умеренные начальные дозы глюкокортикостероидных гормонов – от 60–80 до 100–150 мг преднизолона в сутки. При этом учитывали клиническую форму пузырчатки, распространенность поражения, давность заболевания, очередность и тяжесть обострения и общее состояние больных. Анализ полученных данных позволяет присоединиться к мнению Б. А. Беренбейна [2] о том, что 120 мг преднизолона в сутки – это та адекватная максимальная доза препарата, которая часто позволяет получить положительный терапевтический эффект при активном течении генерализованного патологического процесса.

В нашей практике мы основывались на мнении большинства авторов о том, что результаты лечения больных при использовании глюкокортикостероидов зависят от сроков начала применения препаратов и их

доз: чем раньше начато лечение от момента заболевания, чем лучше подобраны дозы кортикостероидных гормонов, тем больше шансов получить длительную ремиссию, а в ряде случаев добиться клинического излечения больных [6, 7, 12].

У 115 из 131 больного нам удалось подобрать начальную адекватную ударную суточную дозу преднизолона. При этом половину дозы назначали перорально, остальную – парентерально. Это позволяло в течение 1–2 недель получить отчетливый терапевтический эффект: прекращение появления новых высыпаний, уменьшение размеров элементов более чем на треть в диаметре, полную эпителизацию эрозий, исчезновение субъективных ощущений больного (покалывание, жжение и др.), отрицательный или слабopоложительный результат параклинических диагностических тестов (симптом Никольского, симптом Asboe - Hansen, феномен “груши”).

У 10 больных в связи с медленным развитием терапевтического эффекта мы заменили часть суточной дозы преднизолона другими гормональными препаратами (дексаметазон, полкортолон, триамцинолон) в дозах, превышающих вышеуказанные на 5–10 мг (в пересчете на преднизолон). Такая тактика замены препаратов заметно активизировала динамику клинического течения в позитивную сторону. У 16 больных пришлось повысить исходную “ударную” дозу препарата на 30–35% и более, т. к. у них в течение недели в клинической картине не наблюдалось существенных положительных сдвигов. Таким образом, начальную “ударную” дозу гормонов, оказавшуюся неадекватной состоянию больного, мы увеличивали не постепенно, а скачкообразно в целях получения удовлетворительного терапевтического эффекта. Вместе с тем в одном случае нам не пришлось применять пульс-терапию (однократное внутривенное введение 1000 мг преднизолона), рекомендуемую некоторыми авторами [8, 12, 13]. Обычно больные получали максимальную суточную дозу кортикостероидов в течение 3–6 недель, после чего переходили на перманентное лечение с постепенным снижением суточной дозы вплоть до поддерживающей. При этом оттитровывание последней также представляло ответственную задачу.

Снижение суточной дозы преднизолона начинали с отмены ампулированного препарата, учитывая данные литературы о его менее выраженной терапевтической активности. Весь процесс снижения суточной дозы кортикостероидов, начиная с первоначальной до поддерживающей, мы делили на четыре этапа: а) в самом начале лечения суточную дозу преднизолона снижали в небольших пределах (на 2,5–5 мг), медленно – через каждые 3–4 дня на 10–15 мг; в) на 3-ем этапе снижение суточной дозы продолжали осторожно: когда суточная доза доходила до 20–30 мг, дальней-

шее снижение проводилось на 2,5–5 мг через большие промежутки времени (1–2 недели и более), установив поддерживающую дозу. На весь процесс снижения и оттитровывания поддерживающей дозы потребовалось от нескольких недель до нескольких месяцев; г) на 4-ом этапе мы попытались сократить уже установленную поддерживающую дозу ориентировочно на четверть таблетки преднизолона один раз в сутки в течение полугода.

Больные, годами находящиеся под наблюдением, получали поддерживающую терапию перманентно. При этом минимальная поддерживающая доза у 3 первичных больных составляла 1,25, у 9–2,5, у 59–5, у 60 – 10–20 мг. У двух больных спустя 5 и 8 лет от начала поддерживающей терапии на фоне полного благополучия препарат был полностью отменен и на протяжении 3–5 лет каких-либо проявлений пузырчатки у них не было выявлено. Очевидно, в этих случаях играл роль ряд факторов: правильная тактика врача в определении начальной дозы стероидов и ее снижения, умелая оттитровка поддерживающей дозы, степень распространенности патологического процесса, полноценное питание, благоприятный социальный фон, регулярное проведение лечебно-оздоровительных мероприятий по укреплению общего состояния больного.

В случаях, когда больные поступали к нам повторно в тяжелом состоянии с явлениями выраженной интоксикации, обусловленной рецидивом или обострением заболевания, нам приходилось назначать дезинтоксикационную терапию и цитостатики, в частности, метотрексат (по 20–30 мг в неделю), который обладает также иммуносупрессивными свойствами. Благодаря вышеуказанному, нам удавалось не только повысить терапевтический эффект кортикостероидов, но и снизить их дозу.

Метотрексат мы применяли также у части первично поступивших в стационар больных пузырчаткой (преимущественно вегетирующая и листовидная формы), создавая благоприятный фон для более успешного снижения ударных доз гормональных препаратов, что позволило уменьшить риск развития тяжелых осложнений. Известно, что цитостатики, в частности метотрексат, также приводят к определенным осложнениям [3, 6–8] (особенно при использовании их таблетированных форм), поэтому суточная доза и время назначения препарата нами строго контролировались: больные периодически обследовались клинически и лабораторно (общий анализ крови, функциональные пробы печени и др.). В условиях стационара или амбулаторно больным назначались также препараты и средства, повышающие биологическую активность организма, а также уменьшающие побочные действия и осложнения от кортикостероидов (витамины, анаболические гормоны, седативные средства, препараты калия и кальция и др.). В то же

время избегали иммуностимулирующих препаратов, способных вызвать обострение заболевания, о чем свидетельствуют данные литературы [5, 8, 10].

В комплексном лечении больных пузырчаткой определенное значение придавалось наружным средствам, способствующим уменьшению болевых ощущений, ускорению темпов эпителизации пораженных участков, предотвращающих присоединение вторичной пиогенной инфекции. В этих целях больным назначали ванны с перманганатом калия, обработку очагов кортикостероидными препаратами в виде аэрозолей, кремов и мазей, а также куриозином (раствор, гель), присыпкой из дерматола, белой глины и др. В течение нескольких дней мокнущие, разрыхленные очаги пузырчатки, обработанные этими порошками, быстро подсыхали, покрывались тонкими корочками, а зловонный запах, свойственный особенно вегетирующей форме заболевания, исчезал, что позволило перейти на мазевую терапию.

При наличии высыпаний на слизистой оболочке полости рта из различных местных средств мы предпочитали использовать куриозин (раствор, гель). Препарат наносили на пораженные участки дважды в день после полоскания рта дезинфицирующими растворами. Наблюдения показали, что эпителизация эрозий на коже, обработанных куриозином (на фоне общей кортикостероидной терапии) отмечалась на 6-7-е сутки, а на слизистой рта – через 1-2 недели.

В период нахождения больных под наблюдением в амбулаторных условиях в целях предотвращения рецидивов заболевания и осложнений, помимо перманентной терапии кортикостероидами, назначали пре-

параты калия и кальция, витамины, регулярно контролировали уровень сахара в крови и моче, определяли артериальное давление, протромбин, микробную флору в кале и др. Одновременно решались вопросы трудоустройства или определения группы инвалидности больных соответственно их физическому состоянию.

Двое из 9 больных с летальным исходом имели т.н. "злокачественную пузырчатку Кароси" с острым течением, быстрой генерализацией высыпаний на коже, вовлечением слизистых оболочек, выраженной интоксикацией; тяжелое общее состояние сопровождалось лихорадкой. Несмотря на своевременно начатую интенсивную терапию, их спасти не удалось, и спустя 3-5 месяцев от начала заболевания они скончались. Основная причина смерти остальных 7 больных – тяжелые осложнения от длительного применения кортикостероидных препаратов. Развитию обострений и осложнений, ухудшению состояния, способствовали такие факторы, как самовольное прекращение больными лечения, развитие "синдрома отмены", необоснованное снижение доз кортикостероидов, нарушения режима, стрессы, неблагоприятная социально-экономическая обстановка, беременность и др.

В заключение следует отметить, что наилучший терапевтический эффект при лечении истинной пузырчатки достигается при комбинации кортикостероидов с цитостатиками. Определенное значение имеют ранние сроки применения препаратов (от момента заболевания) и правильный подбор их доз. После выписки из стационара больные пузырчаткой должны перманентно получать поддерживающие дозы кортикостероидов.

Поступила 28.08.02

## Իսկական բշտախտի բուժման փարբերակված մեթոդները

Է.Ե. Դանիելյան, Կ.Ռ. Բաբայան, Ա.Գ. Գրիգորյան, Գ.Վ. Նաջարյան

Իսկական բշտախտով տառապող 131 հիվանդների բուժման արդյունքների ուսումնասիրությունը 10 տարվա ընթացքում ցույց տվեց, որ լավագույն թերապևտիկ էֆեկտ ստացվում է կորտիկոստերոիդների և ցիտոստատիկ դեղամիջոցների համակցված կիրառման դեպքում:

Առանձնակի նշանակություն ունի դեղերի ճիշտ դեղաչափերի ընտրությունը և նրանց վաղ կիրառումը Հիվանդանոցից դուրս գրվելուց հետո հիվանդները պետք է շարունակեն ստանալ կորտիկոստերոիդներ պահպանիչ դեղաչափերով:

## Differentiated methods of treatment of pemphigus

E. Y. Danielian, K. R. Babayan, H. G. Grigorian, G. V. Nadjarian

The study of treatment results of pemphigus in 131 patients during a 10-year follow up has revealed that the most effective method of treatment is the combination of steroids (mainly prednisolone) with immunosuppressors (methotrexate). The treatment consists of 3 basic steps: initially high doses, gradual lowering of the dose and maintaining therapy.

Treatment results have shown a clinical healing in 2, a steady remission in 35, amelioration with periodic ex-

acerbations in 85, and a lethal outcome in 9 patients. Two patients of the latter had fulminating, malignant form of pemphigus, and in the remaining 7 serious and hard complications of steroid therapy were the causes of death.

The success depended mainly on the early administration of steroids, the right choice of hormones and their maintenance doses.

## Литература

1. Бахшиян Э.Р. Высокомагнетизальные магнитные породы при лечении запущенных форм рака шейки матки. Автореф. канд. дисс. Ереван, 1999.
2. Беренбейн Б. А. В кн.: Кожные и венерические болезни. Под ред. Ю. К. Скрипкина, т. II, М., 1995, с. 247.
3. Беренбейн Б. А. В кн.: Дифференциальная диагностика кожных болезней (руководство для врачей. Под ред. Б. А. Беренбейна, А. А. Студницина). М., 1989, с. 172.
4. Даниелян Э. Е. Мат. 43 Отчетной науч. сессии ЕрМИ. Ереван, 1966, с. 71.
5. Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. В кн.: Клиническая дерматология. Ереван, 1989, с. 417.
6. Машкиллейсон А. Л. В кн.: Лечение кожных болезней. Под ред. А. Л. Машкиллейсона. М., 1990, с. 373.
7. Мордовцев В. Н., Кешилева З. Б. В кн.: Фармакотерапия в дерматовенерологии. Алма-Ата, 1994, с. 261.
8. Пузырчатка. В справочн.: Кожные и венерические болезни. Под ред. О.Л. Иванова. М., 1997, с. 231.
9. Скрипкин Ю. К., Машкиллейсон А. А., Шаранова Г.Я. В кн.: Кожные и венерические болезни. М., 1997, с. 207.
10. Торсуев Н. А., Шеклаков Н. Д., Романенко В. Н. Буллезные дерматозы. М., 1979.
11. Тер-Григорян Г. Д. Известия АН Арм. ССР, 1960, т. XIII, 6, с. 81.
12. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология, 1998.
13. Schaumburg-Lever J., 1986 (Цит. по В. Н. Мордовцеву).

## Эпидемиологическая эффективность различных кремов с антибактериальным действием

А.Дз.Амбарцумян, М.М.Тер-Степанян, А.А.Барсегян, А.Р. Меликян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедры эпидемиологии и хирургии № 3  
375025 г.Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** внутрибольничная инфекция, золотистый стафилококк, источник инфекции, постоянные и резидентные носители, молочнокислые бактерии, профилактика, санация, условно-патогенные микроорганизмы

Внутрибольничные инфекции остаются одной из острейших проблем современной медицины, приобретая все большую медицинскую и социальную значимость. В госпитальных условиях эпидемический процесс в основном формируется за счет условно-патогенных микроорганизмов, среди которых большое значение отводится стафилококкам [5]. В основе эпидемического процесса в стационарах лежит формирование госпитальных штаммов условно-патогенных микроорганизмов, которое протекает достаточно быстро [6]. Как показывают статистические данные, уровень заболеваемости гнойно-септическими инфекциями (ГСИ) в больницах достаточно высок [6].

Причин распространения внутрибольничных ГСИ множество и одна из них – широко распространенное здоровое носительство госпитальных штаммов золотистых стафилококков персоналом лечебных учреждений, которые и являются основным источником инфекции вышеуказанных заболеваний [2]. Полость носа является биотопом выбора указанных микроорганизмов и играет существенную роль в развитии стафилококкового госпитализма. Следовательно, санация носителей золотистого стафилококка среди медицинского персонала имеет первостепенное значение в профилактике внутрибольничных ГСИ, способствуя снижению уровня циркуляции госпитальных штаммов.

### Материал и методы

С целью выявления постоянных и резидентных носителей золотистого стафилококка в полости носа среди персонала одной из хирургических клиник Еревана нами обследовано 80 сотрудников. Исследование проводили в течение двух месяцев, мазки брали триж-

ды с интервалом в один месяц и высевали на селективную для стафилококков питательную среду (желточно-солевой агар). Визуально учитывали количество выделенных стафилококков: сливной и обильный рост – более 1000 микробных клеток с тампона, скудный рост – 200, а единичный – 50.

Для идентификации выделенных стафилококков нами были изучены следующие тесты патогенности: лецитовителлазная и плазмакоагулирующая активность.

Исследования *in vitro* по изучению чувствительности госпитальных штаммов золотистых стафилококков, кишечной палочки и грибов рода *Candida* по отношению к крему, содержащему продукты метаболизма молочнокислых бактерий, а также к контрольным препаратам, проводили методом двукратных серийных разведений. В качестве тест-микроорганизмов нами были использованы золотистый стафилококк, грибы рода *Candida* и кишечная палочка, выделенные у больных. Для сравнительной характеристики антибактериального действия крема «Наринэ-Ф» ставили также опыты с использованием крема с капрофером (исходное разведение – 1/256) и клотримазола. Препарат капрофер предложен академиком НАН РА проф. Э.С.Габриеляном и проф. К.В.Лалаяном [3].

При экспериментальных исследованиях *in vitro* готовили ряд пробирок с двукратными серийными разведениями препаратов от 1/2 до 1/64, и в каждую пробирку вносили 0,1 мл взвеси вышеуказанных тест-микроорганизмов (1млн. микробных тел). После 18–20 часов инкубации в термостате при 37°C производили посев из каждой пробирки на соответствующую питательную среду: желточно-солевой агар для стафилококков, кровяной агар – для грибов рода *Candida* и среду Эндо – для выявления кишечной палочки. После этого чашки с посевом переносили в термостат на 18–20 часов и на следующий день фиксировали полу-

ченные результаты.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Общеизвестна антибиотикорезистентность госпитальных штаммов различных условно-патогенных микроорганизмов, особенно стафилококков, что диктует необходимость разработки новых методов борьбы с ними [1]. С этой целью на кафедре эпидемиологии ЕрГМУ совместно с Институтом тонкой органической химии им. Л.А.Мнджояна НАН РА был разработан крем, включающий в себя очищенные от свернутых белков и бактериальных клеток продукты метаболизма молочнокислых бактерий (авторское свидетельство № Р20010083). Использован штамм *L. acidophilus* 317/402 "Наринз", выделенный Л.А.Ерзинкяном, а продукты метаболизма условно названы нами "Наринз-Ф".

В основе антибактериального действия крема лежит антагонистическое свойство молочнокислых бактерий. Разработаны способы получения крема как на гидрофильной, так и на липофильной основе и показана возможность получения кремов практически с любой концентрацией "Наринз-Ф".

70% крем с "Наринз-Ф" подавлял рост стафилококков и кишечной палочки в разведениях 1/2–1/16, а на рост грибов рода *Candida* подавляющего воздействия не оказывал, хотя при обработке рук медицинского персонала тем же кремом (эксперименты *in vivo*) было обнаружено подавляющее воздействие и на грибы рода *Candida*. Это говорит об опосредованном тормозящем воздействии продуктов метаболизма молочнокислых бактерий на грибы рода *Candida*, что, вероятно, может быть связано с концентрацией "Наринз-Ф" в креме и требует отдельного изучения.

Крем с капрофером подавлял рост стафилококков и кишечной палочки во всех разведениях, а на грибы рода *Candida* воздействия не оказывал, хотя в наших предыдущих исследованиях *in vitro* была выявлена противогрибковая активность нативного капрофера [4].

Клотримазол подавлял рост стафилококков и грибов рода *Candida* в разведениях 1/2–1/16, не оказывая воздействия на кишечную палочку.

Проанализировав полученные данные, можно отметить, что в опытах *in vitro* крем с "Наринз-Ф" обладает выраженной антибактериальной активностью по отношению к *S. aureus* и *E. coli*.

В результате исследований по изучению уровня носительства госпитальных штаммов стафилококков среди сотрудников хирургического отделения было выявлено, что все сотрудники данной клиники явля-

ются носителями стафилококков в полости носа в различных количественных соотношениях; обильный и скудный рост наблюдался у 81,3% обследованных, скудный и единичный – у 19,7%.

При учете тестов патогенности выделенных стафилококков были получены следующие результаты: у 21 (26,3%) из 80 сотрудников были выделены золотистые стафилококки, которые коагулировали плазму при всех трех исследованиях, в том числе 15 штаммов были положительными и по лецитовителлазной активности (18,8%). Это свидетельствует о том, что 26,3% сотрудников данной клиники являются постоянными или резидентными носителями золотистого стафилококка. Последние приняты нами за эпидемиологически значимую группу, поддерживающую "стафилококковый фонд" в больнице.

Среди штаммов, выделенных у 8 сотрудников, тест на плазмокоагулирующую активность был положительным при одном исследовании (10,0%), при остальных двух – у них выделялся либо эпидермальный, либо сапрофитный стафилококк, т.е. они составляли группу перемежающихся носителей золотистого стафилококка. У остальных 63,7% сотрудников при всех трех исследованиях золотистые стафилококки не выделялись.



Рис. Обильность роста стафилококков, выделенных из полости носа сотрудников хирургической клиники до (I) и после (II) санации кремом с "Наринз-Ф".

Исходя из литературных данных последних лет о том, что носители других видов госпитальных стафилококков также могут быть причиной госпитальных инфекций и имеют большое значение в общей картине носительства, в данном лечебном учреждении было решено подвергнуть санации кремом с "Наринэ-Ф" всех обследованных сотрудников.

Для санации носителей стафилококка крем с "Наринэ-Ф" применялся нами по следующей схеме – полость носа обрабатывали кремом в течение пяти дней по три раза в день, после чего на следующий день повторно брали мазок с целью определения эффективности. После проведения курса санации были получены следующие результаты: сливной и обильный рост стафилококков наблюдался у 12 из 80 санированных сотрудников, что составляет 15,0%, т.е. более чем в пять раз снизилось количество эпидемиологически значимых носителей по количественному признаку ( $p < 0,001$ ). Скудный и единичный рост стафилококков был зарегистрирован у 58 санированных (72,5%), что почти в четыре раза превышает предвари-

тельный результат ( $p < 0,001$ ). У 10 сотрудников (12,5%) после санации кремом с "Наринэ-Ф" рост на питательной среде не был обнаружен (рис. ).

После санации среди выделенных стафилококков тест на плазмокоагулирующую активность был положительным в 9 случаях (против 21 до санации), в том числе в двух случаях положительным был также тест на лецитовителлазную активность, т.е. число носителей золотистого стафилококка сократилось в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, вышеизложенное доказывает высокую эпидемиологическую эффективность крема с "Наринэ-Ф" в качестве санирующего средства, что диктует необходимость его внедрения в практику здравоохранения с целью ограничения эпидемиологической значимости носителей госпитальных штаммов стафилококков.

Поступила 20.06.02

## Հակարակների ի պազիտությանը տարբեր կրեմների համաճարակաբանական արդյունավետությունը

Ա.Զ. Համբարձումյան, Մ.Մ. Տեր-Ստեփանյան, Հ.Ա. Բարսեղյան,  
Ա.Ռ. Մելիքյան

Անցկացված հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ԵրԴԲՀ-ի համաճարակաբանության ամբիոնի կողմից առաջարկված "Նարինե-Ֆ"-ի հիման վրա պատրաստված կրեմն օժտված է բարձր արտահայտված հակարակների և հատկապես՝ հակաստաֆիլոկոկային ակտիվությամբ, ինչը ապացուցվել է *in vitro* պայմաններում անցկացված փորձերում:

Նշված կրեմն օգտագործվել է վիրաբուժական կլինիկայում ստաֆիլոկոկակիբների սամացիայի

նպատակով և նույնպես ցուցաբերել է բարձր արդյունավետություն:

Ամփոփելով ասվածը, կարելի է նշել "Նարինե-Ֆ"-ով պատրաստված կրեմի արտահայտված հակարակների պազիտությունը և երաշխավորել նրա լայնածավալ կիրառումը ներհիվանդանոցային թարախաբորոքային հիվանդությունների կանխարգելման նպատակով:

## Epidemiological effectiveness of different ointments with antibacterial activity

A.Dz. Hambardzumyan, M.M. Ter-Stepanyan, H.A. Barseghyan, A.R. Melikyan

According to our investigation results the "Narine-F" based ointment, submitted by the Department of epide-

miology of YSMU, has a high antibacterial, and particularly an antistaphylococcal activity, that has been

proved in experiments in vitro.

The mentioned ointment has been used for sanitation of the Staphylococcus carriers in a surgical clinic and displayed high effectiveness.

The high antibacterial activity of the "Narine-F" based

ointment guarantees its wide usage for prevention of intrahospital purulent-septic infections.

## Литература

1. Амбарцумян А. Дз., Арутюнян К.Э., Тер-Степанян М.М. Всесармская военно-врачебная I научно-практическая конференция, том II. Ереван, 2001, с. 89.
2. Амбарцумян А.Дз., Дехиунян К.М., Атопек С.Я., Ерзинкян Л.А. ЖМЭИ, 1983, 8, с. 36.
3. Амбарцумян А.Дз., Сукиасян С.М., Габриелян Э.С., Лалаян К.В. и др. Способ лечения вагинитов. Авторское свидетельство № 600. 15.09.99г.
4. Епремян Г.А. Мат. научно-практ. конф. педиаторов, посвященной 10-летию армяно-шведского сотрудничества. Ереван, 1999, с. 118.
5. Турчанинов Д.В., Стасенко В.Л., Николаев С.В., Иванов С.П. Научная конференция с международным участием, посвященная 80-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова. СПб., 2001, с. 94.
6. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. Сб. научных трудов. Л., 1989, с. 4.

## Տեղային պարերագմների պայմաններում որոշ վարակիչ հիվանդությունների հակահամաճարակային ապահովման միջոցառումները գործող բանակում

Գ.Ա. Աղայան

Տարբեր կլիմա-աշխարհագրական տարածքներում համաճարակային իրավիճակի փոփոխության կանխազուշակումը ռազմական համաճարակաբանության կարևորագույն խնդիրներից է: Անցած պատերազմների փորձը ցույց է տալիս, որ միայն նման մոտեցումն է ի գործ բացառելու դորքերում համաճարակային իրավիճակի կտրուկ և հանկարծակի փոփոխությունները, օժանդակելով հակահամաճարակային միջոցառումների կազմակերպմանն ու իրականացմանը:

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ գործնականում կարող են հանդիպել այնպիսի վարակիչ հիվանդություններ, որոնք անծանոթ են ռազմական բժշկներին և բնորոշ են միայն այդ տարածքին: Վերջին հանգամանքը կարող է խոչընդոտել դրանց ժամանակին ախտորոշմանն ու հակահամաճարակային և բուժական միջոցառումների կազմակերպմանը: Բացի այդ, համաճարակային իրավիճակը կարող է բարդանալ նաև այդ տարածքներում գտնվող զորամասերի անձնակազմի տվյալ վարակիչ հիվանդությունների նկատմամբ պատվաստված չլինելու պատճառով:

Մի շարք հեղինակներ նման դեպքերում խորհուրդ են տալիս վերդառությունը կատարել ըստ այն հիվանդությունների, որոնք ստավել տարածված են պատերազմող երկրին հարևան պետություններում:

Ելնելով վերը նշվածից, մենք նպատակահարմար համարեցինք վերլուծել մեր հանրապետության կլիմա-աշխարհագրական պայմաններին մոտիկ բնութագրող մեծագույն քաղաքային փորձը՝ կապված մի շարք վարակիչ հիվանդությունների, մասնավորապես մալարիայի, տուլարեմիայի, խոլերայի, ինչպես նաև որոշ աղիքային վարակների հետ:

Պատմական աղբյուրների ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ մալարիայի բռնկումների և համաճարակների պատմությունը կապված է պատերազմների հետ: Այն հակամարտող կողմերին պատճառել է զգալի մարդկային կորուստներ՝ նպատակավոր գործերի մարտունակության իջեցմանը:

Այսպես, 1877-1878թթ. ռուս-թուրքական պատերազմի ժամանակ, Բաղկանյան ռազմաճակատում 592085 հոգանոց անձնակազմ մեծագույն ռուսական բանակի 320062 զինվորներ հիվանդացել են մալարիայով [2]:

Առաջին համաշխարհային պատերազմի տարիներին Գերմանիայի բանակում արձանագրվել է մալարիայի 120000 դեպք: Իրավիճակը ստավել վատ է եղել Փոքր Ասիայում տեղակայված գերմանական զորամասերում, որտեղ մալարիայով հիվանդացել է անձնակազմի 65,1%-ը: Ըստ մի շարք աղբյուրների պատկերը նույնն է եղել մյուս պետությունների բանակների այն զորամասերում, որոնք մասնակցում էին Միջագետքում և Պաղեստինում ընթացող մարտերին՝ հիվանդացությունը կազմել է 369,29 անձնակազմի 1000 մարդուն [2]:

Ուշագրավ է, որ 1944թ. Հայրենական Մեծ պատերազմում Յասկ-Բիշինկյան գործողության ժամանակ II-III Ուկրաինական ռազմաճակատներում միայն մալարիայով հիվանդացել է 87602 մարդ [6]:

Չի բացառվում, որ Խորհրդային բանակում մալարիայի հիվանդացության նման բարձր մակարդակը պայմանավորված է եղել ինչպես հիվանդության ներթափանցմամբ համաճարակային տեսակետից անբարենպաստ շրջաններից (Միջին Ասիայի, Անդրկովկասի հանրապետություններ և Հյուսիսային Կովկասի երկրամասեր) կատարված համարման, այնպես էլ էնդեմիկ օջախներում գործերի տեղակայման հանգամանքով:

Ըստ գրականության տվյալների, Վիետնամական պատերազմի տարիներին՝ 1965-1973թթ., մալարիայի տեսակետից համաճարակային իրավիճակը անբարենպաստ է եղել ԱՄՆ-ի բանակի այստեղ կրկն զորամասերում: Այսպես, միայն 1966թ. 500000 ամերիկացիներից մալարիայով հիվանդացել է 20000 մարդ [9]:

Տուրքմենիայի վերաբերյալ տվյալները խիստ աղքատիկ են, չեն արտացոլում ամբողջական վիճակը և իրականպատկերը, որն էլ հնարավորություն չի տալիս կատարելու անհրաժեշտ եզրակացություններ: Մեր կարծիքով մնան երևույթը պայմանավորված է հետևյալ հանգամանքներով՝

1. Գոյություն ունի հակատուլարեմային քավականին արդյունավետ և իրեն արդարացրած պատվաստանյութ:

2. Վերջին տասնամյակների տեղային պատերազմներ վարող պետությունների մարտական գոր-

ծողությունների տարածքները տուլարեմիայի տեսակետից անբարենպաստ չեն եղել (Կորեա, Վիետնամ, Թաիլանդ և այլն):

3. Իրական կորուստները ցույց չտալու նպատակով պատերազմող կողմերի հիվանդացության տվյալները պատկերավորվել են: Վերջինս հատկապես վերաբերվում է Աֆղանական և Բալկանյան թերակղզու պատերազմներին:

Համաձայն Առողջապահության Համաշխարհային կազմակերպության տվյալների 1961-1994թթ. աշխարհում արձանագրվել է խոլերայի 3,1 մլն դեպք, Ասիայում՝ 45,6, Ամերիկայում՝ 28,8, Աֆրիկայում՝ 25,2, Ավստրալիայում և Օկեանիայում՝ 0,25, Եվրոպայում՝ 0,2 [1,3,4]: Ընդ որում, մահացությունը կազմել է Աֆրիկայում՝ 1,5-25, Ասիայում՝ 2-10, Ամերիկայում՝ 1,3-5,8, Եվրոպայում՝ 1,45-4%: Ռուսաստանում խոլերայի դեպքեր արձանագրվել են Աստրախանի, Նովոսիբիրսկի, Ռյազանի մարզերում, Կրասնոդարի երկրամասում, Կալմիկիայում և Թաթարիայում: Մեզ հարևան երկրներից Վրաստանում դիտվել է 8, Ադրբեջանում 24 դեպք:

Ներկայումս որոշ համաճարակաբաններ համարում են, որ խոլերան դեկավարվող վարակ է, և այն չպետք է դասվի հատուկ վտանգավոր վարակների շարքին: Մակայն ըստ մեզ, կոմկրետ մեր զինված ուժերի համար նման եզրակացությունը ժամանակավրեպ է, քանի որ գորքերի համար դեռևս մշակված չէ հակահամաճարակային պաշտպանության հայեցակարգը, կանոնակարգված չեն իրենց իրավասություններով և պարտականություններով հսկողության և ապահովման օրգանների գործառնությունը, քաղաքացիական առողջապահության և ռազմական

բժշկության համագործակցությունը:

Այժմ անդրադառնանք ադիբային վարակների հիմնախնդրին: Ռուսաստանում 1991-1996թթ արձանագրվել է տարեկան մոտ 1 մլն դեպք, որոնց մեծ մասը պայմանավորված է եղել շիզելաներով [5]: Ընդ որում, շիզ Ֆլեքսներից առաջացած դիզենտերիայից մահացությունը անցել է 6%-ի սահմանը: Չորքերում կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս [8], որ սննդի հետ կապված բուկոմները կազմել են ավելի քան 70%: Հեղինակները պնդում են, որ սրանց մեջ հիմնական հարուցիչը Ֆլեքսներ 2ա-ն է (45%), հիմնականում կապված ճաշարանների սանիտարա-հիգիենիկ վիճակի վատացման, սննդի պատրաստման կանոնների խախտման, թերմիկ մշակման չենթարկված սալաթների իրացման, ինչպես նաև սննդի օբյեկտների աշխատողների և ճաշարանի վերակարգի հիվանդների ժամանակին չհայտնաբերման հետ: Այսպիսի եզրակացությունը ճշտման և լրացուցիչ ուսումնասիրությունների կարիք ունի, քանի որ Ֆլեքսներ 2ա-ով պայմանավորված համաճարականերն ունեն հիմնականում ջրային ուղի:

Ըստ մի շարք հեղինակների [7] 1996թ. չեչենական կամպանիայի ժամանակ Ռ-Ղ Չեչնիայում գտնվող զորքերում վարակիչ հիվանդությունների մեջ գերակայել են ադիբային վարակները (95%): Ընդ որում 53,2%-ը կազմել են վիրուսային հեպատիտները՝ էականորեն գերազանցելով շիզելաները (26,7%) և էնտերոկոլիտները (20,1%): Տարբեր օկրուզների զինծառայողների մոտ վիրուսային հեպատիտների էթիոլոգիական կառուցվածքը ներկայացված է աղյուսակում:

Տարբեր օկրուզների զինծառայողների շրջանում վիրուսային հեպատիտների էթիոլոգիական կառուցվածքը (%)

Նոզոլոգիական ձևը և հիմնական մարկերը	Չորախումբ Չեչնիայում	Հյուսիս-արևմտյան զինվորական տարածաշրջան	Հարավային զինվորական տարածաշրջան
Մոնովարակ			
Հեպատիտ A (հակա HAV IgM)	86,1	64,9	63,9
Հեպատիտ B ( հակա HBc IgM)	4,3	14,9	8,2
Հեպատիտ C (հակա HCV)	0,5	2,0	1,6
Հեպատիտ E (հակա HEV)	0	0,9	0
Խառը վարակ	1,0	13,7	16,5
Չտարբերակված հեպատիտ	8,1	3,6	9,8

Բնակության մասին վայրի հետ կորելյացիոն կապ չի հաստատվել: Հեղինակները նշում են, որ հիվանդացածների ավելի քան 80,8% վարակվել է գորմասների մշտական տեղակայման վայրերում: Մարտական գործողությունների բնույթի հետ որոշակի կապ հայտնաբերվել է 19,2% դեպքերում: Ներկայացված տվյալները առաջին հայացքից ցույց են տալիս, որ մարտական գործողությունների բնույթի և հեպատիտների հիվանդացության միջև կապ չկա: Մակայն այստեղ պետք է հաշվի առնել այն կարևոր հանգամանքը, որ պատերազմը Չեչնիայում Ռուսաստանի կողմից կրում է ոչ հարձակողական և ոչ էլ պաշտպանողական բնույթ: Անձնակազմը գտնվում է ամրացված կայագրերում: Մշտական մարտական գործողությունները դադարել են: Դրանք ծավալվում են միայն անհրաժեշտության դեպքում, հակառակորդ

կողմին հակահարված տալու կամ էլ հատուկ առաջադրանքներ կատարելու համար: Դրանց տևողությունը կարճ է: Այսինքն, այդ որոշողությունները ժամանակային տեսակետից փաստացի դուրս չեն եկել հեպատիտների գաղտնի շրջանի սահմաններից:

Վերը նշվածը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ տեղային պատերազմների ժամանակ կլինա-աշխարհագրական պայմաններում, ինչպես մահ վարակիչ հիվանդությունների տեսակետից էնդեմիկ համարվող տարածքներում գործերի տեղակայման և մարտական գործողությունների անցկացման դեպքում ռազմաբժշկական ծառայության կարևորագույն խնդիրներից է պետք համարել համաճարակային իրավիճակի փոփոխության կանխագուշակումը:

Поступила 22.02.02

## Գրականություն

1. *Դեղձույան Կ.Մ., Համբարձումյան Ա.Չ.* Համաճարակաբանություն: Երևան, 1999:
2. *Մկրտչյան Մ.Է. և համահեղ.* Որոշ հարցեր մարդկային կորուստների վերաբերյալ մի շարք պատերազմների և բնական աղետների ժամանակ: Երևան, 2000թ:
3. *Ագաֆոնով Վ.И.* Воен. мед. журн., 1983, 8, с. 45.
4. *Белашев Б.П.* Воен. мед. журн., 1995, 7, с. 31.
5. *Лобзин Ю.В., Винакмен Ю.А., Финогеев Ю.П., Захаренко С.М.* Воен. мед. журн., 1998, 8, с. 54.
6. *Комаров Ф.И., Лобастов О.С.* Воен. мед. журн., 1990, 5, с. 3.
7. *Огарков П.И., Малышев В.В., Цуциев С.А., Михайлов Н.В.* 1996: Воен. мед. журн., 1996, 8, с. 48.
8. *Перепелкин В.С., Хохлов Д.Т.* Воен. мед. журн., 8, с. 32.
9. *Смирнов Е.И., Лебединский В.А., Гарин Н.С.* Войны и эпидемии. М., 1988.

## Здоровье молодежи и профессиональная подготовка семейной медсестры

А.М.Купшян

*Медицинский колледж "Эребуни", кафедра организации сестринского дела НИЗ*

*375087 Ереван, ул. Титоградяна, 14*

"Здоровье-21" – последний вариант европейской политики ВОЗ по достижению здоровья для всех [1], который поддерживается всеми государствами Европейского региона (Арменией в том числе), взявшими на себя обязательства "предпринять конкретные действия для выполнения поставленных задач". Этот документ можно считать "декларацией прав человека Европейского региона на здоровье". В новой политике акцент поставлен на обеспечение демократического, социально ответственного и социально устойчивого здравоохранения. На его основе был разработан другой документ [2], в котором особое место отводится роли медсестер и акушерок: "Для того чтобы медицинские сестры, работающие в Европе, могли внести свой вклад в выполнение поставленных в политике "Здоровье-21" задач, им необходимо расширить спектр своих функций и обязанностей и в большей степени работать вне рамок стационаров, т.е. на уровне первичных звеньев здравоохранения. Политика "Здоровье-21" будет играть важную роль в реализации запланированных преобразований. Она также свидетельствует о крупном новом этапе в развитии функций медицинских сестер, а именно функций семейной медицинской сестры. Медсестринское обслуживание на уровне семьи – это новая концепция предоставления медицинских услуг, в соответствии с которой медсестры должны выполнять не только клинические задачи, но и задачи в области укрепления здоровья и профилактики болезней".

Среди задач, поставленных перед медсестрами, задача IV ("Здоровье молодежи") определена следующим образом: "К 2002г. молодежь в регионе должна быть более здоровой и лучше подготовлена к тому, чтобы выполнить свои обязанности в обществе".

На протяжении многих лет здоровью молодых не уделялось достаточного внимания – их считали сравнительно мало подверженными заболеваниями и менее

уязвимыми [3]. Однако в действительности они испытывают на себе неблагоприятное влияние социальных условий, которые в настоящее время в Армении резко изменились. Молодым приходится сталкиваться с такими факторами риска, как болезни, передаваемые половым путем, СПИД, потребление табака, алкоголя и наркотиков, несчастные случаи, травмы и насилие. В то же время они испытывают огромные нагрузки в связи с конкуренцией за возможность получить образование или добиться хорошего экономического положения.

Кроме того, молодежь Армении страдает в результате распада семей, социальных катаклизмов, воздействия неблагоприятной окружающей среды и отсутствия целенаправленной политики, здорового образа жизни. Все эти факторы не могут не влиять на состояние здоровья.

Особое внимание привлекает рост заболеваемости среди подростков, ибо очень трудно компенсировать ущерб, нанесенный организму в подростковом периоде, тем более когда речь идет о хронизации патологического процесса (табл.1).

Таблицы 1 и 2 дают представление не только о росте некоторых "социальных" и "основных" болезней, но и об охвате подростков 15–17 лет здравоохранительной службой в 1995–2000 гг.

Не менее трудно компенсировать ущерб, нанесенный вредными привычками. Несмотря на отсутствие статистического материала, свидетельствующего о потреблении алкоголя, психотропных веществ и табакокурении, заболеваемость среди подростков во многом можно связать с этими факторами. Речь идет о болезнях органов дыхания, активном туберкулезе, болезнях периферической нервной системы, психических расстройствах.

Подростки составляют основу будущего поколения, к 2020г. они достигнут расцвета творческой жиз-

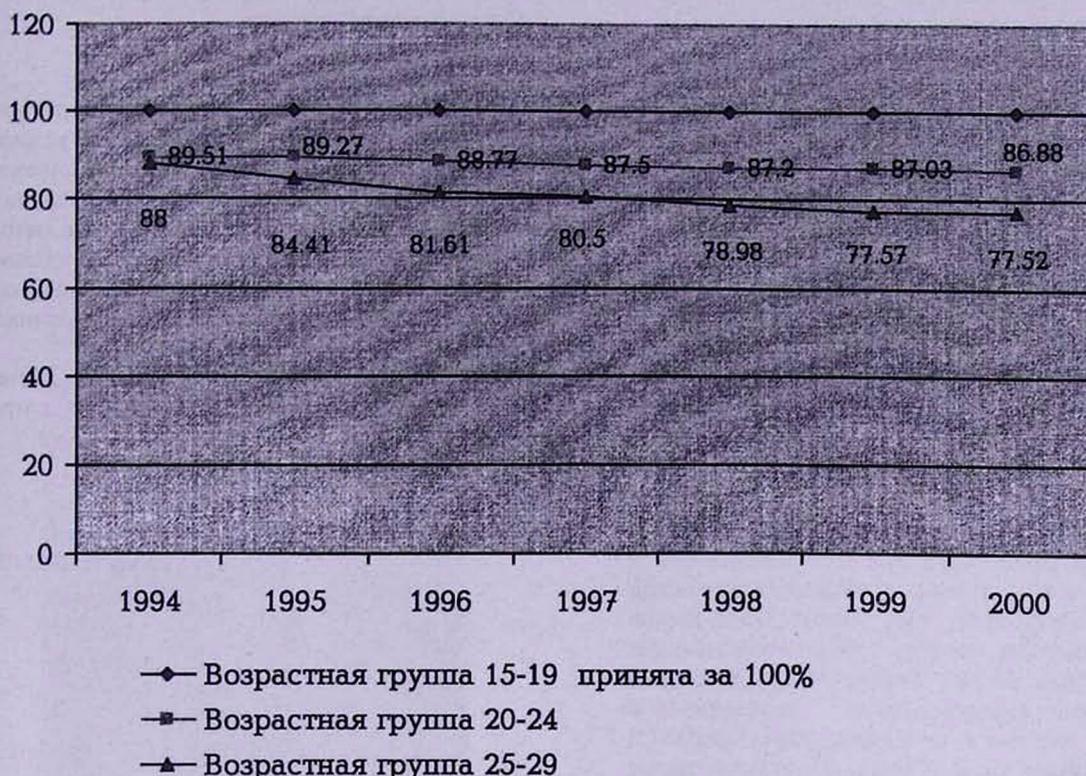
## Некоторые социальные заболевания среди подростков

Патологические состояния (взято под наблюдение с впервые установленным диагнозом на 100 тыс. подростков)	Годы					
	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Психические расстройства	80.0	85.2	128.9	164.7	128.3	132.0
Активный туберкулез	18.2	19.9	18.3	22.6	15.4	21.1
Сифилис	7.9	6.4	8.8	4.2	3.2	3.2
Гонорея	51.5	11.2	18.3	5.0	5.7	13.0
Состояло на учете на конец каждого года на 100 тыс. подростков						
Психические расстройства	470.5	488.3	479.9	485.9	425.1	490.6
Активный туберкулез	26.9	25.5	29.4	32.6	40.1	31.7

Примечание. В исследовании использованы статистические материалы Мед. информ. стат. центра МЗ РА. Данные о числе подростков, состоящих на учете с диагнозом сифилис и гонорея отсутствуют.

## Диспансеризация подростков 15–17 лет по основным заболеваниям

Патологические состояния (состоявшие на диспансерном учете на конец каждого года на 100 тыс. подростков)	Годы					
	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Психические расстройства	1278.3	1189.3	1353.7	1261.9	1184.1	1233.0
Болезни периферической нервной системы	263.7	264.5	304.0	322.0	342.5	348.3
Болезни печени, желчного пузыря, поджелудочной железы	236.8	234.2	205.3	212.4	211.8	235.7
Нефриты, нефротические состояния, нефрозы	128.3	139.4	140.9	159.7	162.2	166.1
Бронхиальная астма	60.2	71.7	70.8	77.8	86.6	84.3
Туберкулез органов дыхания	48.3	53.4	62.9	76.1	74.8	83.4
Сахарный диабет	39.6	28.7	32.6	37.6	46.4	52.7
Язва желудка и ДПК	113.3	119.5	104.3	110.4	100.8	103.7
Хронические ревматические болезни сердца	524.3	506.6	507.7	490.0	444.0	391.3
Гастрит, дуоденит и функциональные расстройства желудка	479.2	469.2	445.7	412.3	391.3	396.1
Экземы и дерматиты	148.1	133.8	126.5	141.3	160.6	208.2
Расстройство менструации (на 100 тыс. подростков соответствующего пола)	552.4	441.6	363.8	221.6	235.4	259.2



ни. Возраст 15–29 – “период взросления”. Здоровье молодежи можно определить как основу благополучия нации.

Настораживают и демографические показатели “периода взросления”. Динамика возрастных групп представлена на рисунке.

Таким образом, ежегодно увеличивается в процентном отношении естественная убыль в каждой возрастной группе в основном за счет мужского населения.

Современная молодежь – не слабое поколение, но общество может сделать его таким. Молодые люди начинают уставать от жизни, а это ведет к физическим и душевным недугам.

Здоровье молодежи для Армении – серьезная проблема, в решение которой свой вклад должны внести семейные медсестры. “Семейные медсестры, работающие с подростками и детьми школьного возраста, призваны играть особо важную роль, помогая молодежи получить точную и обоснованную информацию, позволяющую им принимать правильные решения, касающиеся их здоровья. Они должны заниматься вопросами укрепления здоровья и санитарного просвещения.

Семейные медсестры в партнерстве с учителями и семьями, работая вместе с молодежью в школах, училищах, вузах и на производстве, должны оценивать

потребности молодежи как особой группы населения и составить план действий по охране и укреплению здоровья в школах [2].

Подготовка такой медсестры должна стать предметом серьезного обсуждения. Предлагая основные позиции нашего учебного плана, мы приглашаем всех заинтересованных лиц к обсуждению.

На наш взгляд, в учебный план целесообразно включить следующие разделы:

1. Молодежь и влияние средств массовой информации, в т.ч. рекламы продуктов потребления и питания, сигарет, алкоголя и др.

2. Здоровое питание:

- значение белков, жиров, углеводов;
- значение микроэлементов;
- значение пищевых добавок;
- обменные нарушения вследствие неправильного питания.

3. Диеты:

- принципы составления диет;
- увлечения рекламируемыми диетами, возможный их вред;
- полноценные диеты;
- увлечения рекламируемыми диетами, возможный их вред;
- полноценные диеты;
- традиции питания народа

## 4. Спорт и физкультура:

- сходство и различие понятий;
- польза или вред тех или иных занятий в зависимости от состояния здоровья и уровня жизни. Перегрузки и их последствия;
- лечебная физкультура, ее направления в зависимости от отклонений организма:
- врожденные пороки сердца;
- астма и астмоидные состояния;
- дистрофические нарушения, обусловленные неполноценным или неправильным питанием;

## 5. Вредная форма поведения:

- гиподинамия вследствие заболеваний;
- замкнутый образ жизни;
- "болезни изобилия" (малоподвижность, избыточное питание, экзотическое питание и др.).

## 6. Молодежь и семья (будущий отец, будущая мать).

## 7. Сексуальное воспитание.

## 8. Болезни, передающиеся половым путем.

## 9. Составление плана вмешательств.

Настоящий учебный план может послужить основой для разработки учебных программ по каждому ведущему блоку. План рассчитан на последипломное образование в виде циклов усовершенствования, в ходе которых должны быть использованы все методы оптимизации и интенсификации учебного процесса – деловые игры, мозговые атаки, компьютерные обучающие и контрольные программы, ситуационные задачи и т.д.

Каждый блок следует завершить разработкой плана вмешательств и оценкой эффективности с точки зрения охраны и укрепления здоровья молодежи.

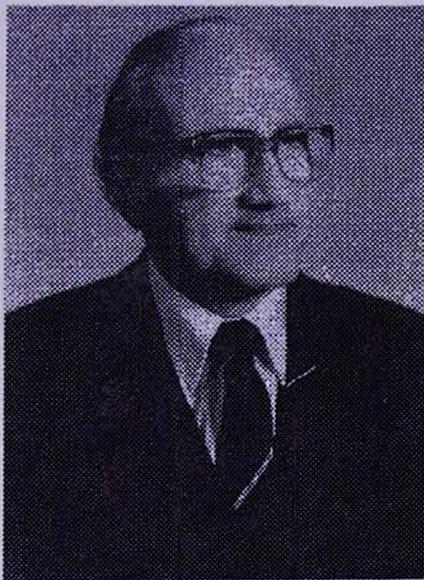
*Поступила 30.05.02*

## Литература

1. Здоровье-21: основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. Копенгаген, Евробюро ВОЗ, 1999 (Европейская серия по достижению здоровья для всех).
2. Вклад медицинских сестер и акушерок в реализацию политики "Здоровье-21". EUR/00/5019309/14 01.03.2000г.
3. Здравоохранение в Республике Армения – 2000. Официальный статистический сборник МЗ РА, Ереван, 2001.

## Рафаел Паруйрович Стамболцян

(к 80-летию со дня рождения)



Исполнилось 80 лет со дня рождения основоположника кардиологической школы в Армении, академика НАН РА, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии, доктора медицинских наук профессора Рафаела Паруйровича Стамболцяна.

Р. П. Стамболцян родился 22 июля 1922 г. в Ереване. В 1940 г. он поступил на лечебно-профилактический факультет Ереванского государственного медицинского института, однако с началом Великой Отечественной войны Р. П. Стамболцян прерывает учебу и уходит добровольцем на фронт, участвует в ожесточенных боях в Туаше и под Новороссийском и в 1943 г. вследствие серьезной болезни демобилизуется. После окончания института в 1946 г. он поступает клиническим ординатором на кафедру госпитальной терапии ЕрМИ, где под руководством заведующего кафедрой профессора Р. Н. Гянджеяна формируется как врач-терапевт широкого профиля.

В 1948 г. Р. П. Стамболцян был направлен в Москву для прохождения переподготовки в больнице им. Боткина, где специализировался в области электрокардиографии. После возвращения в Армению он активно включается в работу по организации курсов для обучения ЭКГ и за короткий срок готовит более ста специалистов в этой области, благодаря чему заклады-

ваются прочные основы для развития кардиологии как науки в Армении. В годы создания Института кардиологии им. Л. А. Оганяна Р. П. Стамболцян организует там на общественных началах соответствующие службы и подготавливает специалистов-кардиологов. В эти же годы Р. П. Стамболцян занимается активной научной работой. Его первые научные труды посвящены проблемам профилактики и лечения бруцеллеза – патологии, широко распространенной в республике. В дальнейшем Р. П. Стамболцян занимается изучением проблемы язвенной болезни желудка, разрабатывает новый метод лечения этой патологии с помощью медикаментозного сна с учетом индивидуальных особенностей ЦНС больного. Путем экспериментальных и клинических исследований в этом направлении Р. П. Стамболцян разработал и внедрил оригинальный метод лечения язвенной болезни электросном с применением аппарата, созданного в сотрудничестве с ведущими учеными-физиками республики.

В 1952 г. Р. П. Стамболцян успешно защитил диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук на тему: «Дифференциальный метод лечения язвенной болезни сном». В том же году он становится ассистентом, а в 1957 г. – доцентом кафедры госпитальной терапии ЕрМИ.

Дальнейшая научная деятельность Р. П. Стамболцяна была полностью посвящена вопросам кардиологии. Разработанный им метод биполярной кардиографии нашел широкое применение на практике при лечении болезней, связанных с сердечной недостаточностью. Результаты его научных и клинических исследований в этот период легли в основу его докторской диссертации, которую он с успехом защитил в 1962 г.

В 1963 г. Р. П. Стамболцян приступил к организации кафедры пропедевтики внутренних болезней для педиатрического, санитарного и стоматологического факультетов ЕрМИ на базе Городской больницы №4. Там же под руководством проф. Р. П. Стамболцяна впервые в Армении было организовано специализированное отделение интенсивного наблюдения больных с острым инфарктом миокарда.

В 1965 г. Р. П. Стамболцян предлагает разработанный им совершенно новый интегральный метод количественного анализа электрокардиограммы, который значительно повышает чувствительность и информативность ЭКГ и раскрывает новые возможности в изу-

чении сердечных патологий. Этот метод позволяет проводить диагностику ишемической болезни сердца в самой начальной стадии, тогда как традиционные методы анализа ЭКГ не дают этой возможности. Кроме того, метод позволяет количественно отображать патологические сдвиги ЭКГ, благодаря чему становится возможным проследить течение болезни в динамике.

В 1967г. проф. Р.П. Стамболцян было присуждено звание заслуженного деятеля науки, а в 1971г. он был избран членом- корреспондентом АН Арм ССР.

Весьма широк диапазон научно-организационной и преподавательской деятельности Р.П. Стамболцяна в эти годы – от должности ректора Ереванского государственного медицинского института до основателя первого в Армении кардиологического клинического отделения в Республиканской клинической больнице. С 1975 по 1987г. он заведует кафедрой терапии для субординаторов, позднее переименованной в кафедру внутренних болезней N2.

С 1987г. по сей день Р.П.Стамболцян является руководителем авторской группы по разработке интегрального метода количественного анализа ЭКГ,

претворяя в жизнь свою программу создания новых диагностических электронных приборов с использованием компьютерной техники.

В 1994г. проф. Р.П.Стамболцян был избран действительным членом НАН РА. Академик Р.П. Стамболцян внес огромный вклад в развитие современной медицины в Армении. Под его руководством сформировался ряд направлений научной и практической кардиологии в Армении.

С 1990 по 1995г. академик Р.П.Стамболцян являлся главным редактором журнала «Экспериментальная и клиническая медицина АН РА».

Его перу принадлежат 3 монографии, 4 учебника и 168 научных публикаций. Под его руководством было защищено 23 кандидатских и 2 докторских диссертаций. Академик Р.П.Стамболцян является автором 7 изобретений.

Правительство высоко оценило заслуги академика Р.П.Стамболцяна перед родиной и его вклад в отечественную науку, наградив его орденами Знак Почета, Великой Отечественной войны II степени и многочисленными медалями.

*Широкая общественность республики, ученые, преподавательский состав и студенчество Ереванского государственного медицинского университета, а также редколлегия журнала "Медицинская наука Армении" НАН РА сердечно поздравляют дорогого Рафаэла Паруйровича с юбилеем, желают ему здоровья и дальнейших творческих успехов.*

## Содержание

### Теоретическая медицина

<i>Галоян А.А., Чашлян С.Г., Даниелян К.Э., Саакян Л.А., Карамян В.Т.</i>	
Пептидная карта гипоталамуса человека .....	3
<i>Варданян А. Р., Симонян Р. М., Геворкян Д. М., Симонян М. А.</i>	
Сдвиги эндогенных уровней металлопротеинов – регуляторов метаболизма активных форм кислорода в крови больных при инсулинзависимом диабете .....	7
<i>Мелконян М.М., Айвазян Л.М.</i>	
Корректирующее воздействие дельта-соницирующего пептида на фосфолипидный состав мембран эритроцитов и митохондрий печени в условиях акустического стресса ...	10
<i>Сисакян С. А., Семерджян А. Б.</i>	
Стресс-реакция микроциркуляторной системы сердца и интракардиальных нервных структур молодых и старых крыс .....	15
<i>Андреасян Н.А.</i>	
Правомерность использования активности аденозиндезаминазы и ее изоформы – аденозиндезаминазы-2 в диагностике туберкулезного плеврита .....	21
<i>Баласанян М.Г.</i>	
Ингибирование NO-синтазы в устранении тревожности, вызванной локальной ишемией мозга .....	25
<i>Багдасарян Н.А., Бороян Р.Г., Симонян М.А.</i>	
Регулирующий эффект витамина Е при повышенной физической нагрузке крыс .....	31
<i>Закарян А.В., Карагезян К.Г., Карабахян Л.В., Овсепян Л.М., Степанян Г.М.</i>	
Изменение гликофингиполипидов в костномозговых предшественниках лимфоцитов, тимоцитах и зрелых лимфоцитах у крыс-опухоленосителей .....	34

### Клиническая медицина

<i>Галстян А.М., Саргсян Р.Г.</i>	
Пути снижения частоты рецидивирования сарком мягких тканей .....	39
<i>Камалян Л.А., Гаспарян М.Г., Хангельдян А.Г., Тер-Погосян Р., Мнджоян Е.О., Бахшиян Э.Р., Хачатрян Л.Г.</i>	
О роли вирусов папилломы человека типов 16 и 18 и иммунных нарушений при раке шейки матки .....	45
<i>Худавердян С.К.</i>	
Роль некоторых факторов риска в развитии ранней нефропатии при гипертонической болезни .....	49
<i>Пирузян Г.М.</i>	
Значимость центральных типов реакции гемодинамики на ТДМ-нагрузку в прогнозировании и предотвращении послеоперационных кардиогенных осложнений у больных с калькулезным холециститом .....	53
<i>Гамбаров С.С., Азоян Т.С.</i>	
Применение иммуномодуляторов при лечении хронических бронхитов .....	58
<i>Даян А.В.</i>	
Состояние регуляторных механизмов ритма сердца абитуриентов в период вступительных экзаменов .....	61

<i>Даллакян Н.О., Мартиросян М.М., Тумасян А.Г., Асатрян А.А., Григорян А.Р.</i>	
Некоторые особенности течения и диагностики краниоабдоминальных травм у детей .....	68
<i>Малаян А.С., Галстян Л.А., Вартанян А.С., Амбарцумян А.В.</i>	
Сквозная кератопластика при вторичных дистрофиях роговой оболочки .....	74
<i>Бабаян Э., Кафян В., Мадоян В., Сарьян Л., Оганян Р., Айрапетян А., Мкртчян С.</i>	
Качество воздуха внутри зданий общественных и детских учреждений в Армении зимой .....	77
<i>Григорян Г. Е.</i>	
Эпидемиологическая ситуация по малярии в четырех районах Армении .....	84
<i>Аноян Л.Дж.</i>	
Зачение межполушарной асимметрии мозга при профессиональном отборе спортсменов .....	89
<i>Хачатрян А.А.</i>	
К вопросу об интеграции сил и средств гражданского здравоохранения и военной медицины при чрезвычайных ситуациях .....	94
<i>Даниелян Э. Е., Бабаян К. Р., Григорян А. Г., Наджарян Г. В.</i>	
Дифференцированные методы лечения истинной пузырчатки .....	96
<i>Амбарцумян А.Дз., Тер-Степанян М.М., Барсегян А.А., Меликян А.Р.</i>	
Эпидемиологическая эффективность различных кремов с антибактериальным действием .....	100

### Научно-организационная деятельность

<i>Агаян Г.А.</i>	
Противоэпидемические мероприятия в действующей армии при некоторых инфекционных заболеваниях в условиях локальных войн .....	104
<i>Кушкян А.М.</i>	
Здоровье молодежи и профессиональная подготовка семейной медсестры .....	107

### Юбилей

<i>Рафаел Паруйрович Стамболцян</i> (к 80-летию со дня рождения) .....	111
---	-----

## Contents

### Theoretical Medicine

- Galoyan A.A., Chailyan S.G., Danielyan K.E., Sahakyan L.A., Karamyany V.T.*  
Human hypothalamus peptide map.....3
- Vardanyan H. R., Simonyan R. M., Gevorkyan D. M., Simonyan M. A.*  
The shifts in the endogenous levels of metalloproteins regulating reactive oxygen species in the blood of patients with insulin-dependent diabetes .....7
- Melkonyan M.M., Ayyazyan L.M.*  
Correction of the phospholipids content of erythrocytes and liver mitochondrial membranes by the delta-sleep inducing peptide at acoustic stress conditions.....10
- Sisakian S. H., Semerjyan A. B.*  
Stress reaction of heart microcirculatory system and intracardial nervous structures of young and aged rats .....15
- N. A. Andreassyan*  
Relevance of adenosine deaminase and its isoenzyme adenosine deaminase-2 activities in pleural tuberculosis diagnostics .....21
- Balasyan M.G.*  
Elimination of local ischemia-induced anxiety by NO-synthase inhibition .....25
- Bagdassaryan N.A., Boroyan R.G., Simonyan M.A.*  
The regulating effect of vitamin E in rats physical load .....31
- Zakaryan A.V., Karagezyan K.G., Karabashyan L.V., Hovsepyan L.M., Stepanyan G.M.*  
Alterations in glycosphingolipid composition in bone marrow lymphocyte progenitors, thymocytes and mature lymphocytes in cancer-bearing rats .....34

### Clinical Medicine

- Galstyan H.M., Sargsyan R. G.*  
The ways of decreasing the frequency of soft tissues sarcomas recurrence .....39
- Kamalyan L.A., Gasparyan M.H., Khangeldyan A.G., Ter-Pogossyan Z.R., Mnjoyan E.O., Bakhshinyan E.R., Khachatryan L.G.*  
On the role of papillomaviruses type 16 and 18 and immune disturbances in cervical cancer patients .....45
- Khudaverdyan S.K.*  
Influence of some risk factors on the early development of hypertensive nephropathy .....49
- Piruzyan G.M.*  
The significance of types of central hemodynamic reactions to treadmill-test in prediction and prevention of postoperative cardiogenic complications in patients with calculous cholecystitis .....53
- Gambarov S.S., Azoyan T.S.*  
Immunostimulators application in treatment of chronic bronchitis .....58
- Dayan A.V.*  
State of regulatory mechanisms of the heart rhythm of university entrants in the period of entrance exams .....61
- Dallakyan N. H., Martirossyan M. M., Tunasyan A.G., Asatryan A. A., Grigoryan A. R.*

- Some peculiarities of craniocervical trauma course and diagnosis in children .....68
- Malayan A.S., Galstyan L.A., Vardanyan A.S., Hambartsumyan A.V.*  
Penetrating keratoplasty in secondary corneal dystrophy.....74
- Babayan E., Kafyan V., Madoyan V., Saryan L., Ohanyan R., Hayrapetyan A., Mkrtchyan S.*  
Indoor air quality of residential buildings and child welfare institutions in winter in Armenia .....77
- Grigoryan G. Ye.*  
Epidemiological situation of malaria in four regions of Armenia.....84
- Anoyan L. J.*  
The significance of interhemispheric asymmetry for professional selection of sportsmen .....89
- Khachatryan A.A.*  
On the question of integration of civil and military health care forces and means in extremal conditions .....94
- Danielian E.Y., Babayan K.R., Grigorian H.G., Nadjarian G.V.*  
Differentiated methods of treatment of pemphigus.....96
- Hambardzumyan A.Dz., Ter-Stepanyan M.M., Barseghyan H.A., Melikyan A.R.*  
Epidemiological effectiveness of different ointments with antibacterial activity .....100

### Scientific-Organization Activities

- Aghayan G.A.*  
On some antiepidemic measures against some infectious diseases in conditions of local wars .....104
- Koushkyan A.M.*  
The health of the young population and professional training of the family nurse .....107

### Anniversaries

- Raphael P. Stamboltsyan*  
(to the 80th birthday anniversary) .....111