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. ԼՐԱԳԻՐ. 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.

Заместители главного редактора

Зильфян А.В.
Адамян К.Г.

Ответственный секретарь

Баласанян М.Г.

Редакционная коллегия

Аствацатрян В.А.
Габриелян Э.С.
Галоян А.А.
Стамболцян Р.П.

Редакционный совет

Абрамян Р.А.
Авдалбекян С.Х.
Агаджанов М.И.
Азнаурян А.В.
Алексанян Ю.Т.
Брехер А. (США)
Вартазарян Н.Д.
Галстян А.М.
Гангули А. (Индия)
Дини Л. (Италия)
Зинкович И.И. (Украина)
Мелик-Пашаян М.А.
Мирзоян Р.С. (Россия)
Мкртчян Л.М.
Оганесян Н.М.
Оганесян С.С.
Оганов Р.Г. (Россия)
Прохоров А.В. (Беларусь)
Саруханян О.В.
Середенин С.Б. (Россия)
Сисакян С.А.
Ханамирян Р.М.
Худавердян Д.Н.
Шекоян В.А.

Editor-in-Chief

Hakopian V.P.

Assistant Editors

Zilfian A.V.
Adamian K.G.

Secretary-in-Chief

Balasanyan M.G.

Editorial Board

Astvatsatrian V.A.
Gabrielian E.S.
Galoyan A.A.
Stamboltsian R.P.

Editorial Advisory Council

Abrahamian R.A.
Agajanov M.I.
Alexanian Yu.T.
Avdalbekyan S.Kh.
Aznauryan A.V.
Brekher A. (USA)
Dini L. (Italy)
Galstyan H.M.
Ganguli A. (India)
Hovanissian N.M.
Hovanissian S.S.
Khanamirian R.M.
Khudaverdyan D.N.
Melik-Pashayan M.A.
Mirzoyan R.S. (Russia)
Mkrtchian L.M.
Oganov R.G. (Russia)
Prokhorov A.V. (Belarus)
Sarukhanian H.V.
Seredinin S.B.(Russia)
Shekoyan V.A.
Sisşakian S.H.
Vardazaryan N.D.
Zinkovich I.I. (Ukraine)

© Издательство ЕрГМУ им. М. Гераци
2005 г.

Обзорные статьи

УДК 616-006.08

Некоторые социально-экономические аспекты противораковых мероприятий

А.М. Галстян, А.З. Алексанян

НЦО им. В.А.Фанарджяна МЗ РА

375052, Ереван, ул.Фанарджяна,76

Ключевые слова: злокачественные новообразования, противораковая борьба, амбулаторно-поликлиническая помощь, ранняя диагностика, онкологические больные

В настоящее время, когда разрушилась старая «советская» система организации и управления здравоохранения, в частности онкологии, и отечественная медицина проходит период поисков путей оптимизации, большое значение приобретает определение приоритетов научно-практического развития данной области. Особенно остро стоят задачи концентрации сил и средств рационального использования материально-технической базы и научно-практического потенциала отрасли с учетом сложившихся социальных и экономических реалий общества.

В Армении, как и в большинстве стран, статистические данные об онкологических заболеваниях свидетельствуют, что злокачественные новообразования стали одной из главных проблем медицины, обусловливая высокие показатели заболеваемости, запущенности, инвалидности и смертности населения. Неуклонное возрастание за последние десятилетия этих показателей приобретает характер растущей эпидемии [32], ввиду чего данная проблема имеет не только медицинскую, но приобретает социальную и экономическую общегосударственную значимость.

Согласно данным ВОЗ [15,40,43], в начале третьего тысячелетия во всем мире ежегодно диагностировалось около 10 млн. новых случаев заболевания раком и регистрировалось 6 млн. случаев смерти от рака, а в 2020г. заболеваемость составит 20 млн. случаев, смертность – 12 млн. В Армении, как и в Российской Федерации, за последние 10 лет ежегодный прирост заболеваемости злокачественными опухолями составляет в среднем 2–3% , а смертность от рака занимает II-III место после сердечно-сосудистых заболеваний, несчастных случаев и травм [30,40]. Россия ежегодно из-за преждевременной смертности от рака несет экономические потери в размере примерно 50 трлн. рублей [26], а в США ущерб от злокачественных новообразований в связи с преждевременной смертью составляет 18,5 млрд. долларов [42]. Согласно данным ряда советских исследователей [1,16] исключение смертности от злокачественных новообразований в СССР способствовало бы увеличению числа лиц, доживших до 60 лет, на 11–20% (соответственно у женщин и мужчин). Среднее снижение продолжительности жизни в США от злокачественных новообразований составляет 12 лет [4].

Вместе с ростом заболеваемости в Армении констатируются и высокие показатели запущенности – у 55-60% больных по некоторым локализациям опухоли выявляются в III-IV стадиях заболевания . Весьма низок процент опухолей, диагностированных в начальных стадиях среди впервые выявленных больных [2]. Столь неутешительное состояние обусловлено отсутствием профилактической направленности медицины (и онкологии в частности), низкой онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети и населения, а также рядом других причин.

Можно утверждать, что на современном этапе развития медицинской науки ожидание окончательной победы над злокачественными опухолями "необходимо отвергнуть как миф" [7,39]. Об этом свидетельствуют как "очевидная недостаточность знаний во всех разделах естествознания " [19], так и особенности онкологических заболеваний, выражающиеся в широком разнообразии их клинических проявлений и сложностями взаимоотношений в системе опухоль-организм [29]. У живущих сегодня (и в обозримом будущем) нет другой альтернативы, как научиться с меньшими потерями сосуществовать со злокачественными заболеваниями.

Как же мы можем сегодня противостоять раку? Каковы реальные пути противораковой борьбы?

Идея успешной противораковой борьбы исходит из признания факта, что в большинстве случаев развитие рака можно предупредить, а при развитии злокачественного роста ранняя диагностика может обеспечить стойкое излечение [19] – 5 - летняя выживаемость при лечении опухолей в I стадии достигает 95-98%. В экономически развитых странах приоритетом противораковой борьбы признаются исследования по поиску причин и факторов риска возникновения опухо-

левых заболеваний, далее ставится возможность улучшения ранней диагностики и лишь на последнем месте – усовершенствование противоопухолевого лечения [11].

Финансовые расходы на претворение и стоимость перечисленных компонентов противораковых мероприятий в полном объеме весьма высоки и недоступны даже многим странам с высоким уровнем доходов населения. Как справедливо отмечает Н.П.Напалков [19], растущая частота и распространенность злокачественных новообразований и увеличивающаяся стоимость медицинских услуг ограничивает экономические и социальные возможности общества предоставлять медицинское обслуживание населению в необходимом объеме. Наблюдающееся резкое снижение доли работающего населения (высокая безработица, демографические изменения в сторону накопления лиц пенсионного возраста и др.) приводит к тому, что все относительно меньшее количество работающих людей вынуждено обеспечить (косвенно - оплачивать) все возрастающий объем медицинских услуг больным, нуждающимся в продолжительном и дорогостоящем лечении.

О безуспешности и бесплодности надежд на глобальное решение проблемы рака свидетельствует опыт одной из наиболее богатых стран: в 1971г. президент США Никсон провозгласил так называемую войну против рака. Через четверть века , после затрат миллиардов долларов на противораковую борьбу, пришлось констатировать, что война против рака не выиграна [38,39].

Профилактическую направленность онкологии принято считать приоритетной в противораковой борьбе. По мнению Golditz G. [37], широкое и последовательное проведение мер по первичной профилактике способно в течение одного-двух десятилетий сократить смертность населения от рака примерно на одну треть. Примерно на столько же возможно сокращение смертности при выполнении мер по вторичной профилактике злокачественных новообразований.

Лечение онкологических больных – одно из наиболее трудоемких и дорогостоящих в медицине, поскольку требует как широкого использования расширенных хирургических вмешательств с адекватным анестезиологическим и послеоперационным пособием, весьма дорогостоящих противоопухолевых химиопрепаратов, лучевой терапии с соответствующей инструментально-технической базой, так и комбинированных и комплексных методов терапии с одновременным и/или последовательным их использованием. Даже в развитых странах государство зачастую не в состоянии обеспечить адекватное лечебное и реабилитационное пособие онкологическим больным, и часть необходимых затрат перекладывается на семью больного, общественные, гуманитарные и другие неправительственные организации и фонды.

В отечественной литературе работ, посвященных анализу экономической эффективности различных аспектов противораковой борьбы, нам не встретилось. В связи с изложенным нами проведена попытка выработки и обоснования приоритетных направлений противораковых мероприятий на основе анализа экономической эффективности его основных компонентов с учетом социально-экономического состояния общества (государства) и финансирования здравоохранения в нашей стране.

Общеизвестно, что здоровье – это не только благо, оно является одним из экономических ресурсов страны, а здравоохранение, являясь непроизводительной сферой народного хозяйства, не создает, а лишь влияет на национальный доход, т. е. медицина, обладая заметным влиянием на развитие производительных сил общества, может приводить к сокращению или увеличению национального дохода [6,20,21,24,31]. Экономическая эффективность в общем рассчитывается отношением достигнутого экономического эффекта к затратам [13]. Согласно данным советской экономической школы [21,22,25], здравоохранение является весьма доходной отраслью народного хозяйства – каждый рубль, вложенный в медицину, приносит прибыль 2,2-3,2 руб.

Проблема экономики здравоохранения рассматривается в двух аспектах: 1. вклад здравоохранения в систему общего воспроизводства; 2. экономическая эффективность расходования выделяемых средств внутри самой системы здравоохранения [8,22,27]. Экономический ущерб национальному доходу определяется как затратами на лечение (особенно при длительно текущих хронических заболеваниях, в том числе онкологических), так и с учетом затрат на оплату временной и постоянной нетрудоспособности (инвалидности). Учитываются при этом и затраты на подготовку специалистов, возместивших инвалидов, а также преждевременно умерших в трудоспособном возрасте, экономические потери от непроизведенного труда в период болезни и инвалидности и др.

Трудности определения экономической эффективности онкологии объясняются многообразием развития и течения злокачественных новообразований, отсутствием стандартов лечения, равно как и отсутствием прямых "стоимостных" измерений социально-эпидемиологических и лечебно-профилактических мероприятий. Имеет значение и факт, что отдача от медицинских мероприятий не совпадает со временем вложения средств в данную отрасль здравоохранения. В расчеты совокупных затрат на противораковые мероприятия входят:

- Оценка затрат на программы оздоровления окружающей среды и производства от канцерогенных агентов – первичная профилактика.

- Активное раннее выявление предопухолевых состояний.
- профосмотры, скрининг – вторичная профилактика.
- Диагностика опухолевых заболеваний (амбулаторная, стационарная).
- Лечение больных.
- Диспансерное наблюдение и реабилитация.

При оценке экономических аспектов профилактики рака, куда входят затраты на программы оздоровления окружающей среды от канцерогенных агентов, скрининг, массовые профилактические мероприятия и диспансерное наблюдение хронических и предопухолевых заболеваний и др., нельзя не согласиться с Н.П.Напалковым [19], что их полное и всестороннее проведение не под силу даже высокоразвитым странам. Вместе с тем требования жизни таковы, что первостепенной задачей служб здравоохранения является и будет оставаться обеспечение лечения уже заболевших злокачественными новообразованиями, что будет требовать расширения лечебных составляющих служб здравоохранения [19,43]. Возрастающая стоимость новейших медицинских технологий будет поглощать львиную долю расходов, предусматриваемых национальными бюджетами здравоохранения, особенно в развивающихся странах с весьма скудными вложениями в медицину и социальную сферу, и поэтому планирование в Армении в общегосударственных масштабах мер по профилактике рака в настоящее время представляется нереальным и неосуществимым.

Относительно экономических аспектов лечения онкологических больных выше было сказано, что лечение онкологических больных – одно из наиболее дорогостоящих и трудоемких в медицине. Например, согласно данным Ю.С.Мардынского и Г.В.Муравской [15], если стоимость лечения онкологического больного принять за единицу, стоимость хирургического лечения составляет 0,87, лучевой терапии – 0,51, химиотерапевтического – 2,27, а трансплантации костного мозга – 12.

Экономическая выигрышность лечебных мероприятий в здравоохранении, как было сказано, составляет 2,2-3,2 раза. В онкологии экономическая оправданность мероприятий по лечению больного составляет 1,54–1,82 (данные для рака шейки матки и рака легкого), т.е. 1 рубль, вложенный во все, что сделало бывших больных здоровыми, приносит в среднем 1,68 руб. прибыли. Интересны данные М.И.Лосевой с соавт. [14] по экономическим аспектам лечебных мероприятий при лимфогранулематозе: экономический эффект сохранения жизни больных в I год наблюдения в 8,2 раза превышает общие народно-хозяйственные затраты. Экономическая эффективность лечебных мероприятий у больных лимфогранулематозом за первые 2 года наблюдения превышает общие затраты в 4,8 раз, а за 3 года диспансерного наблюдения – в 3,5 раз. Данные подтверждают высокую социальную и экономическую эффективность проведенных лечебных мероприятий даже при весьма длительно текущих онкологических заболеваниях.

Приведенные цифры свидетельствуют об экономической доходности лечения онкологических больных вообще, т. е. всех больных в I–IV стадиях заболевания. Однако в общей структуре онкологических больных весьма высок процент запущенности – около 50% злокачественных новообразований диагностируется в III–IV стадиях заболевания, при лечении которых сочетанно используется весь арсенал дорогостоящих лечебных методов и средств. Естественно, что в начальных стадиях рака, когда лечение требует использования одного-двух методов, затраты на лечебные мероприятия не столь высоки. Исследованиями ряда авторов показано, что при лечении ранних опухолей затраты сокращаются примерно на 30% и более [8,17,23,28].

Важность ранней диагностики очевидна не только с экономических позиций. Общеизвестно, что эффективность и исход лечения рака зависят от стадии заболевания: чем раньше диагностирована опухоль, тем лучше результаты ее терапии и выше шансы больного на возвращение к прежнему образу жизнедеятельности: средняя 5-летняя выживаемость больных с I стадией опухоли достигает 95%, II – 50-70%, III – 15-45% и IV стадией заболевания – 0-8%.

Сказанное обосновывает необходимость выделения в Армении главного направления противораковой борьбы – ранней диагностики опухолевых и предопухолевых заболеваний, что обусловлено как эффективностью и полезностью затрат (с народнохозяйственных экономических позиций), так и с общечеловеческих гуманных подходов.

По сравнению с требуемыми затратами на лечебные мероприятия при раке стоимость диагностических процедур несопоставима. По данным Biernacik J. с соавт. [33], стоимость обследования женщин составляет всего 1,9% бюджета медицинского обслуживания. Об экономической эффективности профилактических осмотров и низкой стоимости выявления при этом опухолевых и предопухолевых заболеваний свидетельствуют исследования О.Т.Дятченко с соавт. [9], С.Ю.Кожевникова с соавт. [12], В.М.Рутгайзера с соавт. [24] и других [34,35,36, 41], а перспективу авторы видят в поисках новых диагностических тестов и организационных форм. При профилактических осмотрах и скрининговых мероприятиях одновременно со злокачественными новообразованиями и предопухолевыми патологиями выявляется и ряд хронических неонкологических заболеваний, подлежащих диспансерному наблюдению и лечению (тем самым в широком масштабе осуществляется их вторичная профилактика, что имеет весьма важное значение как в общемедицинском, так и экономическом аспекте).

С учетом сказанного представляется необходимым неотложное проведение в РА реорганизационных мероприятий в системе амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, направленных на ее всестороннее усиление с целью обеспечения раннего выявления опухолевых и предопухолевых патологий. Необходимо отметить, что у нас в Республике определенный опыт проведения массовых профилактических осмотров и скрининговых программ имеется [3,18].

Системе первичного звена онкологической помощи в последние десятилетия незаслуженно уделяется мало внимания – ведь судьба онкологического больного практически решается на уровне амбулаторно-поликлинической службы. Здесь больные проходят первичный "диагностический фильтр". Функционирующие в поликлинической сети онкологические кабинеты с врачом-совместителем (не онкологом) на 0,5 ставки не в состоянии обеспечить соответствующую консультативно-диагностическую помощь всем нуждающимся. Отсутствие соответствующих специалистов, а также рутинной диагностической службы (УЗИ, эндоскопия) в районных поликлиниках делают недоступным получение населением квалифицированной консультативной помощи, особенно в отдаленных от столицы районах, ввиду чего высок процент запущенности, а также диагностических ошибок со стороны врачей общей лечебной сети.

В создавшейся реалии образовавшегося "организационного и диагностического вакуума" между первичным амбулаторно-поликлиническим звеном и головным профильным учреждением – Национальным центром онкологии лишь весьма незначительная часть больных своевременно получает адекватное специализированное радикальное лечение – часть подвергается ошибочному и/или неадекватному лечению в непрофильных лечебных учреждениях, другая – у всякого рода целителей и знахарей, а определенная часть больных не получает никакой медицинской помощи, и функция районного онколога сводится лишь к регистрации и патронажу больного в терминальной стадии заболевания.

Таким образом, в противораковой борьбе в Республике первостепенная роль должна отводиться совершенствованию организации технологий амбулаторного этапа медицинской помощи с целью ранней диагностики злокачественных новообразований и выявления предопухолевых состояний. Принципы противораковой борьбы, основанные на законодательной базе, нормативах и табелях оснащенности службы, регламентированные старыми (советскими) организационно-методическими установками, не оправдывают себя ни с медицинской, ни с экономической позиций. Расчеты потребности населения в онкологической помощи должны проводиться с учетом социально-медицинской значимости проблемы – не замечать или обходить ее ошибочно, поскольку это в последующем более усугубит ситуацию ввиду неуклонного, как было отмечено, возрастания показателей заболеваемости и смертности.

Рекомендации по оптимизации первичного амбулаторно-поликлинического звена онкологической помощи населению Республики нами были высказаны ранее (Медицинская наука Армении, 2004г., N2, с. 83-87). Здесь считаем необходимым повторить, что главным в настоящее время представляется пропаганда и осуществление мероприятий по раннему выявлению опухолевых и предопухолевых заболеваний на уровне амбулаторной медицинской помощи с учетом " первого контакта " пациентов .

При надлежащем кадровом и инструментально-диагностическом обеспечении амбулаторного звена возможно эффективное осуществление *поэтапной* противораковой борьбы: реализация профилактических осмотров и скрининговых программ *в группах организованного населения*; в последующем – *неорганизованных групп*; в конечном итоге, учитывая компактность населения Республики, вполне реальны в сравнительно короткие сроки (3-5 лет) организация и проведение широких профилактических осмотров и *всеобщей диспансеризации населения*.

Резюмируя изложенное, можно утверждать, что в настоящее время в Армении раннее выявление опухолевых и предопухолевых заболеваний среди задач противораковой борьбы является приоритетным и вполне реализуемым, что обосновывается как общегуманным подходом к проблеме здоровья человека , так и с экономических позиций.

В осуществлении предлагаемых мероприятий значительным подспорьем может быть объединение усилий и привлечение различных общественных и гуманитарных организаций, в том числе международных, государственных учреждений, частных предпринимателей, для чего необходим пересмотр законов о налогообложении медицинских учреждений и спонсорстве.

Поступила 15.10.05

Հակաքաղցկեղային միջոցառումների որոշ սոցիալ-տնտեսական տեսակետներ

Հ.Մ.Գալստյան, Ա.Զ. Ալեքսանյան

Կատարվել է փորձ հիմնավորել Հայաստանի Հան- րապետությունում հակաքաղցկեղային միջոցառում-

ների առաջնահերթ ուղղությունները՝ հանրության տնտեսական վիճակի և առողջապահության ֆինանսավորման վերլուծության հիման վրա:

Բժշկական օգնության ամբուլատոր օղակի տեխնոլոգիաների կատարելագործումը, որի նպատակն է ուռուցքային և նախաուռուցքային հիվանդությունների վաղ հայտնաբերումը, հանդիսանում է առաջնահերթ հակաքաղցկեղային պայքարում, ինչը հիմնավորված է ինչպես տնտեսական, այնպես էլ հումանիտար տեսակետներից:

Some socioeconomic aspects of anticancer measures

H.M. Galstyan, A.Z.Alexanyan

An attempt is made to develop and substantiate primary directions of anticancer measures in the Republic of Armenia based on the analysis of economic efficiency of its basic components in view of socioeconomic state of the society and financing of public health services. The improvement of technologies of the out-patient stage of medical aid with the purpose of early revealing of oncological diseases is prior in the anticancer fight.

Литература

1. *Аксель Е.М., Двойрин В.В.* Методика оценки социально-экономического ущерба, наносимого смертностью от злокачественных новообразований. Метод. рекомендации Всесоюзного ОНЦ АМН СССР. М., 1984, с. 35.
2. *Алексанян А.З., Галстян А.М.* Современное состояние и перспективы лечения злокачественных опухолей. Вестник хирургии Армении, 2002, N2, с. 67.
3. *Амбарцумян А.М., Арзуманян Г.А., Мкртчян А.Л.* Роль цитологического исследования в формировании групп повышенного онкологического риска при эндоскопии. Вопр. онкологии,1991, т.37, 1, с.37.
4. *Веренцов М.М.* О методах оценки эффективности здравоохранения (обзор литературы зарубежных стран). Здравоохр. РФ. 1985, 17, с. 38.
5. *Галстян А.М., Алексанян А.З.* Совершенствование организации амбулаторной помощи–основное направление противораковой борьбы. Медицинская наука Армении, 204, N2, с.83.
6. *Головтеев В.В., Корчагин В.П., Шиленко Ю.В.* Методологические проблемы экономики здравоохранения. Обзорная информация. М., изд. ВНИИМИ, 1976, с. 107.
7. *Доденков А.Н.* Рассасывающиеся препараты лучевого и комбинированного действия. Автореф. дисс. ... докт.мед.наук. Обнинск, 1978.
8. *Демин В.Н., Резников С.Г., Кузнецов А.Н. и др.* Экономические аспекты онкологических заболеваний. Л., 1985.
9. *Дятченко О.Т., Кожевников С.Ю., Стефаненко Ю.Ф. и др.* Совершенствование диспансеризации жителей сельской местности за счет улучшения методов выявления предопухолевых и опухолевых заболеваний. Онкологический компонент диспансеризасии населения. Сб. научных трудов НИИ онкологии МЗ СССР. Л., 1985.
10. *Дятченко О.Т., Шабанова Н.Я.* Экономические критерии оценки эффективности противораковой борьбы. Вопр. онкологии, 1988, т. XXXIV,12, с. 1411.
11. *Иванов О.А., Старинский В.В.* Основные направления противораковой борьбы на современном этапе. Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, I, с. 222.
12. *Кожевников С.Ю. Дятченко О.Т., Анташкова Н.Н., Москалик К.Г.* Экономическая оценка профилактических осмотров и лечения злокачественных новообразований основных локализаций. Злокачественные новообразования в СССР. Сб.н.тр. НИИ онкологии МЗ СССР. Л., 1983, с. 115.
13. *Кулагина Э.Н.* Экономическая эффективность охраны здоровья. Горький, 1984.
14. *Лосева М.И., Паначева Л.А., Шарапуто В.М.* Социально-экономические аспекты лечебных мероприятий при лимфогранулематозе. Вопр. онкологии, 1989, т.XXXV, 11, с. 1361.
15. *Мардынский Э.С., Муравская Г.С.* Основные направления развития современной лучевой терапии. Матер. III сьезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, 55.
16. *Мерабишвили В.М.* Методологические подходы к оценке контингентов онкологических больных, находящихся под диспансерным наблюдением. Онкологический компонент диспансеризации населения. Сб.н.тр. НИИ онкологии МЗ СССР. Л., 1985, с. 95.
17. *Мерабишвили В.М., Эбелинг К., Дятченко О.Т. и др.* Изучение экономической эффективности отдельных этапов противораковых мероприятий (по материалам онкологических учреждений СССР и ГДР). Противораковая борьба в странах- членах СЭВ. Сб.н.тр. НИИ онкологии МЗ СССР, Л., 1986.
18. *Мкртчян Л.Н., Амбарцумян А.М.* Республиканская программа активного выявления опухолевых заболеваний пищеварительного тракта. Вопр. онкологии,1987, т.33, N17, с.87.

19. *Напалков Н.П.* Демографический процесс и злокачественные новообразования. Матер. III сьезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, ч.I, с.15.
20. Непроизводственная сфера СССР (под.ред. В.М. Соловьева). М., 1981.
21. *Попов Г.А.* Экономика и планирование здравоохранения. М., 1976.
22. *Попов Г.А., Попов А.Г.* К оценке социального и экономического ущерба в связи с заболеваемостью. Сов. здравоохранение, 1981, N3, с.11.
23. *Рахимбаев А.Х.* Экономические аспекты лечения рака шейки матки. Вопр. онкологии, 1988, т.XXXIV, N8,с.974.
24. *Рутгайзер В.М., Шубин Б.М., Александров Л.А., Хаджиев М.А.* Экономические аспекты рационального использования ресурсов медицинского обслуживания населения на примере онкологических заболеваний. Организация и управление. Белорусский НИИ НТИ и ТЭИ госплана БССР. Минск, 1983.
25. *Струмилин С.Г.* О народно-хозяйственной эффективности здравоохранения. Экономические науки, 1976, N5, с.28.
26. *Харченко В.П., Каприн А.Д.* Своевременная диагностика некоторых онкоурологических заболеваний у мужчин как аспект национальной безопасности. Матер. III сьезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, ч. I, с. 260.
27. *Хачатуров Т.С.* Эффективность капиталовложений в непроизводительную сферу. Вопр. экономики, 1979, N1, с.29.
28. *Шабанова Н.Я., Кожевников Н.Ю., Дятченко О.Т. и др.* Социально-экономические проблемы противораковой борьбы. Онкологический компонент диспансеризации населения. Сб.н.тр. НИИ онкологии МЗ СССР. Л.,1985.
29. *Шариф И.И., Грицман Э.Я., Старинский В.В., Ковалов Б.Н.* Медоды оценки эффективности лечения больных со злокачественными новообразованиями. Вопр. онкологии, 1987, т.XXXIII, N8, с. 70.
30. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2001г. Заболеваемость и смертность. М., МНИОИ, 2003, с. 238.
31. *Якобсон Л.И.* К методике оценки экономических потерь от заболеваемости. Сб.н.тр. ВНИИ социальной гигиены и организации здравоохранения. М., 1976.
32. *Alberti G.* Noncommunicable diseases: tomorrow's pandemics, Bull. WHO, 2001, vol.79, 10, p.907.
33. *Biernacik Y., Kubik Y., Rumianek Y. et al.* Badania skriningowe Kobiet zatrudnionych w zakladach przemyslowych na Woli w celu wizesnego wykrywania chorob narnego : sutka. Doniesienie wstepne, Zdr. publ., 1980, vol. 91, p. 649.
34. *Carfinkel L.* Selection, follow-up and analysis in the American Cancer Society prospective studies, Nat. Cancer Inst. Monogr., 1985. v.67, p. 49.
35. *Chamberlain Y.* Secondary prevention: screening for breast cancer, Eff. Health Care, 1985, vol.2, p. 179.
36. *Chester T.E.* Prevention and health care costs, World Hospitals, 1986, vol. 22.p.20.
37. *Colditz G.* Harvard Report on Cancer Prevention. Vol.1, Causes of Human Cancer, Cancer Causes and Control, 1996, suppl. 1, p.3.
38. *Eddy D.* Industry Cancer Control programs could save thousands of lives, billions of dollars, Cancer News, 1982, vol. 36, p.7.
39. *Mohring P.* Mit Krebs Lebel: Maligne Erkrankunger aus therapeutisher und personlicher Perspektive. Berlin Springer- Verlag, 1988, S.116.
40. *Parkin D.M., Bray F.Y., Devesa S.S.* Cancer burden in the year 2000. The global picture, Eur. J. Cancer, 2001,vol. 37, Suppl. p. 4.
41. *Jannett Bryan/* Economic appraisal, Brit. Med.J., 1984, vol. 288, p.1781.
42. Schottenfeld D. The epidemiology of cancer, Cancer (Philad.), 1981, vol. 47, p.1095.
43. WHO National Cancer Control Programs: Policies and Managerial Guidelines. 12 ed., Geneva, 2002.

Теоретическая медицина
УДК 616.133, 33-004+616, 831-115:615.838

Особенности формирования прооксидантного потенциала крови при остром ишемическом инсульте

С.М.Апресян*, Р.М.Симонян**, Г.М.Симонян**,
М.А.Симонян**, Э.С.Секоян*

*Кафедра спортивной медицины и реабилитации ЕрГМУ им.М.Гераци**
*Институт биохимии им.Г.Х. Бунятяна НАН РА***

375025, Ереван, ул.Корюна,2
375014, Ереван, ул.П.Севака, 5/1

Ключевые слова: ишемический инсульт, прооксиданты, мембраны эритроцитов, цитохром b-588 III, супрол

При ишемии мозга интенсификация свободнорадикального окисления (*СРО*) сопровождается повышенной генерацией активных форм кислорода (*АФК*) – супероксид анион (O_2^-), нитроксильного и гидроксильного радикалов, а также перекиси водорода и аниона гипохлорида [2], приводя к активации процессов ПОЛ [4], запуску Са-глутаматного каскада [3], избыточному образованию $NO^{\cdot}$, формированию пероксинитрит-аниона, ингибирующего Cu,Zn-СОД, с развитием метаболических нарушений, характеризуемых как состояние оксидативного стресса [18,24]. При острой церебральной ишемии и инсульте в церебральномозговой жидкости и крови больных отмечается повышение уровня *АФК* [17,20], возрастает O_2^-- продуцирующая активность полиморфноядерных лейкоцитов и тромбоцитов с повреждением сосудистого эндотелия [16]. В указанных условиях введение препаратов с супероксиддисмутазной (СОД) и каталазной активностью оказывет протекторное действие, подчеркивая ключевую повреждающую роль, в первую очередь, O_2^- и H_2O_2 в формировании оксидативного стресса [19,25]. Ингибирование *СРО* и липидной пероксидации рассматривается в качестве одного из приоритетных путей нейропротекции при оксидативном стрессе мозга различного генеза [21–23].

Известно, что в мембранах клеток крови, включая эритроцитарные, локализованы *NADPH*-зависимые оксидоредуктазы, для которых различные типы цитохрома *b* являются субстратами для продуцирования O_2^-. К числу последних относятся сравнительно недавно открытые металлопротеины крови, обладающие прооксидантной активностью. Это выделенный из мембран эритроцитов человека очищенный цитохром *b*-558 III [5,6] с молекулярной массой (125 *кДа*), близкой к молекулярной массе цитохрома *b*-558 (127 *кДа*), выделенного из мембран полиморфноядерных лейкоцитов крови человека, и супероксидпродуцирующий NADPH-содержащий липопротеин сыворотки крови – супрол [7], содержание и прооксидантная активность которых при сосудистых заболеваниях головного мозга в настоящее время не изучены.

Цель настоящего исследования состоит в изучении в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) количественных и качественных изменений металлопротеинов крови прооксидантной активности (ключевая изоформа цитохрома b-558 мембран эритроцитов (МЭ) цит.b-558 III и супероксид-продуцирующий липопротеин сыворотки крови – супрол).

Материал и методы

Изучение металлопротеинов крови прооксидантного действия проведено у больных с верифицированным диагнозом ИИ, госпитализированных в ангионеврологическом центре II медобъединения г.Еревана. Неврологический статус пациентов оценивался по «Канадской неврологической шкале». В исследование были включены 10 больных (6 женщин, 4 мужчины в возрасте 50–65 лет) с негрубыми нарушениями сознания и речи, двигательными расстройствами в виде легкого или умеренного пареза. ИИ развивался у больных на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии и их сочетания. У обследованных больных согласно разработанному протоколу проведены общепринятые лабораторно-биохимические и клинико-инструментальные исследования. Комплекс проведенных у пациентов лечебных мероприятий находился в соответствии с Хельсинборгской декларацией "*Основные принципы ведения больных инсультом.* Цели к 2005г" [14]. Кровь для определения уровня и активности прооксидантных металлопротеинов забиралась

у пациентов в остром периоде заболевания (на 1–4-й дни развития ИИ). В качестве контроля служила свежая донорская кровь.

Супрол и цит.*b*-558 III получали из сыворотки и МЭ крови биотехнологическим способом [8] с использованием методов ионообменной хроматографии (на целлюлозах ДЕ-52, КМ-52 и сефадексе ДЕАЕ А-50) и гель фильтрации на сефадексе G-100 без применения детергента для солюбилизации цит.*b*-558 III из МЭ [9]. Количество супрола и цит.*b*-558 III определяли измерением плотности максимального оптического поглощения, характерного для супрола при 430 *нм* и для цит.*b*-558 III – 530 *нм*, $0^{\cdot}_2$ - продуцирующую активность супрола и цит *b*-558 III – нитротетразолиевым синим (НТС) методом путем вычисления процента стимулирования образования формазана (при 560 *нм*) при восстановлении НТС супероксидными радикалами. За единицу $O_2^{\cdot}$-продуцирующей активности супрола и цит. *b*-558 III принимали количество белка, способного стимулировать образование формазана на 50%. Удельная $O_2^{\cdot}$-продуцирующая активность супрола и цит.*b*-558 III была определена в расчете на 1 *мл* сыворотки и 1 *мл* суспензии эритроцитов соответственно. МетHb-восстанавливающую активность цит.*b*-558 III определяли, используя Hb, выделенный из эритроцитов свежей донорской крови [10], при этом величины оптического поглощения составляли: α-полосы поглощения метHb (при 570 *нм*) – 0,8, β- полосы используемого цит b-558 Ш (при 530 *нм*) – 0,3. Непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра к 2,5 *мл* метHb добавляли 0,2 *мл* цит.*b*-558 III. После быстрого перемешивания раствор инкубировали в аэробных условиях *in vitro* в течение 6–8 *ч* при 30°. Периодически определяли величину плотности α-компонента метHb (снижение плотности которого прямо пропорционально количеству образовавшегося ферроHb – Fe^{+2} Hb с максимальным поглощением при 555 *нм*. Была определена кинетика снижения плотности α-поглощения метHb под воздействием цит.*b*-558 III из МЭ донорской и крови больных ИИ в равных количествах (А530=0,3). Оптические спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре «Specord UV-VIS» с длиной оптического пробега 1 *см*. Ионообменную хроматографию белковых фракций сыворотки и МЭ проводили в стеклянных колонках с фильтрами различных размеров. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики с оценкой достоверности по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Установлено, что $O_2^{\cdot}$ - продуцирующая система крови больных в остром периоде ИИ претерпевает существенные количественные и качественные изменения. В частности, отмечается заметное повышение уровня цит.*b*-558 III МЭ (таблица), что, по-видимому, обусловлено значительным превалированием процесса накопления цит.*b*-558 III в МЭ над интенсивностью «облегченного» отщепления цит.*b*-558 III из МЭ при гидролизе последних [11]. Об этом свидетельствует и увеличение степени высвобождения (рилизинг) цит.*b*-558 III из МЭ при их инкубировании в аэробных условиях (pH 7,4 при 4° в течение 5 дней). Необходимо отметить, что очищенные от следов Hb (путем отмывания) МЭ крови больных ИИ продолжают сохранять красноватый оттенок, между тем как МЭ донорской крови после полного удаления следов Hb приобретают слаборозовую окраску, что свидетельствует о том, что в остром периоде ИИ происходит проникновение Hb в мембрану эритроцита, его взаимодействие непосредственно в мембране с цит.*b*-558 III с образованием нестабильного комплексного соединения за счет $NO^{\cdot}$ в лигандном окружении железа гемовой группы данного гемопротеина [24]. Оптический спектр поглощения образующегося комплекса имеет «смешанную» форму между метHb и цит.*b*-558 III. Указанный комплекс разлагается после его ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой КМ-52, в результате чего Hb задерживается на колонке, а цит.*b*-558 III освобождается от Hb (рис.1).

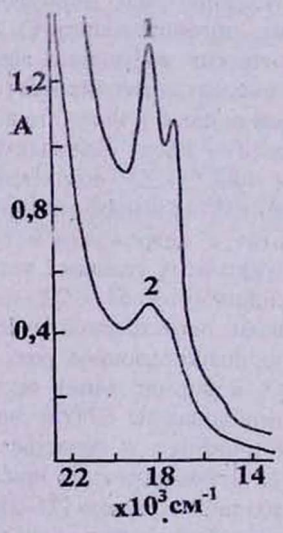


Рис.1. Оптические спектры поглощения комплекса метHb с цит.*b*-558 III (1) и цит. *b*-558 III после удаления Hb на колонке с КМ-52 (2)

Повышение степени рилизинга цит b-558 III и его комплексообразование с Hb в МЭ свидетельствует об оксидативном повреждении мембранных структур при остром ИИ. Следует отметить, что указанный процесс выявлен и при ряде других сердечно-сосудистых заболеваний, и при канцерогенезе [13],

сопровождаясь оксидативным повреждением МЭ [1]. В связи с этим, оценка степени его специфичности, в том числе при остром ИИ, должна быть основана на учете количественного уровня образовавшегося комплекса цит.b-558 III с Hb в МЭ. В указанном плане определение количественного содержания комплекса цит. b-558– Hb в эритроцитарной мембране крови больных ИИ при проведении дальнейших исследований в этом направлении может приобрести характер диагностического или прогностического показателя. В условиях дестабилизации ЭМ, индуцированной оксидативным стрессом, в качестве одного из проявлений адаптационных механизмов (системного или гемического уровня) следует рассматривать выявленное возрастание NADPH-зависимой- O_2^--продуцирующей и метHb-восстанавливающей активности цит.b-558 III, более выраженно проявляющейся в гетерогенной (мембранной), чем в гомогенной фазе (рис.2). Допускается, что цит.b-558 III, повышая уровень ферроHb (Fe^{+2}Hb), способствует улучшению кислородного гомеостаза, что требует дальнейшего подтверждения в исследованиях, выполненных в условиях in vivo. В этой связи следует отметить, что в динамике развития ИИ в эритроцитах крови больных отмечается трансформация форм гемоглобина: первоначальное преобладание оксиHb (первые несколько часов), формирование деоксиHb (2–3суток), доминирование метHb (3–7суток), лизис эритроцитов и высвобождение метHb (7–21сутки) [15].

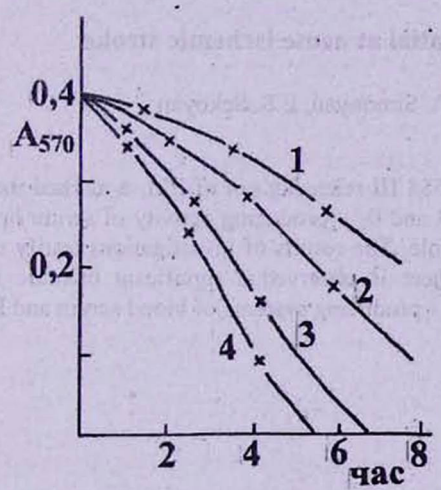


Рис.2. Кинетические кривые снижения плотности α-поглощения (при 570 *нм*) мет Hb под воздействием цит *b*-558 III из МЭ донорской крови (1) и МЭ больных ОИИ (2) в гомогенной и гетерогенной фазах (3 и 4) соответственно.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что оптические спектральные показатели цит.b-558 III, полученного из ЭМ крови больных острым ИИ и доноров, существенно не различаются, хотя величина отношения A_{412}/A_{530} (оптический спектральный индекс) несколько различна. Учитывая указанное обстоятельство, а также данные о более высоких показателях уровня O_2^--продуцирующей и метHb- восстанавливающей активности цит.b-558 Ш из ЭМ больных ИИ, можно констатировать, что данный гемопротеин подвергается не только количественным, но и качественным изменениям. Аналогичные по направленности изменения выявлены и со стороны другого металлопротеина – супрола, обладающего прооксидантной активностью. Установлено, что содержание супрола в сыворотке крови больных острым ИИ и особенно его O_2^--продуцирующая активность значительно повышены (таблица).

Таблица

Относительные изменения (%) содержания и активности прооксидантных металлопротеинов крови больных острым ишемическом инсультом по сравнению с контролем (свежая донорская кровь) (n=10, p< 0,05)

Металлопротеины крови	Увеличение, %
Содержание цитохрома b-558 III в мембранах эритроцитов	39,2 ±4,1
Рилизинг цитохрома b-558 III из мембран эритроцитов	21,1±3,0
O_2^- - продуцирующая активность цитохрома b- 558 III в гомогенной фазе (в растворе)	23,4±2,7
O_2^- - продуцирующая активность цитохрома b- 558 III в гетерогенной фазе (в мембранах эритроцитов)	32,3± 3,1
МетНв-восстанавливающая активность цитохрома b-558 III в гомогенной фазе (в растворе)	21,4±1,1
МетНв-восстанавливающая активность цитохрома b-558 III в гетерогенной фазе (в мембранах эритроцитов)	48,1±3,5
Содержание супрола в сыворотке крови	53,1±3,6
O_2^- - продуцирующая активность супрола	166,7±21,3

В то же время следует учесть, что при ИИ генерируемые супролом избыточные количества O_2^- могут инициировать липидную пероксидацию (аутоокисление) фосфолипидных остатков самого супрола, стимулируя тем самым процесс его самоагрегации, сопровождающийся снижением стабильности супрола. Не исключается, что указанный фактор (формирование агрегатов супрола), в свою очередь, может усугубить один из существенных патогенетических механизмов ишемических поражений мозга – микрогемореологические и микроциркуляторные расстройства.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили сформулировать положение о том, что повышенное содержание и высокая O_2^- - продуцирующая активность металлопротеинов крови – супрола и цит.*b*-558 III являются существенным фактором повышения прооксидантной активности крови при остром ИИ, требующей соответствующей коррекции.

Поступила 12.11.05

Արյան պրոօքսիդատիվ պոտենցիալի ձեւավորման առանձնահատկությունները սուր իշեմիկ կաթվածի դեպքում

Ս.Մ.Ապրեսյան, Ռ.Մ.Սիմոնյան, Գ.Մ.Սիմոնյան,
Մ.Ա.Սիմոնյան, Է.Ս.Սեկոյան

Իշեմիկ կաթվածի (ԻԿ) զարգացման սուր շրջանում հիվանդների մոտ դիտվում է էրիթրոցիտների թաղանթի (ԷԹ) b-558 ցիտոքրոմի հիմնական իզոձևի հոմոգեն և հետերոգեն ֆազաների b-558 III ցիտոքրոմի NADPH-կախվածության սուպերօքսիդ (O_2^-) արտադրող և մետհեմոգլոբինը վերականգնող ակտիվության աճ:

Միաժամանակ էապես աճում է ԷԹ-ում b-558 III ցիտոքրոմի պարունակությունն ու անջատման աստիճանը, նկատելիորեն աճում է շիճուկի լիպոպրոտեինի՝ սուպրոլի մակարդակն ու O_2^- - արտադրող ակտիվությունը: Անցկացրած հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ սուր ԻԿ-ի դեպքում էապես բարձրանում է արյան շիճուկի համակարգերի և ԷԹ-ի O_2^- - արտադրող մակարդակը:

Peculiarities of formation of prooxidant blood potential at acute ischemic stroke

S.M. Apresyan, R.M. Simonyan, G.M. Simonyan, M.A. Simonyan, E.S. Sekoyan

At acute period of ischemic stroke (IS) development there is observed an increase in NADPH-dependent superoxide (0_2^-) - producing and methemoglobin-restoring activity of key isoform of cytochrome b-558 of erythrocyte membranes (EM) – b-558 III cytochrome in homogeneous and heterogeneous phases. Simultaneously, there take place an essential increase in the level and degree of cytochrome b-558 III releasing out of EM, a marked increase in the level and 0_2^- - producing activity of serum lipoprotein – suprole. The results of investigations testify that in acute IS there is observed a significant increase in the level of 0_2^- - producing systems of blood serum and EM.

Литература

1. *Алексанян С.С., Симонян Г.М., Алексанян А.С. и др.* Медицинская наука Армении, 2004, т.XLIV, 3, с.47.
2. *Болдырев А.А.* Биохимия, 1995, т.60, вып. 9, с.1536.
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. Журн. неврол. и психиатрии им.С.С.Корсакова,* 1999, т.99, 2, с.65.
4. *Ерин А.Н., Гуляева В.Н., Никушкин Е.В.* Бюлл. эксп. биол. и мед., 1994, 10, с.343.
5. Симонян Р.М. Новые факторы оксидативного повреждения компонентов крови. *Автореф. дисс. канд.* Ереван, 2004.
6. *Симонян М.А., Бабаян М.А., Симонян Г.М.* Биохимия, 1995, т.60, 12, с.77.

7. *Симонян М.А., Карапетян А.В., Бабаян М.А., Симонян М.А.* Биохимия, 1996, т.61, 5, с.932.
8. *Симонян М.А., Симонян Г.М.* Способ получения металлопротеинов. Лицензия №341 Армпатента. Ереван, 1997.
9. *Симонян М.А., Симонян Г.М., Симонян Р.М.* Способ получения цитохромов из эритроцитарных мембран. Лицензия изобрет. N908 Армпатента, Ереван, 2001.
10. *Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян М.А.* Медицинская наука Армении, 2004, 1, с.43.
11. *Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян М.А., Галоян А.А.* Медицинская наука Армении, 2003, 3, с.13.
12. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Бабаян М.А., Карапетян А.В., Симонян М.А.* Медицинская наука Армении, 2003, 1, с.30.
13. *Симонян Г.М.* Оксидативный стресс при злокачественных новообразованиях. Автореф. дисс. канд. Ереван, 2003.
14. Сообщение об общеевропейском согласительном совещании по ведению больных с инсультом. 8-10 ноября 1995. Хельсинборг. Неврол. журн., 1997, 1, с. 49.
15. *Торосян В.Э.* Нейровизуализация структурно-функциональных изменений в динамике развития ишемического инсульта. Автореф. дисс. канд. Ереван, 2002.
16. *Aiboshi J., Moore E.E., Ciesla D.J., Silliman C.C.* Shock, 2001, 15(4), p.302.
17. *Darii V.I.* Lik. Sprava, 2001, 1, p.46.
18. *Elliott R.M., Southon S., Archer D.B.* Free Radic. Biol. Med., 1999, 26(5-6), p. 646.
19. *Eum W.S., Kim D.W., Hwang I.K. et al.* Free Radic. Biol. Med., 2005, 38(3), p.4065.
20. *Gulcan H, Ozturk I.C., Arslan S.* Biol. Neonat., 2005, 88 (2), p.87.
21. *Hakobyan V.P., Melkonyan K.V., Manukyan A.*H. 60th Intern. Congress of FIP, Viena, Austria, 2000, CBS.228.
22. *Hakobyan V.P., Manukyan A.H., Simonyan M.A.* 11th Panhellenic Pharmaceutical Congress. Athens, 2003. p.58.
23. *Karageuzyan K.G., Sekoyan E.S.,Karagyan A.T. et al.* Biochemistry (Moscow), 1998, 63, 10. p.1439.
24. *Liu J., Mori A.* Neurochem. Res., 1999, .24. 11. p.1479.
25. *Sheng H., Bating-Haberle I., Warner D.S.* Drug News Perspect., 2002, 15(10), p.654.

УДК 615.214.2.015.4.07

Особенности психотропного спектра действия некоторых антиэпилептических препаратов

И.А. Джагацпанян, Р.Г.Пароникян, И.М.Назарян,
А. Г. Акопян, Л.В.Мхитарян

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна НАН РА

375014, Ереван, Тбилисское шоссе, 26

Ключевые слова: парциальная эпилепсия, киндлинговые судороги, психотропный спектр, ретроградная амнезия, противотревожное действие

В последние годы арсенал противосудорожных средств ощутимо расширился. Благодаря этому терапия больных эпилепсией стала более дифференцированной, избирательной и индивидуализированной [7–13]. Необходимо, однако, отметить, что до недавнего времени лечение этого заболевания было в основном направлено на ликвидацию припадков. Между тем известно, что тяжесть эпилепсии определяется не только количеством и характером его пароксизмов, но также и степенью психических изменений у больного. Эпилепсия, проявляющаяся малыми припадками, височная эпилепсия психомоторной, психосенсорной семиологии и эпилептические припадки автоматизма часто сопровождаются эмоциональными расстройствами: тревогой, страхом, напряжением, невротическими явлениями, нарушением памяти, что в свою очередь может приводить к эпилептическому слабоумию и деградации личности. Бензодиазепиновые анксиолитики, часто используемые в качестве противосудорожной терапии, несмотря на оказываемое в определенной мере стабилизирующее действие на поведение больного, не придают ощущения бодрости, вызывают сонливость и амнезию, что нежелательно для больных, находящихся на постоянном лечении [2,7,8,13]. Правильный выбор лекарственных препаратов является необходимым звеном в рациональной терапии эпилепсии. В связи с этим представляет несомненный интерес поиск и изучение антиконвульсантов, обладающих комбинированным психотропным эффектом.

Задачей данного исследования явилось экспериментальное изучение психотропного спектра потенциального психотропного препарата пиратидина* [1], обладающего выраженной антиконвульсивной активностью в сравнении с известными противоэпилептическими препаратами из разных химических классов по противосудорожному, седативному, центральному миорелаксантному, исследовательскому и антиамнестическому эффектам.

Материал и методы

Опыты проводились в дневное время при естественном освещении на 162 белых мышах-самцах (24 группы) массой 18–24 г и 181 крысах-самцах (30 групп) массой 150–220 г линии Вистар. Количество животных в контрольных и опытных сериях колебалось от 6 до 12. До опыта животные содержались в обычных условиях со свободным доступом к пище и воде. Противосудорожный, седативный, антиамнестический и миорелаксантный эффекты противоэпилептических препаратов из разных химических классов – депакин, люминал, дифенин, милонтин, пуфемид, диазепам [6], пиратидин [1] исследовались на простых и сложных моделях поведения животных.

Действие препаратов на судорожные проявления оценивали на простых поведенческих методиках по предотвращению клонических судорог, вызываемых подкожным введением коразола (90 мг/кг), и тонической экстензии максимального электрошока [3,6]. Противосудорожный эффект изучался также на сложной модели парциальной эпилепсии – раскачка миндалины у крыс в хроническом эксперименте [11]. С этой целью биполярные константановые электроды вживлялись наркотизированным уретаном (1000 мг/кг, внутрибрюшинно) животным в базолатеральные амигдалярные ядра, дорсальный гиппокамп, а индиф-

**Пиратидин* (производное тиенопиранопиримидина) синтезирован под руководством д.х.н., член-корр. НАН РА А.С.Норавяна в лаборатории синтеза психотропных соединений ИТОХ и фармакологически изучен под руководством к.м.н. И.А.Джагацпанян в лаборатории психофармакологии ИТОХ, Институте фармакологии РАМН и Центральном институте химии ВАН ВНР .

ферентный электрод – в носовую часть черепа. Координаты для вживления регистрирующих и раздражающих электродов определялись по атласу Пакинсона и Ватсона [14]. Эксперименты начинались спустя 1–2 недели после операции.

Раздражение наносилось посредством стимулятора постоянного тока в область амигдалы животного в течение двух недель. Параметрами раздражения были прямоугольные импульсы длительностью 1 *мс*, частотой 100 *гц* в течение 1 *сек* один раз в день для получения киндлинга амигдалы. Сила раздражения подбиралась соответственно порогу для получения послеразрядов в амигдале и гиппокампе и колебалась от 200 до 400*мА*.

Степень выраженности пароксизмов при раскачке определялась по модифицированной шкале Racine [16]. Биоэлектрическая регистрация производилась с помощью энцефаллографа фирмы «Медикор» (Венгрия).

О седативном действии судили по угнетению ориентировочных рефлексов в тесте залезания мышей на сетку. Центральный миорелаксантный эффект оценивали по проявлению миорелаксации, нарушению координации в тесте вращающегося стержня у мышей [3,6].

Изучалось также влияние антиконвульсантов на спонтанную двигательную активность крыс в модели «открытое поле» [3]. Использовалась установка, дно которой разделено на квадраты. В течение 5 *мин* эксперимента определялось количество горизонтальных перемещений (пересечений квадратов) у животных опытных и контрольных групп. Вычислялась степень изменения этого параметра.

Для суждения о воздействии изучаемых антиэпилептических лекарств на мнестические функции у крыс вырабатывали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) с последующим применением электросудорожного припадка в качестве амнестического фактора. Увеличение времени пребывания животных в светлом отсеке камеры в сравнении с контролем на 2-й день эксперимента свидетельствовало о наличии антиамнестического действия [3].

Методы исследования противосудорожного, седативного и миорелаксантного эффектов и статистической обработки их результатов с определением 50% эффективных доз ($ЭД_{50}$) представлены нами ранее [3, 6].

При исследовании в моделях киндлинга, ретроградной амнезии и «открытого поля» диазепам (2 *мг/кг*), фенобарбитал (20 *мг/кг*), фенилгидантоин (40 *мг/кг*), депакин (вальпроат натрия) (200 *мг/кг*), милонтин (феноксисукцинимид, 200 *мг/кг*), пуфемид (3-параизопропоксифенилсукцинимид, 200 *мг/кг*) и пиратидин (4 *мг/кг*) вводились в максимально действующих терапевтических дозах. Во всех исследованиях препараты вводились внутрибрюшинно в виде суспензии с твин-80 за 45 *мин* до начала тестирования. Контрольным крысам вводился эмульгатор.

Результаты и обсуждение

Из анализа данных по противосудорожным эффектам на простых моделях, представленных в табл. 1 и 2, следует, что как и многие исследуемые антиконвульсанты (люминал, милонтин, пуфемид, депакин) пиратидин предупреждает клонические судороги при подкожном введении коразола. При его введении, подобно диазепаму, обнаруживается антипароксизмальная активность, которая прослеживается как у мышей ($ЭД_{50}$ = 1,7 *мг/кг* и 5 *мг/кг*, соответственно), так и у крыс ($ЭД_{50}$ = 2,7 *мг/кг* и 0,2 *мг/кг*, соответственно). $ЭД_{50}$ люминала составляет у мышей 7 *мг/кг*, а у крыс – 12,5 *мг/кг*. Относительно малоэффективен на этой модели депакин ($ЭД_{50}$ у мышей – 203 *мг/кг*). Дифенин практически не предупреждает судорожного действия коразола. Примерно в тех же дозах исследуемые антиконвульсанты вызывают защиту от максимальных электрических судорог. Исключение составляет пиратидин, который предупреждает развитие тонических электрических судорог в дозе 76 *мг/кг* у мышей и 350 *мг/кг* – у крыс. Эта доза значительно отдалена от антикоразоловой и свидетельствует о специфическом эффекте на модели антагонизма с коразолом. Дифенин в отношении электрошока у мышей и крыс весьма эффективен.

Из табл. 2 следует, что изучаемые препараты – люминал (20 *мг/кг*), милонтин (200 *мг/кг*), пуфемид (200 *мг/кг*), депакин (200 *мг/кг*) и диазепам (2 *мг/кг*) в максимально действующих дозах повышают порог электрических киндлинговых судорог на сложной модели раскачки амигдалы у крыс. Так, люминал предупреждает полностью парциальные судороги, а диазепам повышает этот порог у контрольных животных с 260 до 500 *мА*. Депакин, который в эксперименте на простых моделях судорог оказывал слабое противосудорожное действие, в условиях киндлинга оказывал выраженное действие и повышал порог судорог до 490 *мА*. Особое положение занимает пиратидин и дифенин – в дозах 4 и 40 *мг/кг* соответственно они слабо предупреждают киндлинговые судороги.

Все исследуемые антиконвульсанты вызывают у мышей центральные миорелаксантные эффекты, что выражается в утрачивании животными способности удерживаться на вращающемся стержне. Это действие проявляется в дозах, заметно превосходящих основные противосудорожные. Ориентировочные рефлексы у животных под влиянием антиконвульсантов угнетаются примерно на том же уровне доз, в которых появляется миорелаксация, и опытные мыши, в отличие от контрольных, предпочитают свет-

лый отсек камеры темному, куда они перебираются по наклонной сетке. В отличие от этого пиратидин обладает выраженным седативным эффектом уже в дозе 4,3 мг/кг (табл. 1,2).

Таблица 1

Спектр психотропной активности депакина, люминала, дифенина, милонтина, пуфемида, диазепама и пиратидина у мышей

Препарат	Антагонизм с коразолом (ЭД–50 *мг/кг*)	Антагонизм с максимальным электрошоком (ЭД–50 *мг/кг*)	Миорелаксация (ЭД–50 *мг/кг*)	Угнетение ориентировочных рефлексов (ЭД–50 *мг/кг*)
Депакин	203 (179.6÷229.4)	280 (250.0÷310.8)	350 (331.1÷ 370.0)	320 (271.2÷377.6)
Люминал	12.5 (8.3÷18.7)	17.0 (14.3÷19.7)	46.0 (29.6÷71.3)	80.0 (71.6÷89.4)
Дифенин	< 800	21.0 (16.7÷26.5)	54.6 (49.7÷64.0)	75.0 (65.2÷86.3)
Милонтин	87 (60.8÷124.3)	64 (47.4÷86.4)	350 (365.1÷462.0)	200 (142.8÷280.0)
Пуфемид	86 (58.1÷127.3)	77 (52.7÷112.3)	450 (365.8÷53.0)	185 (132.8÷262.7)
Диазепам	0.5 (0.4÷0.7)	3.5 (1.7÷7.0)	2.7 (1.4÷5.5)	2.8 (2.3÷3.2)
Пиратидин	1,7 (1,05÷2,87)	76,0(47,5÷151,6)	70,0 (60,3÷81,7)	4,3 (1,7÷12,0)

Примечание. В скобках – уровни вероятности при P = 0,05.
В моделях парциальной эпилепсии и ретроградной амнезии препараты вводились крысам в дозах: люминал – 20, дифенин – 40, милонтин – 200, пуфемид – 200, диазепам – 2, депакин – 200, пиратидин – 4 мг/кг

Таблица 2

Спектр психотропной активности депакина, люминала, дифенина милонтина, пуфемида, диазепама и пиратидина у крыс

Препарат	Антагонизм с коразолом (ЭД–50 мг/кг)	Антагонизм с максимальным электорошоком (ЭД–50 мг/кг)	Изменение порога киндлинговых судорог (мА) M ± м	Антиамнестический эффект (время нахождения в светлой камере в сек)
Люминал	7.0 (5.4÷10.0)	7.2 (4.1÷12.6)	полное предупреждение	118.6 (69.1÷168.1)
Дифенин	700.0 (466.6÷1050)	30.0 (16.2÷55.5)	270±44.7	151.6 (82.2÷221.0)
Милонтин	50.0 (42.0÷59.5)	16.5 (12.9÷21.1)	400±40.8	98.1 (51.5÷144.7)
Пуфемид	340.0 (219.3÷527.0)	220.0 (166.6÷290.4)	600±58.1	107.0 (49.7÷164.3)
Диазепам	0.2 (0.12÷0.3)	12.0 (6.4÷22.4)	500±71.6	2.6 (1.9÷3.3)
Депакин	263,0 (232,8÷293,2)	345,0 (310,0÷385,0)	490±65.2	61.6 (45.4÷107.8)
Пиратидин	2,7 (1,04÷7,02)	350,0 (175,0÷700,0)	260±67.1	146,3 (108,4÷184,2)

Примечание. В скобках – уровни вероятности при P = 0,05. В моделях парциальной эпилепсии и ретроградной амнезии препараты вводились крысам в дозах: люминал – 20, дифенин – 40, милонтин – 200, пуфемид – 200, диазепам – 2, депакин – 200 и пиратидин – 4 *мг\кг*

Интересные закономерности отмечаются на электрошоковой модели УРПИ, имитирующей ретроградную амнезию у крыс. Из табл. 2 следует, что в отличие от диазепама люминал (20 мг/кг), милонтин (200 мг/кг), пуфемид (200 мг/кг), депакин (200 мг/кг) и пиратидин (4 мг/кг) восстанавливали утраченную память. На 2-й день эксперимента животные высиживали в светлой камере значительно продолжительнее, чем контрольные. Диазепам (2 мг /кг) не оказывал влияния на мнестические функции крыс.

Как следует из рисунка, в условиях «открытого поля» при изучении горизонтальных перемещений крыс, степени изменений показателей поведения интактных животных, получавших препараты, незначительно превосходили контрольные показатели (введение эмульгатора), принятые за 1. Так, они составляли для люминала – 0,88, диазепама – 1,8, дифенина – 0,75, милонтина – 0,9, пуфемида – 1,2, депакина - 1,5, пиратидина – 1,7 (рис.–I). Под влиянием люминала, милонтина и пуфемида отмечается тенденция к угнетению поведения у киндлинговых крыс в сравнении с интактными животными. Дифенин, диазепам и депакин лишены этого действия (рис.–II).

При сравнении показателей горизонтальных перемещений животных с экспериментальной парциальной эпилепсией на фоне препаратов и без них наблюдается повышение степеней изменений поведения до 4; 3,6; 3,3; 3 для дифенина, диазепама, депакина и пиратидина, соответственно (рис.III).

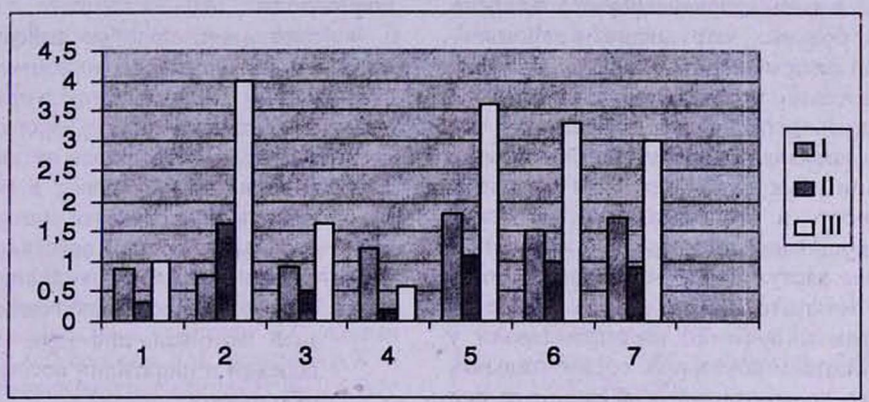


Рис. Влияние люминала 20 (1), дифенина 40 (2), милонтина 200 (3), пуфемида 200(4), диазепама 2 (5) , депакина 200 (6), пиратидина 4 (7) на спонтанное поведение (горизонтальные перемещения) крыс в модели «открытое поле».
На оси ординат – степень изменений горизонтальных перемещений в сравнении с контролем,принятым за единицу при P = 0,05

I – степень изменений показателей поведения нативных крыс, получивших препараты, в сравнении с поведением нативных животных (люминал – 0.88, дифенин – 0.75, милонтин – 0.9, пуфемид – 1.2, диазепам – 1.8, депакин – 1.5, пиратидин – 1.7);

II – степень изменений показателей поведения нативных крыс с «киндлингом», получивших препараты, в сравнении с поведением нативных животных (люминал – 0,3, дифенин – 1,6, милонтин – 0.5, пуфемид – 0.2, диазепам – 1.1, депакин –1.0, пиратидин –0.9);

Ш – степень изменений показателей поведения нативных крыс с «киндлингом», получивших препараты, в сравнении с поведением нативных животных (люминал – 1.0, дифенин – 4.0, милонтин – 1.6, пуфемид – 0.6, диазепам – 3.6, депакин – 3.3, пиратидин –3.0).

Нативные крысы получали эмульгатор.

В результате проведенного исследования установлено, что потенциальный транквилизатор пиратидин и сравниваемые антиконвульсанты – люминал, дифенин, милонтин, пуфемид, депакин, диазепам в эксперименте на животных оказывают неоднозначное влияние на разные виды моделируемых судорог. Так, на простых тестах почти все препараты в той или иной степени предотвращают коразоловые и электрошоковые судороги. Исключение составляет дифенин, который активен только по тесту «максимальный электрошок». Своеобразно ведет себя депакин, противосудорожная активность которого на этих моделях слабо выражена, и пуфемид, защитное действие которого более значимо проявляется у мышей.

Показано, что в отличие от всех антиконвульсантов пиратидин и, в какой-то степени диазепам, обладают избирательным антикоразоловым действием, в одних и тех же дозах предотвращая как клонические коразоловые, так и тонические электрошоковые судороги у животных. Следует отметить также, что антикоразоловый

эффект наиболее выражен у диазепама и пиратидина, что свидетельствует о выраженном транквилизирующем их действии [13].

Интересные закономерности установлены на модели парциальных судорог (киндлинга) у крыс. Показано, что все изучаемые препараты, в том числе и депакин, снижают пороги судорог у экспериментальных животных. Исключение составили дифенин и пиратидин, которые в используемых дозах (40 и 4 мг/кг) не оказывали влияния на судороги. Полученные данные коррелируют с наблюдениями Racine [16] относительно того, что дифенин действует слабее при раскачке миндалин и лучше – при судорогах, вызванных раскачкой неокортекса. Обнаруженные эффекты, возможно, связаны с участием в патогенезе этих пароксизмов возбуждающих аминокислот [9,12, 13,]

В настоящее время имеется достаточно сведений относительно того, что парциальная форма эпилепсии сопровождается у больных затрудненным запоминанием и ментальной заторможенностью [2,7,13]. В связи с этим примечательно, что все отобранные для испытаний антиконвульсанты, кроме диазепама, в той или иной степени проявляли наряду с активностью в отношении киндлинговых судорог также и антиамнестическую активность и восстанавливали память у животных с электрошоковой ретроградной амнезией.

Особый интерес заслуживают результаты , полученные по тесту "открытого поля" у крыс. Так, если люминал, милонтин и пуфемид восстанавливали у киндлинговых животных показатель горизонтальных перемещений всего до контрольных величин, то под влиянием диазепама , депакина, дифенина и пиратидина имело место его увеличение в несколько раз, что свидетельствовало об активации поведения. Изменение поведения у модельных крыс с парциальной эпилепсией под воздействием диазепама коррелирует с ранее опубликованными нами данными. Введение этого транквилизатора крысам в условиях создания простой модели тревожности приводило к учащению переходов животных из одной камеры в другую при получении накануне эксперимента электрического раздражения в одном из отсеков [3]. В связи с этим можно думать, что помещение крыс в анксиогенные условия новизны «открытого поля» после получения очередной киндлинговой стимуляции амигдалы, по-видимому, приводит к усилению тревожности у этих животных, что предупреждается диазепамом [4]. Подобно этому классическому транквилизатору проявляли себя также дифенин, депакин и пиратидин, активируя поведение животных в "открытом поле". Сходство этих препаратов с диазепамом по проявлению антитревожного эффекта позволяет предполагать наличие в механизме действия депакина и пиратидина, подобно транквилизаторам, возможной роли лиганд-но-рецепторного связывания с ГАМК- рецепторами [10,15].

На основании изложенного можно сделать следующие выводы:

- пиратидин, подобно известным антиконвульсантам люминалу, милонтину, пуфемиду, депакину и диазепаму, предупреждает коразоловые и электрошоковые судороги как у мышей, так и у крыс, однако лишен активности в отношении киндлинговых судорог в модели парциальной эпилепсии – раскачка миндалины. Дифенин не обладал защитным действием в отношении как коразоловых так и киндлинговых судорог;
- у крыс с ретроградной электорошоковой амнезией люминал, дифенин, милонтин, пуфемид, депакин и пиратидин восстанавливали утраченную память;
- предварительное введение пиратидина, дифенина и депакина крысам с хроническими киндлинговыми судорогами сопровождалось в условиях «открытого поля» активацией спонтанных горизонтальных перемещений животных, что, по-видимому, обусловливается наличием антитревожного эффекта этих препаратов подобно диазепаму.

Поступила 18.11.05

Որոշ հակաէպիլեպտիկ դեղանյութերի հոգեմետ ազդեցության առանձնահատկությունները

Ի.Ա. Ջաղացպանյան, Ռ.Գ. Պարոնիկյան, Ի.Մ. Նազարյան, Ն.Ն. Հակոբյան, Լ.Վ. Մխիթարյան

Բացահայտված է, որ պրոտենցիալ հոգեմետ դեղամիջոց պիրատիդինը հայտնի հակացնցումային դեղամիջոցների՝ լյումինալի, միլոնտինի, պուֆեմիդի, դեպակինի և դիազեպամի նման օժտված է կորազոլային ցնցումների հանդեպ անտագոնիզմով: Նա, ինչպես և բոլոր ուսումնասիրված հակակոնվուլսանտները, կանխում է էլեկտրաշոկային էքստենզիան, սակայն թերապևտիկ դոզաներով չի ազդում առնետների մոտ կինդլինգային ցնցումների խրոնիկական մոդելի վրա: Միաժամանակ ռետրոգրադ էլեկտրաշոկային ամնեզիայով կենդանիների մոտ պիրատիդինը, ի տարբերություն դիազեպամի, վերականգնում է կորցրած հիշողությունը: Հետաքրքիր է նշել, որ պիրատիդինի ներմուծումը «կինդլինգային» առնետներին ուղեկցվում է,

ինչպես և դիազեպամի դեպքում՝ սպոնտան հորիզոնական տեղաշարժերի ակտիվացմամբ «բաց դաշտ» մոդելի պայմաններում, ինչը կարող է պայմանավորված լինել պոտենցիալ հոգեմետ դեղամիջոցի հակատագնապային էֆեկտի առկայությամբ:

The peculiarites of psychotropic spectrum of some antiepileptic drugs

I.A.Jagatspanyan, R.G.Paronikyan, I.M.Nazaryan,
A.G. Hakopyan, L.V. Mkhitaryan

The investigations of psychotropic spectrum of luminal, diphenin, milontin, pufemide, depakine, diazepam and potential psychotropic drug pyrathidine have shown that all drugs mainly prevent "kindling seizures" in rats on the chronic electroencephalographic model of partial epilepsy – "tonsil's swing". Antagonism with corazol (pentylentetrasol) and electroshock was also observed. The possibility of implication of exciting amino acids is expected in the mechanism of this action. It was also demonstrated that anticonvulsants , except diazepam restore the retrograde electroshock amnesia in tested animals with lost memory. The use of diazepam, diphenin, depakine in kindling rats was accompanied by stimulation of spontaneous horizontal motor activity in the "open field" model, which may be caused by antitroubling effect of these drugs.

Литература

1. Авторское свидетельство СССР № (3669489/04/166666 от 14.02.1984г), Б.И. РФ N4 , с.266, 1996. Авторы: Норавян А.С., Оганисян А.Ш., Григорян Г.О., Вартанян С.А., Джагацпанян И.А., Акопян А.Г, Акопян Н.Е., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Вальдман А.В.
2. *Болдырев А.И.* Журн.неврол.и психиатр, 1998, 7, с. 9.
3. *Джагацпанян И.А., Асрян А.Б.* Эксперим. и клин.фармакол., 1994, 57(1), с. 5.
4. *Калуев А.В., Нуца. Н.А.* Эксперим. и клин.фармакол., 1998, 5, с. 69.
5. *Машковский М.Д.* В кн.: Лекарственные средства, изд.13-е. Харьков, 1998.
6. *Шкулев В.А., Абовян Л.С., Джагацпанян И.А.и др.* Хим.фарм.ж., 1980, 2, с. 20.
7. *Benbadeis R., Tatum W.O.* Am.Family Physician, 2001, 1, p.1.
8. *Benbadis S.R., Tatum W.O., Vale F.L.* Neurology, 2000, 55, p.1780.
9. *Fraser C.M., Sills G.J., Forrest G. et al.* British J.Pharmacol., 1999, 126, p.1634.
10. *Gallager D.W. Mallorga P., Tallman Y.F.* Brain Res., 1980, 189, p.209.
11. *Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K.* Exp. Neurol., 1969, 25,295.
12. Meldrum B.S. Clin.Sci., 1985, 68, c.113.
13. *Melmon K.L., Morelli H.F.* Clinical Pharmacological Basic Priciples Therapeutics . Fourth Ed., Mc-RAW- Hill. Medical Publishing Division, 2000, p. 489.
14. Paxinoc G., Watson C. The Rat Brain. In:Stereotaxis Coordinates. 2-th ed., Academic Press, Sydney, 1986.
15. *Perio A., Jung M., Benabde H. et a*l. Neurosci.Lett.,Suppl., 1995, 22, p. 339.

УДК 615.2 +616.8+577.1

Нарушения сигнальной трансдукции и кооперативных липидных модификаций в коре головного мозга крыс при гипокинезии и под влиянием пирацетама

К.В.Мелконян

Кафедра фармакологии ЕрГМУ им.М. Гераци

375025, Ереван, ул.Корюна, 2

Ключевые слова: гипокинезия, сигнальная трансдукция, фосфоинозитидный цикл, липидные модификации, пирацетам, нейропротекция

Парадокс развития цивилизации заключается в том, что по мере роста научно-технического прогресса возрастает агрессивность факторов риска, связанных с образом жизни, значительная роль которых принадлежит ограниченной двигательной активности, или гипокинезии (ГК) [1,12]. Механизмы патогенеза гипокинетических повреждений головного мозга, сопровождающиеся ишемией мозговой ткани, выявлены неполностью [2,9].

При экстремальных воздействиях, требующих от организма предотвращения развития дезинтеграции функциональных систем путем мобилизации всех резервов, наиболее показательными и системообразующими факторами оказались определенные метаболические и структурно-функциональные сдвиги в синаптоархитектонике мозговых структур [3]. Лидирующая роль последних обусловлена главным образом их основной позицией в реализации постоянно совершающейся трансдукции внешнего сигнала внутрь клетки как основного условия в обеспечении ее физиологической активности и целостности [13].

В связи с изложенным нами расширяются исследования по изучению изменений сигнальной трансдукции, в частности функциональной активности фосфоинозитидного цикла (ФИЦ), и кооперативных липидных модификаций в синаптосомальных мембранах нейронов коры головного мозга в условиях ГК, а также по изучению на этом фоне особенностей действия циклического аналога γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), пирацетама с учетом роли эндогенной ГАМК-системы в регуляции сигнальной трансдукции в ЦНС [1,5,11].

Материал и методы

Исследования проводились на 56 беспородных белых крысах-самцах массой 140–170г. ГК моделировали в индивидуальных узких клетках, где животных содержали 30 дней. В течение последних 3 дней этого срока животным внутрибрюшинно вводили пирацетам (ноотропил, Польша) в дозе 20 мг/кг через каждые 24 ч. Последнюю инъекцию проводили за 30 мин до декапитации.

Синаптосомы коры больших полушарий головного мозга выделяли согласно стандартной методике F.Hajos [8] в 50 мл трис-HCl буфере (pH 7,4), содержащем 0,32М сахарозы. Предварительное включение 1мкКи [1-14C]-арахидоновой кислоты (АК) (специфическая активность 55мКи/ммоль "Amersham", UK) в фосфолипидные (ФЛ) фракции синаптосом было осуществлено путем добавления в среду инкубации лизоФЛ в качестве акцептора свободной жирной кислоты [6]. После 60 мин инкубации остатки невключенной АК были удалены промыванием синаптосом 15 мл 0,2% водного раствора альбумина, свободного от жирных кислот. Инициацию ФИЦ в синаптосомах вызывали путем K^+-индуцированной стимуляции. K^+ деполяризацию синаптосомальных мембран проводили в среде выделения клеток, содержащей 20мМ Na^+, 120мМ K^+. Контрольные пробы содержали 20 мМ K^+, 120 мМ Na^+. На ранних этапах (5 сек) и в более поздние сроки (5 мин) инкубаций проб в качающейся водяной бане реакции останавливали добавлением 2 мл холодной смеси хлороформ – метанол (1:2 объем/объем), затем осуществляли экстракцию, фракционирование и идентификацию липидов [7].

Распределение радиоактивности в идентифицированных соответствующими стандартами ФЛ фракциях ("Sigma") определяли сканированием пластинок с помощью радиосканирующего прибора ("Berthold", ФРГ). Степень радиоактивности липидных фракций определяли на сцинтилляционном спектрометре "Roche – Bioelectronique Kontron" (SL-4221, Франция).

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием

t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При добавлении в среду инкубации лизофосфоинозитида (лизоФИ) обнаружено преимущественное (более 50% от суммы включенной радиоактивности) накопление меченой АК во фракции ФИ синаптосом крыс как в норме, так и при ГК. Учитывая этот факт, можно утверждать, что более чем 30% увеличение количества 1,2-диацилглицерина (1,2-ДГ) на 5-й сек K^+-индуцированной активации ФИЦ синаптосом нормальных крыс является результатом активации ФИ-ФДЭ (фосфодиэстераза) или фосфолипазы С (ФЛаза С) (рис.1). Аналогичная картина наблюдается также при ГК, что указывает на относительную стабильность сигнальной трансдукции (по сравнению с нормой) на мембраносвязанном этапе (5 сек) ее инициации.

Интересно отметить, что, несмотря на отсутствие значительных изменений в сигнальной трансдукции в норме и при ГК, были установлены различные уровни лизофосфатидилхолина (лизоФХ), моноглицеридов (МГ), АК и триглицеридов (ТГ).

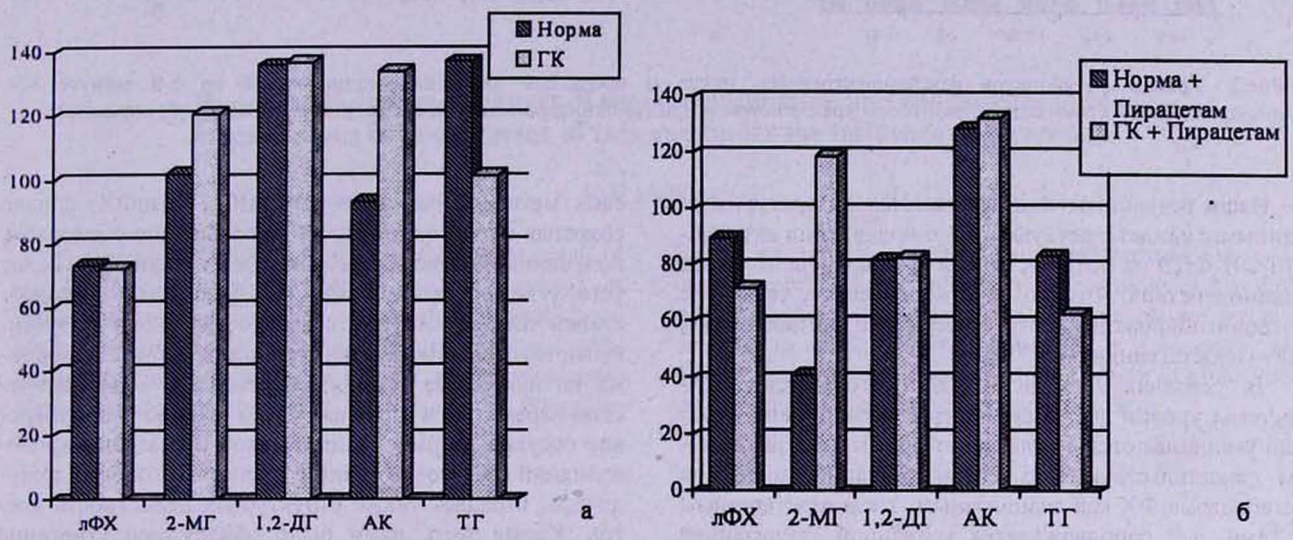


Рис.1. Уровни метаболитов фосфоинозитидного цикла и процессов липидных модификаций на 5-й секунде K^+-индуцированной стимуляции синаптосом крыс в норме и при гипокинезии в отсутствие (а) и под влиянием (б) пирацетама

Так, активация ФИЦ в норме сопровождается кооперативной стимуляцией механизмов нейтрализации как лизоФХ, так и свободной АК, обладающими мембранолитическими свойствами, более того усиливается образование ТГ, тогда как при ГК наблюдается угнетение утилизации лизоФХ, МГ и АК с одновременным снижением уровня ТГ, что свидетельствует о превалировании процессов катаболизма липидов в синаптосомальных мембранах.

Интересные данные получены при изучении влияния пирацетама на активность ФИЦ и процессы липидных модификаций на ранних этапах (5 сек) K^+-стимуляции ФИЦ. Так, пирацетам оказывает однонаправленное действие на активность ФИ-ФДЭ в норме и при ГК, что проявляется в значительном снижении уровня 1,2-ДГ по сравнению с данными, полученными в норме без введения пирацетама (рис.1). Важно отметить, что в условиях ГК пирацетам приводит также к резкому снижению уровня лизоФХ, тогда как в норме наблюдается тенденция к повышению уровня этой фракции. В то же время в норме под воздействием пирацетама многократно снижается содержание ТГ с одновременным повышением уровня АК по сравнению с данными, полученными без введения пирацетама. Аналогичные изменения регистрируются также в условиях ГК, однако наблюдается тенденция к снижению уровня АК, к сожалению, оставаясь выше нормального.

На 5-й мин K^+-деполяризации синаптосом крыс в норме обнаружено (рис.2) понижение уровня всех метаболитов катаболизма мембранных ФЛ ниже контрольного, что свидетельствует о компенсаторном угнетении катаболических процессов в синаптосомальных мембранах. Более того, наблюдается активация анаболических процессов, что проявляется в усилении синтеза ТГ. Эти данные могут быть результатом вовлечения в формирование клеточных ответов как мембранных липид-модифицирующих систем, так и различных внутриклеточных регуляторных механизмов на более поздних этапах (5мин) стимуляции ФИЦ.

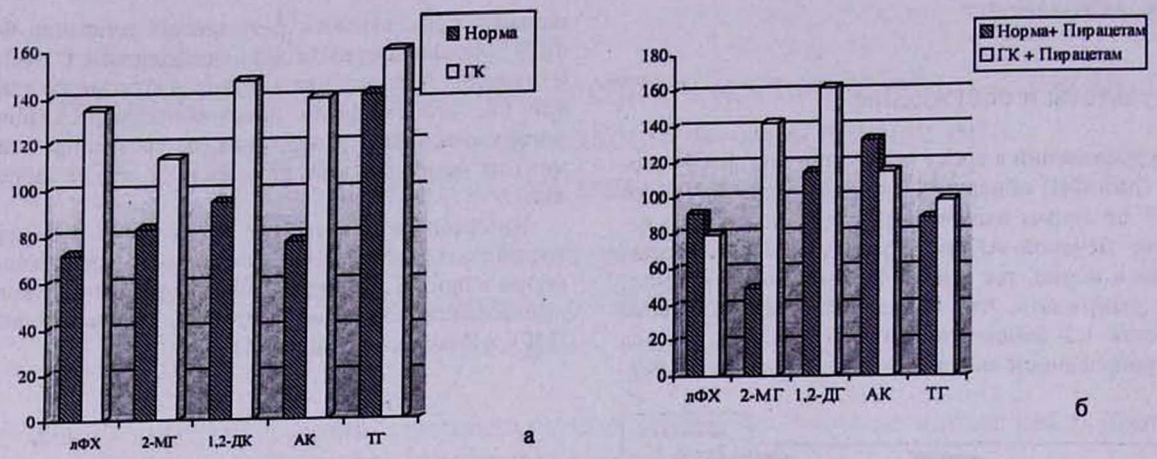


Рис.2. Уровни метаболитов фосфоинозитидного цикла и процессов липидных модификаций на 5-й минуте K^+-индуцированной стимуляции синаптосом крыс в норме и при гипокинезии в отсутствие (а) и под влиянием (б) пирацетама

Наши результаты подтверждаются литературными данными, свидетельствующими о подавлении активности ФИ-ФДЭ на поздних этапах агонист-рецепторного взаимодействия, что, по всей вероятности, связано с ретроингибированием этого фермента метаболитами АК – простагландинами [14].

В условиях ГК на 5-й мин стимуляции ФИ-системы уровни всех метаболитов исследуемых реакций увеличиваются в отличие от нормы. Эти результаты свидетельствуют об интенсификации процессов катаболизма ФХ как деацилазным, так и деэстеразным путями, что сопровождается усиленной утилизацией образованной свободной АК во фракции ТГ.

Относительно действия пирацетама на более поздних этапах (5 мин) K^+стимуляции ФИЦ важно отметить угнетение синтеза ТГ как в норме, так и при ГК, которое в норме сопровождается накоплением АК и повышением уровня лизоФХ, тогда как при ГК уровень свободной АК снижается с одновременным снижением уровня лизоФХ.

Исходя из представленных данных, можно заключить, что 30-дневная ГК у крыс приводит к превалированию процессов катаболизма ФЛ в мембранах синаптосом на фоне относительной стабильности сигнальной трансдукции. В условиях ГК пирацетам угнетает нейротрансмиссию, тем самым подавляя нейропластичность. Негативное действие пирацетама слегка смягчается на относительно поздних этапах активации ФИЦ благодаря снижению уровней мембранолитических метаболитов, таких как АК и лизоФХ, однако сохраняя их высокие уровни по сравнению с данными, полученными в норме без введения пирацетама. Более того, угнетаются анаболические процессы под воздействием пирацетама. Это согласуется с ранее полученными нами данными о негативном действии пирацетама на некоторые гемодинамические и морфологические параметры в условиях ГК, а именно – полнокровие сосудов, формирование отеков и очаговых кровоизлияний в мозговой ткани и полостях мозговых желудочков, страдает также структурная целостность клеток. Кроме того, нами было обнаружено угнетение утилизации глюкозы мозговой тканью в условиях 30-суточной ГК, что более усугубляется под воздействием пирацетама [4,10].

Угнетение нейропротективной активности пирацетама в условиях ГК может быть результатом снижения энергообразования, а также расширения мозговых кровеносных сосудов, что более выражено при ишемических состояниях, приводящих к усугублению развиваемой при ГК постишемической реперфузии с дальнейшим развитием вторичных повреждений мозговой ткани.

Полученные данные служат основанием для пересмотра показаний назначения пирацетама в качестве ноотропного средства в неврологической практике, вплоть до избегания назначения пирацетама лицам, находящимся на длительном постельном режиме и, особенно, при ишемических инсультах.

Поступила 23.11.05

Ազդանշանային գրգռափոխանցման եւ կոոպերատիվ ճարպային փոխանակությունների փոփոխությունները առնեղների գլխուղեղի կեղեւում սակավաշարժության պայմաններում եւ պիրացետամի ազդեցության տակ

Կ.Վ.Մելքոնյան

Աշխատանքում ցույց է տրված սակավաշարժ կենսաձևի դերը ուղեղի իշեմիկ ախտահարման զարգացման մեջ: Ցույց է տրված, որ ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում ֆոսֆոլիպիդների կատաբոլիզմը գերակշռում է անաբոլիկ պրոցեսներին՝ ազդանշանային գրգռափոխանցման հարաբերականորեն կայուն ֆոնի վրա: Սակավաշարժության պայմաններում պիրացետամը դրսևորում է նյարդագրգռափոխանցումն ընկճող ազդեցություն՝ դրանով իսկ ընկճելով նեյրոպլաստիկությունը: Պիրացետամից առաջացող այս փոփոխությունները հիմք են տալիս վերանայելու նյարդաբանական պրակտիկայում պիրացետամի՝ որպես նոոտրոպ միջոցի նշանակման ցուցումները:

Hypokinesia-induced changes of signal transduction and cooperative lipid modifications in brain cortex in rats and under the influence of piracetam

K.V.Melkonyan

The presented work demostrates the involvement of the hypokinetic mode of life in the pathogenesis of ischemic brain injury. It is shown that catabolism of phospholipids prevails over anabolic processes in synaptosomal membranes of brain cortex; at the same time signal transduction processes are not altered. Piracetam exerts an inhibitory effect on neurotransmission and hence suppresses neuroplasticity in conditions of hypokinesia. Taking into account the changes caused by piracetam in conditions of hypokinesia, it is necessary to reconsider the indications for administration of piracetam as a nootropic agent in neurological practice.

Литература

1. *Акопян В.П.* Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии. Ж. экспер. и клин. фармакол., М., 2003, 66 (3), с.4.
2. *Акопян В.П., Мелконян К.В., Тадевосян Ю.В., Батикян Т.Б.* Влияние ГАМК на фосфоинозитидный цикл и модификации мембранных липидов синаптосом мозга крыс в условиях гипокинезии. Ж. экспер. и клин. фармакол., 2003, 66 (5), с.6.
3. *Боголепов Н.Н.* О пластичности синапсов коры больших полушарий головного мозга. Мозг: теоретич. и клинич. аспекты, М., 2003, с.106.
4. *Мелконян К.В.* Некоторые особенности гемодинамических, метаболических и морфологических изменений в головном мозге в условиях гипокинезии и под влиянием ГАМК-ергических веществ. Автореф. канд. дис., Ереван, 1993, с. 28.
5. *Сергеев П.В., Валеева Л.А., Шимановский Н.Л.* ГАМК-рецепторы и сердечно-сосудистая система. Ж. экспер. и клин. фармакол., 1998, 61(3), с. 81.
6. *Тадевосян Ю.В., Карагезян К.Г., Батикян Т.Б.* Кооперация функционирования фосфолипазы A_2 и ФИ-специфичной ФДЭ синаптосом мозга крыс при инициации ФИЦ. ДАН СССР, 1987, 295(5), с. 1254.
7. *Тадевосян Ю.В., Асатрян Л.Ю., Батикян Т.Б. и др.* Биохимия, 1996, 61(8), с. 1414.
8. *Hajos F.* An improved method for the preparation of synaptosomal fraction in high purity, Brain Research, 1975, 93(3), 1975, p. 485.
9. *Hakopian V.P.* Hypokinesia and Cerebral Blood Circulation. Athens, Greece, 2002.
10. *Hakopian V.P., Melkonyan K.V., Kevorgian G.A., Kanayan A.S.* Effects of GABA-ergic substances on cerebral blood flow and i.c. Ca^{2+} in hypokinesia. In: Neurochemstry. New York, 1997, p.1083.
11. *Klapstein C.J. Colmers W.F.* British J. Pharmacology, 1992, 105(2), p. 470.
12. *Melkonyan K.V.* Relationship between cerebrovascular diseases and hypokinesia, Offic. J. of the European Atherosclerosis Society, 2005, vol. 6/1, p.149.
13. *Melkonyan K.V.* Calcium homeostasis and signal transduction in brain cortex in conditions of hypokinesia, J. of Neurochemistry, vol.94, Suppl.2, 2005, p.392, p.204.
14. *Rapallino M.V., Cupello A., Mainardi P. et al.* Neurochem. Res., 1990, 15(6), p. 593.

УДК 616.12+615.2

Чувствительность аорты крыс к папаверину, дротаверину, кофеину и нитропруссиду натрия при ранней гипокинезии

А.В. Байков

Кафедра фармакологии ЕрГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: гипокинезия, крысы, папаверин, дротаверин, кофеин, нитропруссид натрия, изолированные сосуды, аорта

Развитие современной цивилизации характеризуется стремительным увеличением темпов научно-технического прогресса, механизации и автоматизации производства и быта, что, наряду с несомненными преимуществами, приводит к значительному сокращению подвижности и мышечной активности – гипокинезии (ГК) и ставит организм человека в необычные для него условия жизни. На рубеже третьего тысячелетия представления медицинских и биологических наук о патогенезе возникающих при ГК и адаптивных реакций неоднозначны, а порой и противоречивы, что осложняет разработку принципов профилактики и лечения последствий ГК [10–12, 18]. В связи с этим изучение механизмов гипокинетических расстройств, разработка методов и средств профилактики и лечения являются одной из задач современной медицины.

Фармакологические аспекты ГК включают два основных направления: с одной стороны, это изучение особенностей действия широко применяемых в клинической практике лекарственных средств, а с другой – выяснение возможности фармакокоррекции гипокинетических сдвигов [9,14]. Весьма важным и интригующим фактом является то обстоятельство, что имеющиеся данные относятся к ограниченному кругу фармпрепаратов и зачастую противоречивы [2,7, 13–15, 17].

Неоспоримым и общепринятым является утверждение о том, что ограничение двигательной активности является важнейшим фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [1, 10]. В связи с этим выяснение особенностей действия вазоактивных лекарственных средств имеет не только теоретическое значение, но и, бесспорно, приобретает очевидное прикладное значение.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния папаверина, дротаверина, кофеина и нитропруссида натрия на сократимость изолированных сосудов крыс в условиях ГК.

Материал и методы

В эксперименте использовались белые беспородные крысы обоих полов массой 170–220г (n=24). Лабораторные животные были произвольно распределены на 2 группы. Контрольная группа животных содержалась в обычных условиях вивария, а крысы экспериментальной группы – в индивидуальных тесных клетках из плексигласа для моделирования ГК в течение 15 суток [5]. Нами был использован метод изолированных органов для изучения сократимости сосудов *in vitro* по Блаттнеру [4]. В эксперименте использовались изолированные кольца из брюшной и грудной части аорты крыс толщиной 2 мм, соединенные платиновыми скобами. Исходная нагрузка на препарат составляла 0,6–0,8 г. В качестве перфузионного раствора использовался аэрируемый карбогеном буферный раствор Кребса-Хенселейта при t 36,5–37,0°С и pH 7,38–7,42 следующего состава: NaCl – 6,89 г, KCl – 335 мг, $CaCl_2$ – 277 мг, $MgSO_4x7H_2O$ – 246 мг, KH_2PO_4 – 136 мг, $NaHCO_3$ – 2,1 г, глюкоза – 1,08 г (в 1 л раствора). Регистрация изотонических сокращений изолированных аортальных колец проведена аппаратом Isotoniche Messeinrichtung, Германия. Оценивалось уменьшение амплитуды фенилэфрин-индуцированных сокращений под влиянием папаверина, дротаверина, кофеина и нитропруссида натрия. Фенилэфрин использовался в концентрации 10^{-7} М, папаверин – 10^{-5} М, кофеин – 10^{-4} М, дротаверин – 10^{-6} М. Дилататоры добавлялись на вершине фенилэфринового сокращения. Статистическая обработка данных проведена t-тестом Стьюдента (двухвыборочной разновидностью с неравными дисперсиями) с использованием Microsoft Excel 2000 [6].

Результаты и обсуждение

В группе животных с ограничением двигательной активности отмечается достоверное снижение выраженности дилататорного ответа изолированных аор-

тальных колец на добавление в буферный раствор папаверина, дротаверина и кофеина в тех же концентрациях (рис. и таб.). Однако в условиях ГК продолжительностью 15 суток изменение величины дилататорного ответа изолированного препарата аорты лабораторных крыс на добавление нитропруссида натрия имеет противоположную направленность – отмечается тенденция к увеличению.

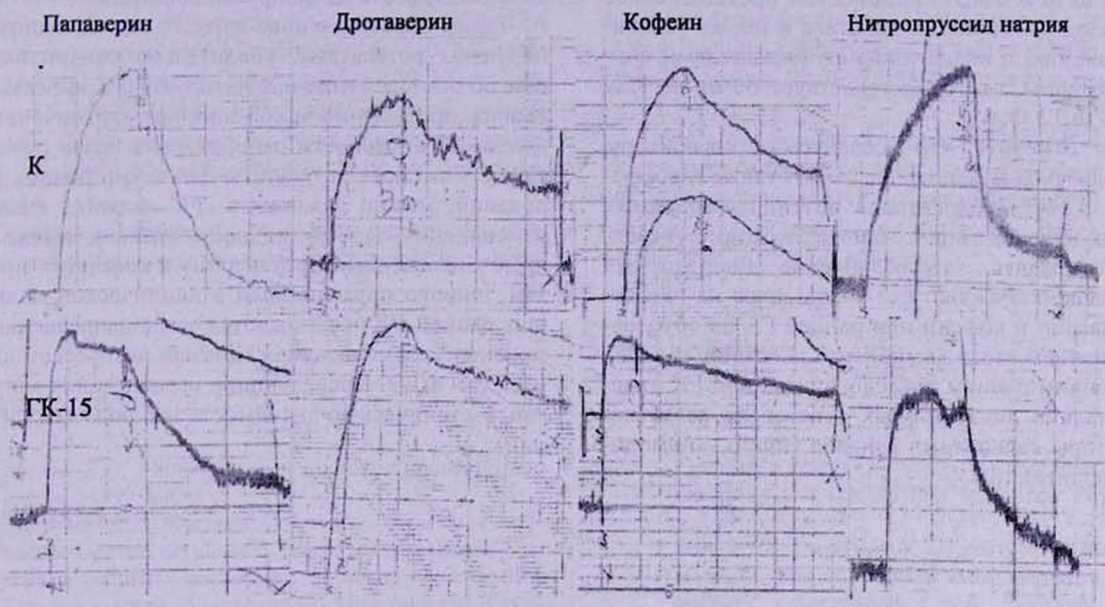


Рис. Амплитуда фенилэфрин-индуцированных сокращений под влиянием папаверина, дротаверина, кофеина и нитропруссида натрия в условиях гипокинезии

Таблица

Уменьшение амплитуды фенилэфрин-индуцированных сокращений под влиянием папаверина, дротаверина, кофеина и нитропруссида натрия в условиях гипокинезии

Группа	Папаверин	Дротаверин	Кофеин	Нитропруссид натрия
Контроль	101,30 ± 6,98% (n=9)	49,97 ± 15,83% (n=9)	38,47 ± 11,19% (n=10)	79,40 ± 11,28% (n=10)
ГК 15 суток	87,04 ± 11,29%* (n=12)	29,78 ± 7,33%* (n=12)	22,90 ± 7,01%* (n=11)	91,56 ± 3,05% (n=12)

* $p<0,05$ в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы

Каковы же возможные объяснения обнаруженных сдвигов? Считаем необходимым отметить, что выбор фармакологических агентов не случаен – имеется очевидное сходство мишеней их действия. Основным механизмом дилататорного действия папаверина, дротаверина и кофеина, как известно, является угнетение фосфодиэстераз (ФДЭ) циклических нуклеотидов. Притом папаверин и кофеин ингибируют практически все изоферменты семейства ФДЭ циклических нуклеотидов, тогда как дротаверин является селективным ингибитором ФДЭ IV. Как известно, нитропруссид натрия является донатором оксида азота. По нашему мнению, обнаруженные в ходе данного исследования сдвиги свидетельствуют о разнонаправленном изменении активности и/или экспрессии изоферментов ФДЭ циклических нуклеотидов. Очевидно снижение активности и/или экспрессии цАМФ ФДЭ в условиях ГК, т.к. селективный ингибитор цАМФ ФДЭ – дротаверин и неселективные ФДЭ ингибиторы – папаверин и кофеин в экспериментальной группе животных проявляли достоверно более слабое действие против контроля, что, возможно, может быть следствием увеличения содержания внутриклеточного Ca^{2+} при ГК [1]. Ca^{2+} угнетает аденилатциклазу [16], что, по нашему мне-

нию, опосредованно может привести к down-регуляции цАМФ ФДЭ. Весьма интересно отметить, что, согласно нашим ранним исследованиям в экспериментах с аналогичным протоколом селективный ингибитор цГМФ ФДЭ – винпоцетин проявлял более сильное вазодилатирующее действие в тех же условиях по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, что свидетельствует об up-регуляции цГМФ ФДЭ [3, 8].

Следует отметить, что исследуемые ингибиторы ФДЭ циклических нуклеотидов имеют также слабовыраженные свойства блокаторов потенциалзависимых кальциевых каналов типа L, однако, можно с уверенностью утверждать, что ослабление дилататорных ответов гладкой мускулатуры аорты крыс на папаверин, дротаверин и кофеин при ранней ГК не обусловлено изменением этого компонента действия, так как, согласно нашим ранним исследованиям, при ГК отмечается усиление дилататорных ответов на селективные блокаторы кальциевых каналов типа L – нимодипин и циннаризин [8].

Вероятно, снижение цАМФ может быть ответственным за повышение уровня активности и/или экспрессии растворимой гуанилатциклазы при ГК, что можно рассматривать как возможный механизм увеличения эффекта нитропруссида натрия.

Таким образом, в ходе данного исследования были получены результаты, убедительно свидетельствующие об ослаблении вазодилатирующего эффекта папаверина, дротаверина и кофеина при ограничении двигательной активности лабораторных крыс сроком 15 суток. Учитывая результаты данного и ранних исследований, можно заключить: ГК является фактором, изменяющим чувствительность гладких мышц аорты крыс к папаверину, дротаверину и кофеину – препаратам, широко применяемым в клинической медицине; при ранней ГК наблюдаются разнонаправленные изменения уровня активности и/или экспрессии цАМФ- и цГМФ ФДЭ. Последующие исследования могут выявить клиническую значимость наблюдаемых изменений.

Поступила 28.11.05

Առնետների մեկուսացված առրտայի զգայունությունը պապավերինի, դրոտավերինի, կոֆեինի եւ նատրիումի նիտրոպրուսիդի նկատմամբ վաղ սակավաշարժության ժամանակ

Ա.Վ. Բայկով

Հետազոտության նպատակն էր պարզել վաղ սակավաշարժության ազդեցությունը պապավերինի, դրոտավերինի, կոֆեինի և նատրիումի նիտրոպրուսիդի նկատմամբ առնետների ասորների զգայունության վրա:

Հետազոտությունները կատարվել են երկու սեռի 170-200 գ. կշռով 24 լաբորատոր առնետների վրա: Առնետների ստուգիչ խումբը պահվում էր սովորական կենդանանոցային պայմաններում, իսկ փորձարարականը՝ անհատական նեղ պլեքսիգլասե վանդակներում 15 օրվա ընթացքում՝ սակավաշարժության մոդելավորման համար: Գնահատվում էր պապավերինի /10^{-5}Մ/, դրոտավերինի /10^{-6}Մ/, կոֆեինի /10^{-4}Մ/ և նատրիումի նիտրոպրուսիդի /10^{-8}Մ/ ազդեցության ներքո մեկուսացվաց առրտալ օղերի /ՄԱՕ/ ֆենիլէֆրին-մակացված /10^{-7}Մ/ կծկման ամպլիտուդի նվազեցման աստիճանը:

Վաղ սակավաշարժության ժամանակ դիտվում է ՄԱՕ զգայունության նվազում պապավերինի, դրոտավերինի, կոֆեինի նկատմամբ: Ֆենիլէֆրին-մակացված կծկման ամպլիտուդի նվազումը վաղ սակավաշարժության ժամանակ կազմեց պապավերինի համար՝ 87,041±1,29% (ստուգիչ խմբում՝ 101,31±6,98%), դրոտավերինի համար 22,90±7,01% (ստուգիչ խմբում՝ 49,47±15,83%), կոֆեինի համար 22,90±7,01% (ստուգիչ խմբում՝ 38,471±1,19%;$p<0,05$): Ի հակառակը՝ նատրիումի նիտրոպրուսիդի հանդեպ զգայունությունը դրսևորում է աճի միտում սակավաշարժության այս շրջանում:

Հաշվի առնելով այս և նախկին հետազոտությունների արդյունքները, կարելի է եզրակացնել, որ սակավաշարժությունը հանդիսանում է առնետների մեկուսացված առրտայի հարթ մկանների պապավերինի, դրոտավերինի, կոֆեինի նկատմամբ զգայունության փոփոխության գործոն:

The sensitivity of rat isolated aorta to papaverine, drotaverine, caffeine and sodium nitroprusside in conditions of early hypokinesia

A.V. Baykov

The aim of this study was to reveal the influence of early hypokinesia on rat vessels' sensitivity to papaverine,

drotaverine, caffeine and sodium nitroprusside.

The experiments were performed on 24 mongrel rats of both sexes weighing 170-200 g. The control group of rats was placed under ordinary vivarium conditions and the experimental group – in individual narrow plexiglas cages for simulation of hypokinesia during 15 days. The ability of papaverine (10^{-5}M), drotaverine (10^{-6}M), caffeine (10^{-4}M) and sodium nitroprusside (10^{-8}M) to decrease the isotonic contractions' amplitude of isolated aortic rings (IAR), precontraced by adding phenylephrine (10^{-7}M) to Krebs-Henselheit buffer solution, has been estimated.

A decrease in sensitivity of IAR to papaverine, drotaverine and caffeine was observed during early hypokinesia. The decrease in the amplitude of phenylephrine-induced contraction appears to be 87.04±11.29% against 101.31±6.98% in control group for papaverine, 29.78± 7.33% against 49.47±15.83% in control group for drotaverine, 22.90± 7.01% ($p<0.05$) against 38.47± 11.19% in control group for caffeine. In contrast, the sensitivity of IAR to sodium nitroprusside is increased (91.56±3.05% ($p>0.05$) against 79.40±11.28% in control group) during early hypokinesia.

Taking into account the results of the current and previous works, we can conclude that hypokinesia is a factor that changes the sensitivity of rat aortic smooth muscles to papaverine, drotaverine and caffeine – drugs which are widely used in clinical medicine.

Литература

1. *Акопян В.П.* Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999, 240 с.
2. *Ахапкина В.И.* Фармакологическая коррекция циркадного ритма активности симпатоадреналовой системы в условиях антиортостатической гипокинезии. Тез. докл. конф. "Гипокинезия. Медицинские и психологические проблемы". М., 1997, с. 7.
3. *Байков А.В., Джга А., Баласанян Г.А., Саядян А.Г.* Изменение сократительных реакций изолированных сосудов крыс при ранней гипокинезии. Мат. IV Международной научно-практической конференции "Студенческая медицинская наука XXI века". Витебск, Республика Беларусь, октябрь, 2004, с. 17.
4. *Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х.* Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. 1983, 208 с.
5. *Грицук А.И., Данилова И.Г.* Клетка для моделирования длительной гипокинезии у крыс. Косм. биол. авиакосм. мед. 1986, 5, с. 51.
6. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев, 2000, 320 с.
7. *Alekseev E.I.* Morphofunctional changes in the adenohypophysis in suspended rats under the effects of support loads and retabolil, Aviakosm. Ekolog. Med., 2002, vol. 36, 4, p. 47.
8. *Baykov A.V., Harutyunyan A.S.* About the influence of vinpocetine, nimodipine and cinnarizine on rat isolated vessels in condition of hypokinesia, 19th IMSSC, Istanbul, Turkey, 2004: Abstract book, p. 136.
9. *Booth F.W., Gordon S.E., Carlson C.J., Hamilton M.T.* Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology, J. Appl. Phisiol., 2000, vol. 88, p. 774.
10. Edgerton V.R., Roy R.R. Invited revew: Gravitational biology of the neuromotor systems: a perspective to the next era, J.Appl. Physiol., 2000, vol. 89, p. 1224.
11. *Fitts R.H., Riley D.R., Widrick J.J.* Invited review: Microgravity and skeletal muscle, J.Appl. Physiol., 2000, vol. 89, p. 823.
12. *Genton L., Dupertuis Y., Maillet A., Beaufrere B., Di Nardo P., Elia M., Pichard C.* Microgravity and weightlessness: experimental model accelerates nutritional pathology, Rev. Med. Suisse Romande, 2002, vol. 122, 7, p. 339.
13. *Khakimov Z.Z., Mavlianov B.R., Rakhmanov A.Kh., Mavlianov I.R.* The effect of phytin, benzonal and their combination administered prophylactically on the pharmacodynamics of drugs metabolized in the liver in hypokinesia, Eksp. Klin. Farmakol., 1992, vol. 55, 6, p. 58.
14. *Mikhailov V.M.* Hypokinesia as a risk factor in extreme conditions, Aviakosm. Ekolog. Med., 2001, vol. 35, 2, p. 26.
15. *Noskov V.B., Goncharov I.V., Kovachevich I.V., Repenkova L.G., Kodratenko S.N., Starodubtsev A.K.* The pharmacodynamics and pharmacokinetics of furosemide during ordinary life activities and during head-down tilt hypokinesia in a healthy subject, Eksp. Klin. Farmakol., 1998, vol. 61, 4, p. 29.
16. *Papapetropoulos A., Marczin N., Mora G., Milici A., Murad F., Catravas J. D.* Regulation of vascular smooth muscle soluble guanylate cyclase activity, mRNA, and protein levels by cAMP-elevating agents, Hypertension, 1995, vol. 26, p. 696.
17. *Shashko V.S., Modin A.Iu., Il'ina S.L., Sabaev V.V., Shashkov A.V., Potapov M.G.* The pharmacological correction of hemodynamics during the simulation of the early period of adaptation to weightlessness, Aviakosm. Ekolog. Med., 1999, vol. 33, 3, p. 3.
18. *Zhang L.F.* Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? J. Appl. Physiol., 2001, vol. 91, p. 2415.

УДК 577.1:615.7

Влияние гипокинезии на постсинтетическую конформацию альбумина белых крыс

И.Ж. Лорян, О.П. Соцкий

ЕрГМУ им. М.Гераци, кафедра фармакологии

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: гипокинезия, сывороточный альбумин, флюоресцентные зонды, постсинтетическя конформация

Согласно теории "свободного лекарства", лишь не связанная часть лекарства способна оказывать фармакологическое действие и распределяться в организме, а связывание лекарств с белками крови лимитирует данные процессы. Параметры связывания лекарств с белковыми молекулами зависят от ряда факторов: физико-химических свойств лекарств, белков, окружения белковой молекулы и т.д. Многочисленными исследованиями было показано изменение параметров связывания белков, в частности сывороточного альбумина, в зависимости от характера патологии и ее тяжести [2,3]. На основе этих данных была выдвинута теория постсинтетической конформационной модификации молекулы альбумина, приводящей к изменению его связывающей способности.

Учитывая широкое распространение малоподвижного образа жизни и развитие "эпидемии" болезней, ассоциированных с недостаточной физической активностью, коллектив кафедры фармакологии ЕрГМУ более 20 лет занимается изучением различных медико-биологических аспектов, связанных с ограничением двигательной активности [1,6]. Фрагментом данных исследований является изучение влияния ограничения двигательной активности – гипокинезии (ГК) на транспортную функцию белков крови.

Ранее нами было показано снижение связывающей способности сывороточного альбумина при длительной ГК, наиболее выраженное на 15- и 45-е сутки ограничения двигательной активности [5]. Данные спектрофотометрии показали, что количественные колебания альбумина в условиях ГК находятся в пределах нормы (35–50 г/л). Отсутствие сдвигов в содержании альбумина свидетельствует о том, что наблюдаемое снижение связывающей способности альбумина при ГК не зависит от содержания альбумина. Одной из основных причин снижения связывающей способности альбумина в условиях ГК является резкое увеличение концентрации свободных жирных кислот в крови экспериментальных животных. Второй немаловажной причиной может служить изменение постсинтетической конформации молекулы белков крови, в особенности альбумина, в условиях ГК.

Сведения о природе постсинтетических конформационных переходов белков крови носят разрозненный характер и всецело определяются возможностями метода, выбранного для их изучения. Наиболее часто используются собственные абсорбционные и излучательные спектры белков, либо применяется их флюоресцентное зондирование.

С целью изучения характера постсинтетических конформационных изменений в молекулах белков крови в условиях ГК нами было изучено положение максимума и интенсивность флюоресценции флюоресцентных зондов К-35 и 1,8-АНС, а также собственная флюоресценция сывороточного альбумина крыс на 15-, 30- и 45-е сутки ГК.

Материал и методы

Исследования проведены на 42 белых беспородных крысах массой 180–200г. ГК достигалась помещением крыс в индивидуальные клетки-пеналы из органического стекла сроком на 15, 30 и 45 суток. Контрольные крысы содержались в обычных условиях вивария. Материалом для исследования служила сыворотка крови, получаемая после декапитации под эфирным наркозом.

Массовую концентрацию альбумина определяли унифицированным методом микроанализа с помощью бромкрезолового пурпурного (Delta, Армения) согласно прилагаемой инструкции. Фракции сыворотки получали согласно методике Ingam K.C.[9].

Исследование свойств альбумина сыворотки крови подопытных животных проводилось флюоресцентным методом с использованием зонда К-35 (набор реактивов «Зонд-Альбумин», серия ОП-0893, «Серумальфа», Россия) и 1,8-АНС (Sigma). Флюоресцентный зонд К-35 использовался согласно прилагаемой инструкции. Зонд 1,8-АНС использовался в виде 2мМ рас-

твора в этаноле по методике Добрецова Г.Е.[4]. Интенсивность флюоресценции зондов в сыворотке крови измеряли на флюоресцентном спектрофотометре «Hitachi MPF-2A» (Япония) в стандартных кварцевых кюветах сечением 1х1*см*. Флюориметрия К-35 и АНС проводилась при длине возбуждающего света 420 и 360*нм*, флюоресценция – 520 и 480*нм* соотвественно.

Собственная флюоресценция белков, в частности альбумина, оценивалась по положению максимума и интенсивности флюоресценции единственного триптофанового остатка в его молекуле при длине возбуждающего света 269*нм*.

При получении спектров флюоресценции концентрацию белка варьировали с целью обеспечения примерного равенства экстинкции при длине волны возбуждения; экстинкция составляла 0,05–0,08. Для каждого из спектров белка регистрировали фон поглощения растворителя.

Значения измеряемых величин представлены в виде средних величин (X) из n результатов измерений и стандартного отклонения. Достоверность различий между измеряемыми параметрами определяли по t-критерию Стьюдента, двухвыборочного для двустороннего распределения. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 11.0.

Результаты и обсуждение

Кристаллографический анализ молекулы альбумина выявил наличие 6 основных связывающих центров. В фармакологическом аспекте важную роль играют следующие центры связывания: I "варфариновый", локализованный во IIa субдомене молекулы альбумина, и II "диазепамовый", локализованный в IIIa субдомене [8]. Для выяснения характера постсинтетических изменений в молекуле альбумина нами были выбраны флюоресцентные зонды К-35 и 1,8-АНС, обладающие различным аффинитетом по отношению к центрам связывания альбумина. Флюоресценция зонда К-35 исходит как от I, так и от II центров связывамия, тогда как флюоресценция 1,8-АНС практически полностью зависит от II центра связывания.

Как видно из представленных в таблице данных, положение максимума флюоресценции зонда 1,8-АНС во все исследуемые сроки ГК практически не изменяется. По-видимому, конформационные изменения касаются не всех структур белковой молекулы, а точнее не зтрагивают участки, с которыми взаимодействует 1,8-АНС. Интенсивность флюоресценции 1,8-АНС на 30- и 45-е сутки ГК незначительно увеличивается, что, возможно, связано с конформационными изменениями в области IIIa субдомена молекулы альбумина.

Таблица

Положение максимума и интенсивность флюоресценции 1,8-АНС и К-35, концентрация альбумина в сыворотке крови крыс на 15-, 30- и 45-е сутки ГК

Группа животных	Положение максимума флюоресценции (λ нм)		Интенсивность флюоресценции		Концентрация альбумина (г/л)
	1,8-АНС	К-35	1,8-АНС (F1,8-АНС)	К-35 (FК-35)	
Контроль (n=12)	472,2±5,65	505±0,7	33.00±5.32	35.04±10.15	39,75±6.1
Гипокинезия 15 суток (n=10)	470,41±6,6	505±5,7	31.09±9.39	39.857±2.89*	44±11.6
Гипокинезия 30 суток (n=10)	470,9±7,54	520±8,8**	37.88±12.0*	34.285±4.90*	41,8±7.67
Гипокинезия 45 суток (n=10)	473,21±5,5	515±4,08**	36.9±6.55*	23.64±9.69**	41±3.7

Примечание * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем

Изучение данных максимума флюоресценции К-35 показало статистически достоверное смещение в длинноволновую область на 30- и 45-е сутки ГК приблизительно на 15 и 10нм соотвественно. Наряду со смещением положения максимума флюоресценции наблюдается статистически достоверное уменьшение интенсивности флюо-

ресценции в те же сроки ограничения двигательной активности. Снижение интенсивности флюоресценции в определенной степени можно объяснить связыванием жирных кислот с III и IV специфичными центрами связывания для жирных кислот, которые локализованы в области IIIa субдомена, т.к. связывание с данными центрами аллостерически снижает аффинитет лигандов к I центру связывания [7]. Как было показано нами ранее, коэффициент корреляции между связывающей способностью альбумина и содержанием жирных кислот имеет среднюю степень выраженности (в максимальном случае $r=-0,67$, $p<0,05$). Частичное несоответствие связано с возможным тушением флюоресценции за счет других метаболитов, образующихся в условиях ГК, либо изменением глубины I центра связывания.

В пользу данного предположения говорят данные, полученные при изучении собственной флюоресценции альбумина. Согласно имеющимся сведениям, связывающие центры альбумина представляют собой гидрофобные пространства, ограниченные спиральными участками полипептидной цепи. В одном из таких спиральных участков центрального домена – в субдомене II-а молекулы альбумина локализован единственный триптофановый остаток. Характер изменений триптофановой флюоресценции на 30- и 45-е сутки ограничения двигательной активности стереотипен. В условиях длительной ГК наблюдается длинноволновое смещение максимума флюоресценции от 335±0,5нм до 340±0,8нм и 342±1,2нм, соотвественно. Одновременно регистрировалось снижение интенсивности флюоресценции. Эти данные коррелируют с результатами, полученными при изучении параметров флюоресценции К-35. Изменения спектров флюоресценции молекулы альбумина свидетельствуют о переходе хромофора (триптофана) в более полярное окружение, что отражает процесс сужения гидрофобной полости и уменьшения емкости связывающего центра.

Практическое отсутствие изменений со стороны флюоресцентных показателей 1,8-АНС дает основание считать, что в условиях длительного ограничения двигательной активности постсинтетические конформационные изменения в молекуле альбумина наиболее выражены на уровне IIa домена, т.е. в I центре связывания. Это может отразиться на связывающей способности лекарств с выским аффинитетом к I центру связывания. Последнее имеет важное значение при использовании лекарств с выской связывающей способностью к I центру в условиях ГК.

Поступила 17.11.05

Սակավաշարժության ազդեցությունը սպիտակ առնետների ալբումինի հեպսինթետիկ կոնֆորմացիայի վրա

Ի.Ժ. Լոռյան, Օ.Պ. Սոցկի

Հետազոտվել է արյան շիճուկի ալբումինի հետսինթետիկ կոնֆորմացիոն փոփոխությունների բնույթը սակավաշարժության 15, 30 և 45-րդ օրերին՝ ուսումնասիրելով Կ-35 և 1.8-ԱՆՍ ֆլուորեսցենտային զոնդերի ֆլուորեսցենցիայի բարձրագույն ալիքը և ինտենսիվությունը, ինչպես նաև շիճուկային ալբումինի սեփական ֆլուորեսցենցիան:

Ցույց է տրված, որ 1.8-ԱՆՍ ֆլուորեսցենտային զոնդի ֆլուորեսցենտային ցուցանիշները գրեթե չեն ենթարկվում փոփոխությունների սակավաշարժության հետազոտվող բոլոր ժամանակաշրջաններում: Ուստի, ենթադրվում է, որ սակավաշարժության պայմաններում շիճուկային ալբումինի հետսինթետիկ կոնֆորմացիոն փոփոխությունները առավելագույնս դրսևորվում են I-a դոմենում, այսինքն I-ին կարգի կապման կենտրոնում: Վերջինս ունի մեծ նշանակություն սակավաշարժության պայմաններում I-ին կարգի կապման կենտրոնի նկատմամբ բարձր խնամակցություն ունեցող դեղերի կիրառման ժամանակ:

The influence of hypokinesia on the white rat serum albumin postsynthetic conformation

I.Zh. Loryan, O.P. Sotskiy

It has been investigated the character of postsynthetic conformational changes in the molecule of serum albumin by measuring the maximum and intensity of fluorescence of fluorescent probes 1.8-ANS and K-35 and intrinsic fluorescence of serum albumin in the serum of white rats under conditions of prolonged hypokinesia. It is shown that maximum of fluorescence of 1.8-ANS has been unchanged in all periods of hypokinesia. So, we suppose that postsynthetic conformational changes in the molecule of serum albumin are more expressed in the II-a domain or het I binding site. It is very important in case of using drugs with high affinity to the I binding site under conditions of hypokinesia.

Литература

1. *Акопян В.П.* Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
2. *Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е.* Альбумин сыворотки крови в клинической медицине, книга первая. М., 1994.
3. *Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е.* Альбумин сыворотки крови в клинической медицине, книга вторая. М., 1998.
4. *Добрецов Г.Е., Миллер Ю.И., Колчин Ю.А.* Взаимодействие N–фенил-1-амино-8-сульфонафталина с альбумином в сыворотке крови при гипербилирубинемии. Укр. биохим. журн., 1990, т. 62, 5, с. 29.
5. *Лорян И.Ж.* Связывающая способность сывороточного альбумина в условиях длительной гипокинезии. Мед. наука Армении, 2004, XLIV, 1, с. 39.
6. *Booth F.W., Manu V., Chakravarthy* J. Appl. Physiol., 2002, 93:3.
7. *Hamilton J.A.* Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2002, 67:65.
8. *He X.M., Carter D.C.* Nature, 1992, 358:209.
9. *Ingam K.C.* Arch. Biochem., 1978, 186:106.

УДК 577.1+612.82

Գլխուղեղում ճարպերի գերօքսիդացման գործընթացները 45օրյա սակավաշարժության պայմաններում

Ա.Ս. Հովհաննիսյան

Մ. Հերացու անվ. ԵրՊԲՀ, դեղաբանության ամբիոն

375025, Երևան, Կորյունի 2

Բանալի բառեր. սակավաշարժություն, ճարպերի գերօքսիդացում, գլխուղեղ

Տարաբնույթ սթրեսային գործոնների ազդեցությունները բջջային կառույցների վնասման և բջջի մահվան պատճառ են հանդիսանում, որոնց հիմքում ընկած են ազատ ռադիկալների, մասնավորապես թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացման ֆիզիկո-քիմիական գործընթացները [5]: Վերջիններս ընթանում են նաև նորմալ ֆիզիոլոգիական պայմաններում և մասնակցում են անոթների տոնուսի [18], բջջային պրոլիֆերացիայի և պրոստագլանդինների սինթեզի [9], ֆագոցիտների մանրէասպան ազդեցության [6], կատեխոլամինների օքսիդացման, նյութափոխանակային գործընթացների [11] կարգավորմանը: Ազատ ռադիկալների մշտապես գործող որոշակի կայուն մակարդակը օրգանիզմում կարգավորվում է հակաօքսիդանտային համակարգի (ՀՕՀ) ակտիվությամբ: Սակայն, երբ խախտվում է պրոօքսիդանտային և հակաօքսիդանտային համակարգերի միջև եղած հավասարակշռությունը առաջանում է օքսիդատիվ սթրեսի պատկեր [1]: Այդ դեպքում ազատ ռադիկալների գերառաջացումը բերում է ճարպերի, սպիտակուցների և նուկլեինաթթուների տարածուն ախտահարմանը [12,17,19]՝պատճառ դառնալով մեռուկի կամ ապոպտոզի ճանապարհով բջջի մահվան: Ճարպերի գերօքսիդացման (ՃԳՕ) առաջնային ակտիվացումը հանդիսանում է սթրես պատասխանի ազդանշան, իսկ նրա արգասիքները՝ ազատ ռադիկալների և գերօքսիդների տեսքով՝ սթրեսի առաջնային միջնորդանյութեր [3]:

Քաղաքակիրթ երկրներում լայն տարածում ստացած ժամանակակից ապրելակերպի դրսևորում հանդիսացող սակավաշարժությունը (ՍՇ) բերում է մի շարք օրգան համակարգերի ախտահարմանը՝ պատճառ դառնալով այս կամ այն հիվանդության առաջացմանը: Այն, որպես հոգեհուզական, խրոնիկական սթրեսի հատուկ տեսակ, նույնպես բերում է ազատ ռադիկալային գործընթացների ակտիվացմանը:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ նյարդային հյուսվածքը առանձնահատուկ զգայուն է օքսիդացնող գործընթացների հանդեպ, որը պայմանավորված է նրանով, որ այն հարուստ է գերչհագեցած ճարպաթթուներով [8], ներբջջային երկաթի իոններով [7], իրենց ինքնաօքսիդացման արդյունքում ազատ ռադիկալային շղթայի խթաններ արտադրող կենսաբանական ակտիվ նյութերով [17], իրենց ընկալնող կենսագործունեության արդյունքում ջրածնի պերօքսիդի առաջացմանը բերող ֆերմենտներով: Այստեղ մեծ նշանակություն ունի նաև այլ օրգանների հետ համեմատ ուղեղային հյուսվածքի ցածր հակաօքսիդանտային ակտիվությունը [14] :

Հարկ է նշել, որ ուղեղային հյուսվածքի իշեմիկ վնասման պաթոգենեզում ազատ ռադիկալային գործընթացների մասնակցությունը ուղեղի տարբեր կառույցներում տարբեր է [8,14]:

Տվյալ հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել 45օրյա ՍՇ պայմաններում պրոօքսիդանտային, հակաօքսիդանտային համակարգերի ակտիվության փոփոխությունները, ինչպես նաև պարզել ՃԳՕ գործընթացների ինտենսիվությունը մալոնային երկալդեհիդի (ՄԵԱ) մակարդակով:

Նյութը և մեթոդները

Փորձերը կատարվել են 130-160գ 30 արու սպիտակ առնետների վրա: Առնետները բաժանվել են 2 խմբի՝ ազատ հսկիչ և փորձարարական: Փորձարարական խմբի առնետները գտնվել են 45 օր ՍՇ պայմաններում: 45-րդ օրը առնետները նեմբուտալային ընդհանուր անզգայացման տակ ենթարկվել են գլխատման, անմիջապես գլխուղեղը հեռացվել է գանգատուփից և սառույցի վրա՝ օգտագործելով հատուկ հարթաչափական կետեր, անջատվել է գլխուղեղի զգայաշարժիչ կեղևը, հիպոկամպը, հիպոթալամուսը և ուղեղիկը: Այնուհետև նշված մասերը հոմոգենիզացվել և ցենտրիֆուգվել են: Նշված բոլոր գործողությունները կատարվել են 0-4°C ջերմաստիճանի պայմաններում: Անջատված վերնստվածքային հեղուկը օգտագործվել է կենսաքիմիական ցուցանիշների որոշման համար:

Ասկորբատ-կախյալ և NADPH-կախյալ ՃԳՕ-ի ինտենսիվությունը որոշվել է Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков-ի մեթոդով [2], որը հիմնված է քիմբարբիտուրաթթվի հետ ՄԵԱ-ի փոխազդեցության հետևանքով վարդագույն քրոմոգենի առաջացման վրա: ՄԵԱ-ի մակարդակը որոշվել է ըստ Yoshioka T.-ի [20]: ՀՕՀ-ի ակտիվությունը պարզելու համար որոշվել է սուպերօքսիդդիսմուտազի (ՍՕԴ) [15] և կատալազի [1]

ակտիվությունը:

Սպիտակուցը որոշվել է ըստ Lowry-ի [13]:

Արդյունքների վիճակագրական մշակումը կատարվել է ըստ Mann-Whitney-ի U թեսթի անկախ խմբերի համար: P<0.05-ի դեպքում խմբերի միջև փոփոխությունը ընդունվել է որպես վիճակագրորեն հավաստի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Օրգանիզմում ազատ ռադիկալային օքսիդացմանն առավել շատ ենթարկվում են բջջաթաղանթի և լիպոպրոտեիդների կազմի մեջ մտնող գերչհագեցած ճարպաթթուները: Այս դեպքում նշված թիրախների գերօքսիդացման աղբյուր կարող են հանդիսանալ ֆերմենտատիվ և/կամ ոչ ֆերմենտատիվ ճանապարհով առաջացած ազատ ռադիկալները [4]:

Տվյալ հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ 45 օր ՍԾ-ը, համեմատ ազատ հսկիչ խմբի, քերում է գլխուղեղի զգայաշարժիչ կեղևում, հիպոկամպում, հիպոթալամուսում և ուղեղիկում NADPH-կախյալ (ֆերմենտատիվ) ԾԳՕ գործընթացների ինտենսիվության վիճակագրորեն հավաստի ակտիվացմանը համապատասխանաբար 70.71, 65.1, 93.12 և 52.76%-ով (աղյ. 1): Այս պայմաններում, ազատ հսկիչ խմբի հետ համեմատ, փորձարարական խմբում դիտվում է ասկորբատ կախյալ (ոչ ֆերմենտատիվ) ԾԳՕ գործընթացների ինտենսիվության վիճակագրորեն հավաստի ակտիվացում միայն հիպոթալամուսում 113.33%-ով, իսկ կեղևում, հիպոկամպում և ուղեղիկում տեղի է ունենում վերջինիս վիճակագրորեն հավաստի ընկճում 38.65, 38.59 և 42.59%-ով համապատասխանաբար (աղյ. 1):

Աղյուսակ 1

45օրյա ՍԾ պայմաններում ֆերմենտատիվ և ոչ ֆերմենտատիվ ԾԳՕ ինտենսիվության ցուցանիշները, ՄԵԱ-ի մակարդակը գլխուղեղի տարբեր մասերում

Գլխուղեղի մասեր	NADPH-կախյալ ԾԳՕ (նմ ՄԵԱ/մգ սպիտ)		Ասկորբատ-կախյալ ԾԳՕ (նմ ՄԵԱ/մգ սպիտ)		ՄԵԱ (նմ ՄԵԱ/մգ սպիտ)	
	հսկիչ	45 օր. ՍԾ	հսկիչ	45 օր. ՍԾ	հսկիչ	45 օր. ՍԾ
Զգայաշարժիչ կեղև	14.088±1.305	24.05±1.281*	28.85±2.51	17.7±1.74*	0.883±0.042	0.35±0.153*
Հիպոկամպ	14.922±1.842	24.636±2.593*	28.17±2.23	17.3±3.45*	0.499±0.31	0.502±0.026
Հիպոթալամուս	17.712±1.182	27.056±2.726*	28.88±5.43	61.61±3.46*	0.488±0.028	0.626±0.125*
Ուղեղիկ	12.176±0.9	23.514±1.315*	24.23±4.21	13.91±2.22*	0.376±0.015	0.233±0.041*
	n_1=5	n_2=5	n_1=5	n_2=5	n_3=5	n_4=5

Բոլոր ցուցանիշները տրված են M±SD տեսքով
* P<0.05

NADPH-կախյալ ԾԳՕ գործընթացների ինտենսիվության մեծացման հետ մեկտեղ ասկորբատ կախյալ ԾԳՕ գործընթացների ինտենսիվության նվազման պայմաններում, ԾԳՕ գործընթացների վերաբերյալ վերջնական պատկերացում կազմելու համար որոշվել է ԾԳՕ վերջնական արգասիք հանդիսացող ՄԵԱ-ի մակարդակը:

Փորձերի արդյունքում պարզվել է, որ 45 օր ՍԾ-ը վիճակագրորեն հավաստի ազդում է ՄԵԱ-ի մակարդակի վրա միայն կեղևում, ուղեղիկում և հիպոթալամուսում, ընդ որում կեղևում նրա մակարդակը ընկնում է 60.36%-ով, իսկ հիպոթալամուսում 9.4%-ով վիճակագրորեն հավաստի բարձրանում է համեմատ ազատ հսկիչ խմբի (աղյ. 1):

Պրոօքսիդանտային համակարգի ակտիվության հետ համեմատ նմանատիպ տարաուղղված փոփոխություններ են դիտվում նաև ՀՕՀ-ի առաջին գծի պաշտպանության ֆերմենտների՝ ՍՕԴ-ի և կատալազի ակտիվության հետ: Վերջիններս մասնակցում են թթվածնի ակտիվ ձևերի՝ սուպերօքսիդ անիոն ռադիկալի և ջրածնի պերօքսիդի թունազերծմանը համապատասխանաբար:

Այսպես 45օրյա ՍԾ-ը բերում է գլխուղեղի զգայաշարժիչ կեղևում, հիպոկամպում, հիպոթալամուսում և ուղեղիկում ՍՕԴ-ի ակտիվության վիճակագրորեն հավաստի նվազմանը համապատասխանաբար 42.95, 36.35, 49.57, 37.79%-ով հսկիչ խմբի հետ համեմատ (աղյ. 2): Այլ պատկեր է դիտվում կատալազի ակտիվության հետ: Այն վերը նշված կառույցներում վիճակագրորեն հավաստի ակտիվանում է համապատասխանաբար 56.67, 20.8, 27.82 և 38.46%-ով (աղյ. 2):

Աղյուսակ 2

45օրյա ՍԾ պայմաններում ՀՕՀ-ի ակտիվության ցուցանիշները գլխուղեղի տարբեր մասերում

Գլխուղեղի մասեր	ՍՕԴ		Կատալազ	
	հսկիչ	45 օր. ՍԾ	հսկիչ	45 օր. ՍԾ
Զգայաշարժիչ կեղև	1.483±0.031	0.846±0.177*	0.18±0.009	0.282±0.009*
Հիպոկամպ	1.799±0.085	1.145±0.234*	0.187±0.012	0.282±0.019*
Հիպոթալամուս	2.191±0.268	1.363±0.117*	0.221±0.017	0.306±0.032*
Ուղեղիկ	3.048±0.087	1.537±0.108*	0.266±0.026	0.34±0.034*
	n_5=5	n_6=5	n_5=5	n_6=5

Բոլոր ցուցանիշները տրված են M±SD տեսքով
* P<0.05

ՍՕԴ-ի ակտիվության իջեցումը այս դեպքում կարող է բացատրվել ռեակտիվ թթվածնային միացությունների գերառաջացման հետևանքով սպիտակուցների ուժեղացված ակտիվազերծմամբ, քայքայմամբ կամ գենի էքսպրեսիայի իջեցմամբ [10]: Վաղ կատարված հետազոտություններում ցույց է տրված, որ ռեակտիվ թթվածնային միացությունների գերառաջացումը կարող է բերել ՍՕԴ-ի ակտիվության ընկճմանը [21]:

Հայտնի է, որ կատալազի ոչ ակտիվ ձևից ակտիվ ձևին անցնելու համար անհրաժեշտ է NADPH [7]: Ելնելով նրանից, որ 45օրյա ՍԾ պայմաններում զգալիորեն ակտիվանում է NADPH-կախյալ ՃԳՕ, կարելի է անուղղակիորեն եզրակացնել, որ ՍԾ-ը բերում է NADPH-ի քանակի շատացմանը: Սրանով էլ կարելի է բացատրել 45օրյա ՍԾ պայմաններում կատալազի ակտիվության բարձրացումը:

Այսպիսով՝ ամփոփելով վերը նշվածը, կարելի է եզրակացնել, որ հիպոկինետիկ սթրեսի պայմաններում գլխուղեղում օքսիդատիվ սթրեսի հանդեպ առավել զգայուն թիրախ է հանդիսանում հիպոթալամուսը, ինչի մասին է վկայում նրանում ֆերմենտատիվ և ոչ ֆերմենտատիվ ՃԳՕ գործընթացների առավել ինտենսիվ ընթացքը, ինչպես նաև ՄԵԱ մակարդակի աճը: Գլխուղեղի մնացած մասերում ՃԳՕ ընթանում է հիմնականում ֆերմենտատիվ ուղիով, ինչը մեզ թույլ է տալիս ենթադրել, որ հիպոկինետիկ սթրեսի պայմաններում պաթոգենետիկ պրոցեսների հիմքում կարող է ընկած լինել նաև թաղանթային պաթոլոգիան:

Поступила 08.11.05

Перекисное окисление липидов в головном мозге при 45-дневной гипокинезии

А.С. Оганесян

Целью настоящей работы является исследование активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы в сенсомоторной коре головного мозга, гипоталамусе, гиппокампе и в мозжечке при 45-дневной гипокинезии.

Данные наших исследований показывают, что 45-дневная гипокинезия приводит к активации NADPH-зависимого ПОЛ во всех вышеуказанных отделах головного мозга, активации процессов аскорбат-зависимого ПОЛ в гипоталамусе, но к снижению в остальных отделах головного мозга, снижению активности супероксиддисмутазы и повышению активности каталазы во всех отделах головного мозга. В результате данных изменений количество малонового диальдегида, который является показателем интенсивности процессов ПОЛ, повышается в гипоталамусе и снижается в сенсомоторной коре головного мозга и мозжечке.

Таким образом, особенностью 45-дневной гипокинезии является своеобразное изменение про- и антиоксидантных систем в различных отделах головного мозга, обусловливающих развитие оксидантного стресса.

Lipid peroxidation processes in the brain at 45-day hypokinesia

A.S. Hovhannesyan

The aim of this study was to determine the influence of 45-day hypokinesia on the activity of lipid peroxidation processes (LPO) and antioxidant defense system in sensomotor cortex, hyppocampus, hypothalamus and cerebellum. Our results showed that activation of NADPH-dependent LPO in all brain regions, activation of ascorbate dependent LPO in hypothalamus and its inhibition in other brain parts, inhibition of superoxide dismutase and activation of catalase in all above mentioned brain regions take place during 45-day hypokinesia. In result of these changes, the level of malondialdehyde, which is a marker of LPO intensity, is increased in hypothalamus and decreased in sensomotor cortex and cerebellum. So, we can conclude that 45-day hypokinesia leads to expressed changes of the activity of prooxidant and antioxidant systems and the processes of LPO, which take place differently in different brain regions and determine the specificity of hypokinetic stress.

Գրականություն

1. *Асатиани В.С.* Ферментные методы анализа. М., 1969, с. 611.
2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.,1972.
3. *Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М., 2000.
4. *Ланкин В.З., Тихозе А.К.* Кардиология, 2000, 7, с. 48.
5. *Лысенко А.В., Менжерицкий А.М.* Нейрохимия, 2003, т. 20, 32, с.127.
6. *Маянский А. Н., Маянский Д.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск, 1989.
7. *Arivazhajan P., Shila S., Kumar S.et al.* Experimental Gerontology, 37, 2002, p. 803.
8. *Choi J.H., Yu B.P.* Free Radic. Biol. Med., 1995, 18, p. 133.
9. *Cross A.R., Jonen O.T.* Biochim. Biophys. Acta,1991,vol.1057, p.281.
10. *Davies K.J., Lin S.W., Pacifii R.E.* J. Biol. Chem., 1987, 262, p. 9914.
11. *Fliss H., Menard M.* Arch. Biochem. Biophys., 1992, vol. 293, p.195.
12. *Lalini Ramanathan, Seema Gulyani, Robert Nienhuis, Jeroma M.* Siegel Neurochemistry, vol. 13, 17, Aug. 2002, p. 1387.
13. *Lowry O., Rosenbrough N., Fari A.J.* Biol. Chem., 1952,193 (1), p.265.
14. *Naga K.K., Pawigrahi M., Babu P.P.* J. of Tissue Research, 2004, vol. 4(2), p.189.
15. *Nishikimi M., Rao N., Yagi K.* Biochim. Biophys. Res. Communs.,1972,46(2), p.849.
16. *Patockova J., P. Martlol et al.* Physiol. Res., 2003, 52, p.131.
17. *Rubanyi G.M.* Free Radic. Biol. Med., 1988., vol 4, p.107.
18. *Srinivasan V.* Ind. J. Exp. Biol., 2002, 40, p. 668.
19. *Yoshioka T., Kawadae K., Shimada T., Mori M.* Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135(3) p. 372.
20. *Yunoki M., Kawauchi M., Ukita N. et al.* Acta Neurochir., 1998, 71, p.142.

УДК 616.12:611:577.1:616.2

Սրտամկանի մորֆոհիստոքիմիական, մեկտաբոլիկ փեղաշարժերը ադրենալինի կարդիոտոքսիկ ազդեցության եւ թոքերի հիպերվենտիլյացիայի պայմաններում

Վ.Ա. Օհանյան

Մ. Հերացու անվ. ԵրՊԲՀ, բժշկական կենսաբանության և գենետիկայի ամբիոն

375025 Երևան, Կորյունի 2

Բանալի բառեր. սրտամկանի իշեմիա, կատեխոլամիններ, անոթային և նյարդային կազմավորումներ, մալոնային դիալդեհիդ, թոքերի հիպերվենտիլյացիա

Սրտամկանի փորձարարական նեկրոզի առաջացումը հաճախ կատարվում է ծախ կորոնար անոթի վայրընթաց ճյուղի կապման միջոցով: Սակայն սրտամկանը նեկրոզը կարող է առաջանալ նաև ոչ կորոնարոգեն ճանապարհով՝ մասնավորապես զանազան տոքսինների, կատեխոլամինների (ԿՏ) մեծ դեղաչափերի ազդեցության հետևանքով [4]: Սթրեսային իրավիճակում ԿՏ սեկրեցիայի ուժեղացումը ուղեկցվում է արյան մեջ նրանց քանակի ավելացմամբ, որի հետևանքով ուժեղանում են սրտի կծկումները, իսկ գոյություն ունեցող թթվածնի քանակը չի բավարարում սրտի հարաճուն պահանջը, առաջանում է հարաբերական հիպօքսիա, սրտամկանի մեռուկ [6, 8, 9]:

Ներկայումս սրտամկանի իշեմիայի կանխարգելման և բուժման համար օգտագործվում են մեծ քանակությամբ դեղամիջոցներ՝ մասնավորապես b-ադրենոբլոկատորներ, որոնք սրտամկանի ադրենալինային ախտահարման դեպքում չեն տալիս լիարժեք արդյունք [3, 10]:

Տվյալ աշխատանքում ներկայացված են մեր կողմից կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքները, որոնք վերաբերվում են ադրենալինի կարդիոտոքսիկ դեղաչափերի ներարկումից հետո սրտամկանում առաջացած մորֆոհիստոքիմիական և կենսաքիմիական տեղաշարժերին ու թոքային գազափոխանակության լավացման միջոցով նրանց հնարավոր կանխարգելմանը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունները կատարվել են ոչ գծային սպիտակ Վիստար ցեղի արու առնետների (150-180գ) և շինշիլա ցեղի ճագարների (2-2.5կգ կենդանի քաշով) վրա, ենթբուտալային անզգայացման պայմաններում (ճագարներին 30 մգ/կգ ներերակային, առնետներին 40մգ/կգ դեղաչափով, ներորովայնային):

Կենդանիները բաժանվել են երեք խմբի. առաջին խումբը կազմել են ինտակտ կենդանիները: Երկրորդ խմբի կենդանիներին ներերակային ներարկվել է ադրենալինի հիդրոտարտատի

0.18%-լթ՝ ճագարներին 0.2մլ/կգ [2], առնետներին՝ 1.8մգ/կգ [6] դեղաչափով: Երրորդ խմբի կենդանիները նախապես միացվել են արհեստական շնչառական ապարատին (20մլ/կգ շնչառական ծավալով, 60-70 շնչ. շարժում/րոպե, սենյակային օդ) և այդ ֆոնի վրա ներարկվել է ադրենալինի նույն դեղաչափը:

Ուսումնասիրվել է առնետների սրտամկանը սնող մազանոթային [5] և ներսրտային (ադրեներգիկ և խոլիներգիկ) նյարդային համակարգը [7]: Որոշվել է նաև լիպիդների պերօքսիդային օքսիդացման (ԼՊՕ) միջանկյալ արգասիք՝ մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) քանակական տեղաշարժերը [11], իսկ ճագարների մոտ՝ նաև կրեատին ֆոսֆոկինազի (ԿՖԿ) MB ֆրակցիան [1]:

Արդյունքների վիճակագրական մշակումը կատարվել է. "Биостатика" ծրագրով ըստ Ստյուդենտի t-ցուցանիշի:

Արդյունքները ու դրանց քննարկումը

Մեր կողմից կատարված հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ադրենալինի (Ա) կարդիոտոքսիկ դեղաչափերի ներմուծումից հետո առաջին 7–8 րոպեների ընթացքում առաջանում է սրտի ամպլիտուդի և հաճախականության մեծացում, ապա առաջանում է առիթմիա և կանգ: Կենդանիների հերձման ժամանակ դիտվում է թոքերի և սրտամկանի արտահայտված այտուց, արյունազեղումներ, նրանց չափսերի զգալի մեծացում:

Սրտամկանի մանրադիտակային պատրաստուկներում հայտնաբերվում է մազանոթների անհավասար լեցունություն, տեղ-տեղ նրանց պատը ենթարկվում է դեստրուկցիայի, զգալիորեն պակասում է գործող մազանոթների թիվը սրտամկանի միավոր մակերեսում, իսկ մազանոթների լուսանցքում և միջմազանոթային տարածություններում դիտվում են մեծ քանակությամբ արյան ձևավոր տարրեր, որոնք վկայում են անոթների

պատի թափանցելիության մեծացման մասին:

Մեր կողմից կատարված մորֆոմետրիկ չափումները ցույց են տվել, որ ինտակտ կենդանիների սրտի ձախ փորոքի պատում մազանոթների միջին տրամագիծը կազմում է 6.1±0.24 մկմ, իսկ նրանց ընդհանուր երկարությունը՝ 1 *մմ*^{2} մակերեսում՝ 3400±96.5 մմ (աղյ.): Ա-ի կարդիոտոքսիկ դեղաչափերի ներարկումից մազանոթների տրամագիծը հավաստիության սահմաններում չի փոփոխվում, սակայն նրանց երկարությունը զգալիորեն պակասում է (2465± 85.7մմ): Գործող մազանոթների թվի նվազման հետևանքով հավաստիորեն փոքրանում է մազանոթների նյութափոխանակային մակերեսը 21.5%: Հիպերվենտիլյացիայի պայմաններում Ա-ի ազդեցությունից հետո զգալիորեն ավելանում է և գործող մազանոթների թիվը, և նրանց նյութափոխանակության մակերեսը, մոտենալով ինտակտ կենդանիների համապատասխան ցուցանիշներին:

Որոշակի տեղաշարժեր են դիտվում ինտրակարդիալ նյարդային համակարգում, որոնք արտահայտվում են նյարդաթելերի վարիկոզ լայնացմամբ, տեղ-տեղ նրանց ֆրագմենտացիայով, իսկ հատկապես ձախ փորոքի պատի ծայրային նյարդաթելերում զգալիորեն թուլանում է նրանց լյումինիսցենցիա առաջացնելու ունակությունը (նկ. 1):

Այդ նույն պայմաններում խոլիներգիկ կազմավորումներում զգալիորեն պակասում է ացետիլխոլինէսթերազի (ԱԽԷ) ակտիվությունը, որն արտահայտվում է պղնձի սուլֆիդի նստվածքի քաց դեղնավուն գունավորմամբ: Բացի այդ, պռոտոգանգլիոնար նյարդաթելերը հաճախ չեն հայտնաբերվում ԱԽԷ-ի ակտիվության խիստ ընկճման հետևանքով:

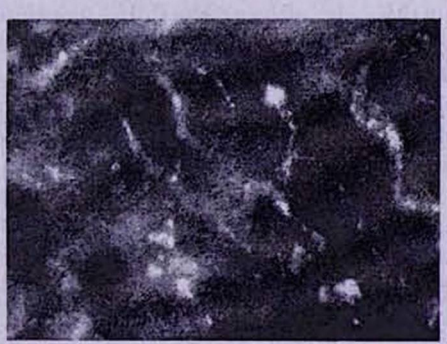
Աղյուսակ

Սրտամկանի մազանոթային համակարգի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակը բնութագրող ցուցանիշները առնետների մոտ աղրենալինի կարդիոտոքսիկ դեղաչափերի ներարկումից հետո

Կենդանիների խումբը	Մազանոթների տրամագիծը d-(մկմ)	Մազանոթների երկարությունը մմ	Նյութափոխանակային մակերեսը (մմ^2)	Մազանոթների հունի ծավալը մմ^3
I	6.1±0.24	3400± 96.5	65.12± 3.65	0.1± 0.009
II	6.6* ±0.42	2465** ± 85.7	51.08** ± 0.52	0.0858* ±0.01
III	6.82$^{\circledcirc}$ ± 0.45	3520$^{\circledcirc\circledcirc}$ ± 92.4	75.38$^{\circledcirc\circledcirc}$ ±6.18	0.129$^{\circledcirc}$ ± 0.019

*- P<0.05, ** - P<0.001 տարբերության հավաստիությունը ստուգիչ կենդանիների համեմատությամբ,
$^{\circledcirc}$ - P<0.01, $^{\circledcirc\circledcirc}$ - P<0.001 տարբերության հավաստիությունը երկրորդ խմբի կենդանիների համեմատությամբ:

Արհեստական շնչառական ապարատին միացված կենդանիների սրտամկանում ինչպես համակարգում, այնպես էլ ինտրակարդիալ նյարդային կազմավորումներում նկատելի մորֆոլոգիական փոփոխություններ չեն դիտվում, ինչը վկայում է այն մասին, որ թոքային գազափոխանակության լավացումը կանխում է սրտամկանում մորֆոֆունկցիոնալ տեղաշարժերի և նեկրոզի զարգացումը (նկ. 2):

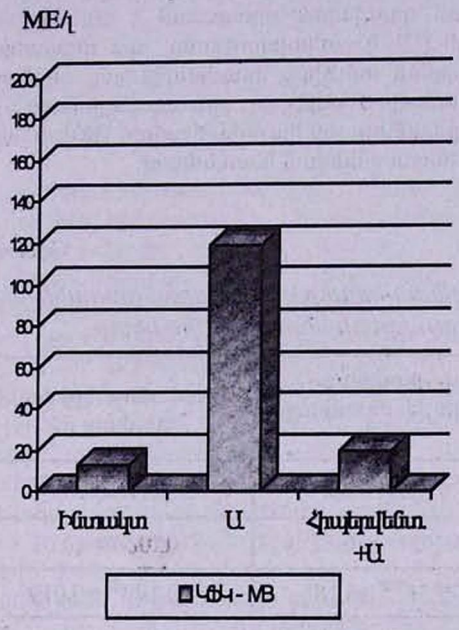


Նկ. 1. Առնետի սրտամկան: Աղրենալինի կարդիոտոքսիկ դեղաչափի ներարկումից հետո: Դիտվում է նյարդաթելերի ֆրագմենտացիա, լյումինիսցենցիոն հատկության նվազում: Falk-Hillarp-ի մողիֆ. մեթոդ: Օկ.10, օբ. 40:

Նկ. 2. Առնետի սրտամկան: Հիպերվենտիլյացիայի պայմաններում աղրենալինի կարդիոտոքսիկ դեղաչափի ներարկումից հետո:
Նկատվում է արտահայտված լյումինիսցենցիայով նյարդաթելեր: Falk-Hillarp-ի մողիֆ. մեթոդ: Օկ.10, օբ 40:

Հետաքրքիր տվյալներ են ստացվել նաև կարդիոսպեցիֆիկ ֆերմենտի՝ ԿՖԿ MB ֆրակցիայի և ԼՊՕ միջանկյալ արգասիք մալոնային դիալդեհիդի քանակական տեղաշարժերի ուսումնասիրություններից:

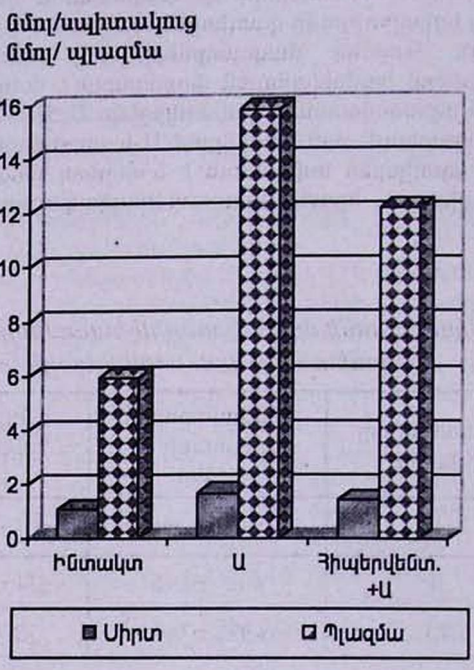
Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ինտակտ կենդանիների մոտ ԿՖԿ-MB ֆրակցիայի ակտիվությունը կազմում է 12.91±1.2 ՄԵ/լ: Ա-ի կարդիոտոքսիկ դեղաչափերի ներարկումից հետո այն



Գծանկար 1. ԿՖԿ-MB-ի ակտիվության փոփոխությունները Ա-ի ներարկումից հետո և հիպերվենտիլյացիայի պայմաններում:

բարձրանում է մոտ 800%, P<0.001 (գծանկ. 1): Այդ վկայում է այն մասին, որ սրտամկանում զարգանում է խոշոր օջախային ենթլոզ:

Թոքային գազափոխանակության լավացման պայմաններում Ա-ի ներարկումից հետո զգալիորեն նվազում է ֆերմենտի ակտիվությունը և այն մոտենում է ինտակտ կենդանիների արյան պլազմայում ֆերմենտի ակտիվության մակարդակին (19.98±3.46ՄԵ/լ):



Գծանկար 2. ՄԴԱ-ի քանակական տեղաշարժերը սրտամկանում և արյան պլազմայում Ա-ի կարդիոտոքսիկ դեղաչափի ներարկումից հետո և հիպերվենտիլյացիայի պայմաններում:

Ի դեպ, թոքային գազափոխանակության լավացման ֆոնի վրա Ա-ի հիստոտոքսիկ ազդեցության կանխարգելումը ենթատվում է նաև ՄԴԱ-ի ուսումնասիրություններից ստացված տվյալներից: Այսպես, ինտակտ կենդանիների սրտամկանում ՄԴԱ-ը կազմում է 1.1± 0.09 *նմոլ/մգ* սպիտակուց, մինչդեռ արյան պլազմայում այն կազմում է 5.93±0.57 նմոլ/մլ պլազմա: Ի տարբերություն ինտակտ կենդանիների, Ա-ի կարդիոտոքսիկ դեղաչափերի ներարկումից հետո ենթատվում է ՄԴԱ-ի քանակի զգալի բարձրացում ինչպես սրտամկանում, այնպես էլ արյան պլազմայում (գծանկ. 2): Այսպես, սրտամկանում նրա քանակը բարձրանում է 53.6% (P<0.001), իսկ արյան պլազմայում՝ 166.5% (P<0.001):

Ի տարբերություն վերոհիշյալի, թոքերի արհեստական հիպերվենտիլյացիայի պայմաններում Ա-ի ներարկումից հետո ՄԴԱ-ի քանակը սրտամկանում նվազում է մոտ 24.5% (P<0.01), իսկ արյան պլազմայում՝ 23.2 % (P<0.01):

Այսպիսով, Ա-ի կարդիոտոքսիկ դեղաչափի ներարկման հետևանքով կենդանիների սրտամկանի մազանոթային և ներսրտային նյարդային կազմավորումներում առաջանում են զգալի տեղաշարժեր, որոնք արտահայտվում են անոթների պատի թափանցելիության խիստ մեծացմամբ, գործող մազանոթների թվի պակասեցմամբ, աղրենոցեպտիկ նյարդային թելերում լյումինիսցենցիայի զգալի նվազմամբ և ացետիլխոլինէսթերազի ակտիվության թուլացմամբ, ինչը և կարող է դառնալ կարդիոմիոցիտների սնուցման խանգարման և ենթլոզի առաջացման պատճառ: Այդ գործընթացի մասին են վկայում սրտամկանի մետաբոլիկ տեղաշարժերը, որոնք արտահայտվում են ԿՖԿ MB ֆրակցիայի և ՄԴԱ-ի քանակի նկատելի բարձրացմամբ:

Հիպերվենտիլյացիայի պայմաններում կատեխոլամինների կարդիոտոքսիկ դեղաչափերի ազդեցության ներքո չեն դիտվում հեմոմիկրոցիրկուլյացիայի,

ներսրտային նյարդային կազմավորումների փոփոխություններ և նյութափոխանակության տեղաշարժեր, ինչը վկայում է կատեխոլամինների բացասական ազդեցության կանխման մասին:

Поступила 09.11.05

Морфогистохимические, метаболические изменения сердечной мышцы при ее адреналовом повреждении и в условиях гипервентиляции легких

В.А. Оганян

Изучено состояние гемомикроциркуляции, адренергические и холинергические структуры сердца, а также активность МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) и количество малонового диальдегида (МДА) в сердце и плазме крови при адреналовом повреждении миокарда и в условиях гипервентиляции легких.

Показано, что под воздействием кардиотоксических доз катехоламинов наблюдается выраженное изменение микроциркуляторного русла и интракардиальной иннервации сердца, повышение активности КФК-МВ и МДА.

В условиях искусственной гипервентиляции легких все изученные показатели в пределах достоверности не изменяются, что свидетельствует о предотвращении повреждающего действия адреналина на миокард.

Myocardial morphohistochemical, metabolic changes under influence of cardiotoxic doses of adrenalin and pulmonary hyperventilation

V.A. Ohanyan

The cardiac haemomicrocirculation, adrenergic and cholinergic neural structures, as well as the activity of MB fraction of creatine phosphokinase (CPK-MB) and malon dialdehide (MDA) contents were studied in myocardium and blood serum in adrenalin-induced myocardial injury and pulmonary hyperventilation.

It was revealed that cardiotoxic doses of catecholamines cause significant alterations in myocardial microcirculation and intracardiac neural structures, increase both CPK-MB and MDA, while in mechanical hyperventilation conditions no significant changes occur, which may testify to prevention of adrenaline-induced myocardial injury.

Գրականություն

1. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М., 2004, с. 388.
2. *Кубышкин Ф. Б., Мазурец А.Ф., Ерохина А.Н.* Особенности энергетического обмена миокарда при экспериментальной катехоламиновой кардиомиопатии, Ж. экспер. и клин. мед. 1990, 6, с. 591.
3. *Марцевич С.Ю.* Лечение ß-блокаторами сердечно-сосудистых заболеваний: Место метопролола и его различных лекарственных форм, Кардиология, 2003, 12, с. 78.
4. *Оганов Р.Г., Масленников Г.Я.* Сердечно-сосудистые заболевания в России и возможности их профилактики, Мед. наука Армении НАН РА, 2004,т. XLIV, 1, с.3.
5. *Сисакян С.А.* Изучение архитектоники капиллярной системы сердца, скелетных мышц и некоторых других органов с помощью модифицированного метода Гомори по определению активности кислой фосфатазы, Cor et Vasa, 1977, 19, 4/5, с. 334.
6. *Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А.* Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск , 1972.
7. *Швелев В.Н.* Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология. Архив патологии, 1999, 3, с. 50.
8. *Blom M., Janszky I., Balog P., Orth-Gomer K., Wamala S.P.* Social relations in women with coronary heart disease: the effects of work and marital stress, J. Cardiovasc. Risk, 2003, vol.10, 3, p. 201.
9. *Breschi M.C., Scatizzi R., Martinotti E., Pellegrini A., Soldani P., Paparelli P.* Morphofunctional changes of noradrenergic innervation of the rat cardiovascular system after varying duration of noise stress, Int. J. Neurosci., 1994, vol. 75, 1-2, p.73.
10. *Buschmann I., Schaper W.* Arteriogenesis versus angiogenesis: Two mechanisms of vessel growth, J. Pathol., 2000, vol. 190, 14, p. 338.
11. *Yoshioka T,. Kawada K., Shimoda T., Mori M.* Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, vol. 135, 3, p. 372.

УДК 616.006.445.616.08

Некоторые стороны патогенеза легочных осложнений при ионизирующем облучении и в стадии развития признаков лейкемии

С.С. Дагбашян

Гематологический центр МЗ РА, кафедра гематологии ЕрГМУ им. М.Гераци

375014,Ереван, ул. Нерсисяна, 7

Ключевые слова: легкие, ионизирующее облучение, мембранные фосфолипиды, адениловые нуклеотиды, Na^+/K^+-АТФ-аза

Республика Армения относится к числу стран, для которых проблемы ядерной и радиационной безопасности имеют особенно актуальное значение в связи с реконсервацией в 1994 г. АЭС. Определенное значение имеет также широкое применение радиоактивных веществ и источников ионизирующих излучений в различных областях науки, техники и, особенно, в медицине, что, как известно, составляет большую часть дозы облучения населения, получаемую от техногенных источников радиации [18].

Как известно, радиоактивные вещества поступают в организм главным образом через легкие при вдыхании воздуха, загрязненного газообразными радиоактивными продуктами или радиоактивной пылью. Хотя попавшие в легкие радиоактивные элементы довольно быстро резорбируются и поступают в организм, в самой ткани легких может создаться более высокая, чем в других органах, концентрация радиоактивных продуктов, вследствие чего легкие могут подвергаться более интенсивному облучению. В свою очередь макрофаги легких, фагоцитируя пылевые частицы, создают небольшие центры излучения с более значительной плотностью ионизации [2, 13, 19].

Установлено [5, 13, 19, 21, 23, 27, 30], что часть радионуклидов после аварии на Чернобыльской АЭС до сих пор обнаруживается в ткани легких облученных лиц в виде включений в альвеолярные макрофаги, являющиеся клетками-мишенями при этой пылевой нагрузке. Такая клетка становится источником повреждения легочных структур, являясь очагом высвобождения свободных радикалов, фактором некроза опухолей, других биологически активных субстанций.

Анализ показателей распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, в динамике с 1989 по 1995 гг. выявил их рост почти по всем нозологическим формам. Среди них, в частности, распространенность ЗНО органов дыхания составила в 1995 г. 17,6% от числа солидных опухолей и 15,9 % от общего числа всех ЗНО, выявленных у ликвидаторов аварии. Почти 60% из них приходилось на ЗНО легких, трахеи и бронхов. Показатель распространенности ЗНО органов дыхания в 1995 г. в 5,6 раза превысил уровень 1989 г. [8, 13, 23].

Приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что лучевое поражение организма представляет собой комплекс нарушенных биохимических процессов и избирательное поражение отдельных органов и систем организма. Избирательность действия обусловливается химическими особенностями первичных радиохимических реакций, протекающих в различных мембранных структурах. В зависимости от дозы радиации и времени после облучения, характер лучевого поражения организма определяется отказом той или иной клеточной функции, принадлежащей пораженным радиочувствительным клеткам, и включением компенсаторных механизмов в непораженных радиоустойчивых органах.

Механизмы, обусловливающие молекулярные изменения метаболизма легких при ионизирующем облучении и в стадии развития признаков лейкемии, мало изучены.

Учитывая большую теоретическую и практическую значимость и актуальность затронутых вопросов, важное значение приобретает изучение патогенетических нарушений легких и разработка методов коррекции нарушенных метаболических процессов при ионизирующем облучении. Экспериментальное исследование обменных процессов в легких может способствовать выявлению конкретных участков нарушения метаболизма, лежащих в основе радиационных поражений, и разработке методов целенаправленной коррекции этих повреждений.

Материал и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах линии Вистар массой 160–180г. Животных облучали в Научном центре радиационной медицины и ожогов на аппарате РУМ-17 в дозе 3 Гр, силе тока – 18 мА, напряжении – 187кВ, мощности дозы – 0,26 Гр/мин,

кожно-фокусном расстоянии – 60см. В опытах были использованы гомогенаты, экстракты, супернатант и микросомальные фракции эритроцитов и клеток легочной ткани. Митохондрии, микросомы и растворимую фракцию получали общепринятым методом дифференциального центрифугирования.

Фракционирование индивидуальных ФЛ осуществляли методом тонкослойной хроматографии [24] в модификации Казаряна П.А. [9] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (ЧССР). Для разделения ФЛ использовали систему растворителей хлороформ-метанол-вода (65:25:4). Липидный фосфор определяли по Светашеву В.И. [20]. Содержание ФЛ выражали в процентах от суммы и в мкг липидного фосфора на 1 г ткани.

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях определяли по выходу малонового диальдегида (МДА) в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [14], оптическую плотность измеряли при 535 нм. Содержание липидных перекисей рассчитывали по коэффициенту экстинкции МДА [4] и выражали в усл. ед. или в мкм МДА на 1 г ткани.

Определение активности фосфолипазы A_2 проводили в эритроцитах крови и супернатанте ткани легкого спектрофотометрическим методом [32] в модификации Казаряна П.А. [9] на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 578 нм. При определении активности фермента в качестве субстрата использовали постоянные количества ФЛ (раствор фосфатидилхолина), выделенных из яичного желтка. Результаты выражали в условных единицах (поглощение при 578 нм х 100).

Активность глицерокиназы, L-α-глицерофосфатдегидрогеназы (ГФД) (реакция окисления L-α-глицерофосфата) и L-α-глицерофосфата в тканях определяли по методу Kennedy [35].

Определение активности ГФД (в реакции восстановления диоксиацетонфосфата (ДОАФ) проводили по методу Beisenherz et al. [29]. Оптическую плотность измеряли спектрофотометрически при длине волны 340 нм, активность ферментов выражали в мкм $НАДН_2$ на 1 г свежей ткани.

Фракционирование адениловых нуклеотидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии [24] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (ЧССР). Идентификацию нуклеотидов производили с помощью свидетелей (стандартов), а затем в каждой фракции определяли количество неорганического фосфора [20]. Оптическую плотность измеряли спектрофотометрически на СФ-46 при 815 нм. Количество нуклеотидов рассчитывали по формуле с использованием коэффициентов молярных экстинкций. Рассчитывали соотношение АТФ/АДФ [26]. Для оценки соотношений активности энергосинтезирующих и энергоутилизирующих систем клеток использовали показатели энергетического заряда (ЭЗ) [28].

Определение активности АТФ-аз проводили по модифицированному методу Фиске и Субарроу [7], основанному на регистрации прироста неорганического фосфора в среде в ходе АТФ-азной реакции. Среда определения Na^+/K^+-АТФ-азы, помимо необходимых катионов, содержала 0,1мМ уабаин. Реакцию начинали добавлением в пробы раствора АТФ нужной концентрации, прекращали с помощью 5 % раствора ТХУ.

Активность Na^+/K^+-АТФ-азы изучали по разности между общей АТФ-азной активностью и активностью Mg^{2+}-зависимой АТФ-азы. Активность ферментов выражали в мкг неорганического фосфора на 1 мг белка. Оптическую плотность измеряли на СФ-46 при длине волны 700 нм.

Статистическую обработку данных производили с учетом критерия достоверности по Фишеру-Стьюденту.

Результаты и обсуждение

В первой части работы мы изучали изменения показателей фосфолипидного обмена при ионизирующем облучении. В результате проведенных исследований установлено, что облучение в дозе 3 Гр характеризуется существенным нарушением метаболизма мембранных ФЛ в ткани легкого, что проявляется значительным снижением относительного содержания фосфоинозитидов (ФИ), сфингомиелинов (СФМ) и фосфатидилхолинов (ФХ) с одновременным увеличением уровня фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), дифосфатидилглицеринов (ДФГ) и фосфатидилглицеринов (ФГ) на 5-е сутки после облучения (рис.1). При этом отмечается резкое (почти восьмикратное) повышение уровня цитотоксичных лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) и более чем двукратное увеличение фосфатидных кислот (ФК) – промежуточных продуктов фосфатидогенеза.

После облучения отмечается также снижение абсолютного содержания ФЭ, тогда как их относительное содержание в этих условиях заметно увеличивается.

Картина несколько меняется и на 10-й день исследования (рис.1). Наблюдается значительное усиление процессов расщепления мембранных глицерофосфолипидов, в частности превращения диацильных ненасыщенных ФХ в моноацильные насыщенные цитотоксичные ЛФХ. При этом уровень последних возрастает в 16 раз. Образующиеся в результате расщепления ФЛ значительные количества ненасыщенных жирных кислот и лизоФЛ оказывают токсическое и мембранолитическое действие с подавлением в них деятельности липидзависимых мембраносвязанных ферментных систем.

В этих условиях наблюдается также статистически достоверное повышение уровня ФК и ФГ (33,8 и

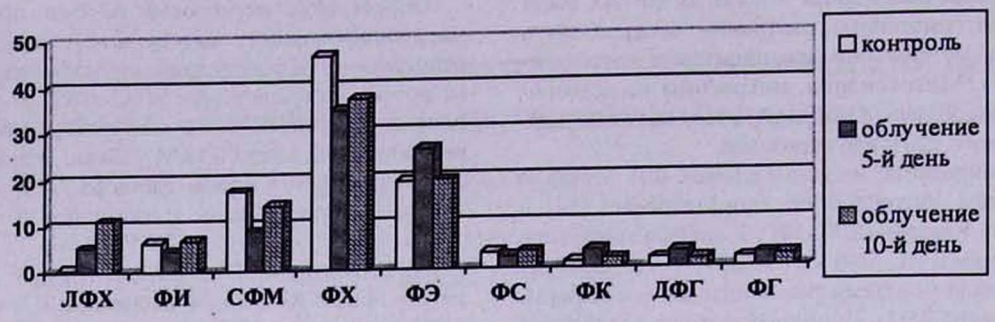


Рис. 1. Изменения отношений содержания фосфолипидов легких на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения (в % от суммы)

27,2% соответственно) на фоне снижения СФМ и ДФГ. Относительное содержание остальных фракций ФЛ колеблется в пределах нормальных величин.

Однако обнаруженная картина существенно меняется при изучении абсолютного содержания фосфатидов-глицеридов легочной ткани на 10-е сутки облучения (рис.2). Статистически достоверное снижение уровня большинства фракций ФЛ ткани легких приводит к резкому снижению суммарных ФЛ в этом органе (с 615,66±47,74 до 389,18±24,79 мкг липидного фосфора на 1 г ткани).

Рис. 2. Изменения абсолютного содержания индивидуальных фосфолипидов легочной ткани на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения (в мкг липидного фосфора на 1 г свежей ткани)

Таким образом, ионизирующее облучение характеризуется существенными количественными и качественными изменениями индивидуальных ФЛ легочной ткани.

Для интерпретации возможных молекулярных механизмов действия облучения на мембранные структуры клеток прежде всего следует иметь в виду асимметрию в локализации отдельных представителей ФЛ в биомембранах. Установлена [11, 12, 25] преимущественная локализация ФХ и СФМ в наружном слое мембран, в то время, как фосфатидилсерины (ФС) и ФЭ располагаются во внутреннем слое. По нашим данным, воздействию облучения в большей степени подвергаются фосфатиды поверхностного слоя мембран. Как на 5-е, так и на 10-е сутки наблюдения отмечается значительное снижение уровня ФХ и СФМ. При этом изменения ФЭ и ФС, представленных во внутреннем слое мембран, менее выражены.

Ионизирующее облучение характеризуется также нарушением фосфолипид-фосфолипидных (ФЛ/ФЛ) соотношений в легочной ткани (рис.3). При этом наблюдается заметное изменение коэффициентов соотношений ЛФХ/ФХ и ФХ/ФК. Резкое повышение величины ЛФХ/ФХ (с 0,015 до 0,302) указывает на усиление процессов деградации ФЛ – глицеридов, а снижение соотношения ФХ/ФК (особенно на 5-й день исследования) свидетельствует о подавлении процессов биосинтеза мембранных фосфатидов-глицеридов.

Снижение абсолютного содержания большинства фракций ФЛ при облучении сопровождается также изменением соотношений нейтральных и кислых ФЛ и отношения холинсодержащих ФЛ (ФХ + СФМ) к аминсодержащим (ФЭ + ФС).

Для выяснения молекулярных механизмов нарушения качественного и количественного состава мембранных ФЛ наши дальнейшие исследования были

Рис. 3. Изменения ФЛ/ФЛ соотношений в легких на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения

направлены на изучение интенсивности течения процессов ПОЛ и расщепления ФЛ в легочной ткани на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения.

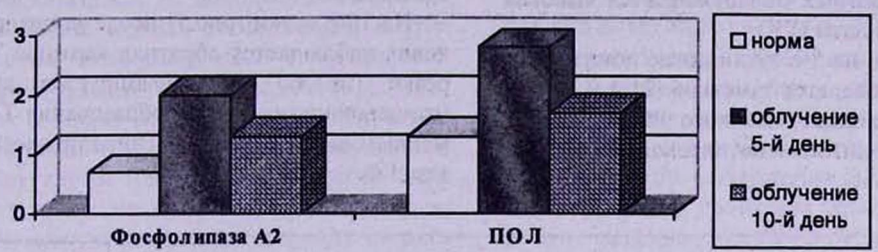


Рис. 4. Изменения активности фосфолипазы A_2 и процессов ПОЛ на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения

Результаты проведенных исследований (рис.4) свидетельствуют о резком (трехкратном) увеличении активности фосфолипазы A_2 на фоне значительного усиления скорости процессов ПОЛ. Повышение активности указанного фермента согласуется с приведенными выше результатами исследований о резком (почти восьмикратном) увеличении содержания цитотоксичных ЛФХ и уменьшении уровня ФХ в ткани легких после облучения.

Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что при различных стрессорных состояниях организма, в том числе и при радиационном стрессе, реакции перекисного окисления, а вместе с тем и деятельность мембраносвязанных ферментов, проявляют фазовые изменения с последовательным чередованием стадий активирования и ингибирования в отдельных органах, обусловленные спецификой тканевого метаболизма. Такие тканевые адаптационные ответы обеспечиваются за счет мобилизации из депо собственных защитных антиоксидантных систем, в частности α-токоферола и других антиоксидантов, перераспределением их в органах и тканях [1, 3, 6, 11, 12, 34, 36].

В условиях нашего эксперимента на 10-е сутки после облучения наблюдается заметное ингибирование процессов переокисления липидов и активности фосфолипазы A_2 в ткани легких по сравнению с предыдущим сроком (5-й день) наблюдения. Обнаруженный факт, по-видимому, связан с увеличением затрат эндогенных антиоксидантов, в частности α-токоферола. Вместе с тем высокий уровень цитотоксичных ЛФХ и продуктов переокисления липидов может быть причиной развития деструктивных изменений в легочной ткани при облучении.

Ингибирование переокисления липидов на 10-е сутки наблюдения (по сравнению с 5-м днем) может быть также следствием возможного повышения супероксидперехватывающей активности в исследуемой ткани за счет усиленной секреции кортикостероидов, катехоламинов и пептидных гормонов.

Таким образом, ионизирующее облучение характеризуется интенсификацией процессов ПОЛ и расщепления ФЛ легких, что приводит к изменению липид-липидных и возможно липид-белковых взаимоотношений в мембранных структурах клеток ткани легкого.

Приведенные данные частично выявляют молекулярные механизмы, лежащие в основе количественных изменений индивидуальных ФЛ в легочной ткани при ионизирующем облучении. Изменения фосфолипид-фосфолипидных соотношений могут быть обусловлены не только усилением процессов их деградации и свободнорадикального окисления, но и нарушением скорости фосфатидогенеза, что и являлось предметом наших дальнейших исследований.

С этой целью нами было изучено состояние глицерокиназного и гликолитического путей образования L-α-глицерофосфата (ГФ), являющегося промежуточным соединением в процессах синтеза глицеролипидов. При этом исследовались не только интенсивность образования ГФ из диоксиацетонфосфата (ДОАФ) – промежуточного продукта гликолиза, но и скорость обратной реакции, т. е. реакции превращения ГФ в ДОАФ. Изучали также количественные сдвиги основных субстратов: ГФ и ДОАФ в ткани легкого при облучении.

Как следует из полученных данных (рис.4), в нормальных условиях в легких скорость противоположно направленных реакций взаимопревращения ГФ, катализируемых одной и той же L-α-глицерофосфатдегидрогеназой (ГФД) почти одинакова. В легочной ткани интактных животных обнаруживается высокая активность глицерокиназы (ГК).

По нашим данным, на 5-е сутки после ионизирующего облучения наблюдается заметное (21,4 %) активирование ГК на фоне одновременного (40 %) ингибирования активности цитоплазматической ГФД, что свидетельствует о нарушении как глицерокиназного, так и гликолитического путей образования ГФ и, следовательно, глицерофосфолипидов биомембран. При этом отмечается более значительное (81 %) ингибирование митохондриальной ГФД. Подавление деятельности обеих форм ГФД на 5-е сутки после облучения свидетельствует не только о торможении гликолитического пути синтеза ГФ, но и нарушении глицерофосфатного «челнока», обеспечивающего транспорт экстрамитохондриального водорода в митохондриях.

Учитывая, что функционирование глицерофосфатного челночного механизма создает возможность прямого окисления гликолитически генерированного НАДН цитоплазмы дыхательной цепью митохондрий, можно говорить о частичном подавлении процессов энергообеспечения легких при изученных состояниях организма.

На 10-е сутки (рис.5) после ионизирующего облучения наблюдается обратная картина. Так, например, резко (на 60 %) ингибируется активность ГК (глицерокиназный путь образования ГФ) с одновременным активированием гликолитического пути синтеза ГФ.

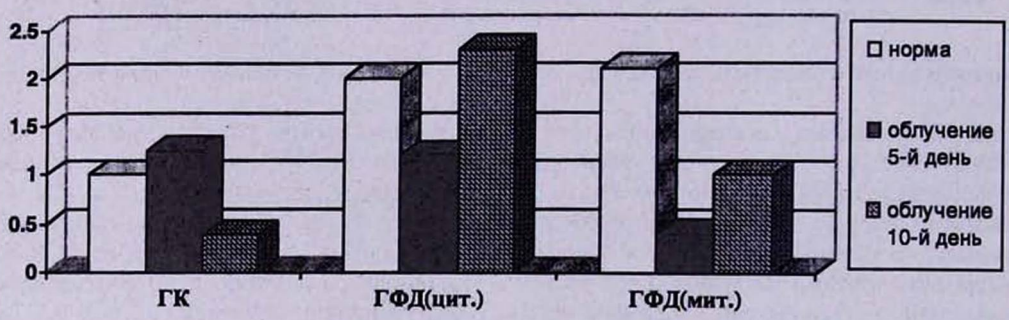


Рис. 5. Активность ферментов фосфатидогенеза, концентрации ГФ и ДОАФ в легочной ткани на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения

Обнаруженные нарушения в системе глицерофосфатного «челнока» в ткани легкого при облучении свидетельствуют о возможных отклонениях в процессах энергообразования, диктуют необходимость исследования биоэнергетических процессов. В связи с этим последующая серия исследований посвящена изучению качественных и количественных сдвигов адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и деятельности некоторых ферментных систем метаболизма этих соединений в легочной ткани подопытных животных.

В настоящее время считаются установленными нарушения энергетического обмена в различных тканях при действии ионизирующих излучений. Установлено уменьшение содержания аденозинтрифосфата в тканях в период клинических проявлений лучевой патологии. Разобщение окислительного фосфорилирования в различных органах считают первичным биохимическим проявлением лучевого поражения.

Облучение в легочной ткани сопровождается статистически достоверным снижением количества аденозинтрифосфата, сопровождаемого заметным повышением процентного содержания моно- и дифосфорных производных аденозина. При этом наиболее существенным является изменение данных показателей на 5-е сутки после облучения (рис.6).

Рис. 6. Содержание компонентов адениловой системы легочной ткани при ионизирующем облучении (в % от суммы)

Второй срок исследования (10 дней после ионизирующего облучения) характеризуется восстановлением указанных показателей, не доходящим до уровня контрольных величин. Однако наблюдаемый в этих условиях низкоэнергетический сдвиг в адениловой системе (снижение АТФ и нарастание АМФ и АДФ) свидетельствует о явных нарушениях биоэнергетики клетки. Заметна также тенденция к снижению энергетического заряда клеток (0,8 и 0,3 на 5-е сутки; 0,8 и 0,5 на 10-е сутки исследований), что указывает на низкую степень заполнения адениловой системы высокоэргическими связями.

Таким образом, в сложной картине нарушенных метаболических процессов легочной ткани при облучении важное место занимает дефицит АТФ с соответствующими изменениями содержания промежуточных продуктов метаболизма этих соединений, в частности, повышение количества нуклеозидмонофосфатов.

Полученные данные позволяют отметить также неоднородность метаболических ответов в системе адениловых нуклеотидов в разные сроки после облучения. Нет сомнений, что нарушение деятельности глицерофосфатного "челнока" на 5-е сутки наблюдения в свою очередь может привести к частичному изменению транспорта экстрамитохондриального водорода в митохондрию и оказать определенное влияние на процессы генерирования аденозинтрифосфата. Одной из возможных причин уменьшения содержания нуклеозидтрифосфатов может быть и усиление процессов АТФ-азного гидролиза макроэргов, а также снижение активности щелочной и кислотной фосфатаз, что имеет место при данной патологии.

Согласно литературным данным [17, 22, 33], в условиях лучевого воздействия массивная мобилизация энергетических ресурсов организма осуществляется благодаря активации аденилатциклазы в тканях и увеличению в них содержания цАМФ с последующим активированием процессов липолиза и гликогенолиза. В этих условиях усиливается также расход АТФ на различные энергетические процессы, особенно на активный транспорт веществ с участием Na^+/K^+-АТФ-азы.

Вышеизложенное послужило основанием для исследования АТФ-азной активности в ткани легких при ионизирующем облучении.

Для нормальной работы системы АТФ-аз и обеспечения липид-белкового взаимодействия необходима структурная целостность липопротеидной мембраны. Известно, что ФЛ биомембран выступают в качестве аллостерических эффекторов, способных реактивировать или реингибировать ферменты [6, 33]. Установлена связь между концентрационными изменениями мембранных ФХ и ФС и деятельностью Na^+/K^+-АТФ-азы. Подавление активности последней наблюдается в инозитдефицитных клетках, в то время как избыточное количество ФЭ, наоборот, приводит к повышению активности Mg^{2+}-АТФ-азы [6, 15].

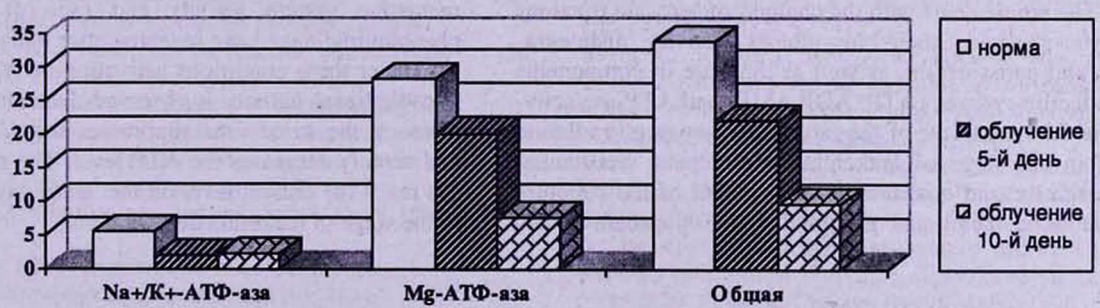


Рис. 7. Активность АТФ-аз в легочной ткани на 5-е и 10-е сутки после ионизирующего облучения

Как показали результаты проведенных нами исследований (рис.7), ионизирующее облучение характеризуется существенным подавлением деятельности АТФ-аз. При этом отмечается определенная связь между изменениями индивидуальных ФЛ и показателями адениловой системы. Ингибирование активности Na^+/K^+-АТФ-азы на 5-е и 10-е сутки после облучения (74 и 69 % соответственно) сопровождается одновременным резким снижением уровня ФХ и повышением ФС.

Значительное ингибирование активности АТФ-аз на фоне активации процессов ПОЛ и деградации ФЛ, безусловно, может приводить к нарушению проницаемости биомембран в отношении ионов и веществ. Уменьшение уровня АТФ в условиях кислородного голодания сопровождается усилением процессов анаэробного окисления углеводов как вспомогательного резервного механизма генерирования макроэргических соединений.

Таким образом, ионизирующее облучение характеризуется нарушением метаболизма мембранных ФЛ, ингибированием активности мембраносвязанных АТФ-аз, усилением процессов гидролиза АТФ и, возможно, нарушением активного транспорта ионов в клетках ткани легких. Существенные изменения качественного и количественного состава основных липидов биомембран, процессов синтеза и распада большинства фракций глицерофосфолипидов, уровня адениловых нуклеотидов, а также деятельности ионотранспортных систем наиболее выражены на 10-е сутки, в стадии развития признаков лейкемии.

Поступила 03.08.05

Թոքային բարդությունների որոշ ասպեկտները իոնիզացնող ճառագայթման ժամանակ եւ լեյկեմիայի ախտանիշների զարգացման փուլում

Ս.Ս. Դաղբաշյան

Աշխատանքը նվիրված է թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների առանձին ֆրակցիաների պարունակության, նրանց կենսասինթեզի, քայքայման և գերօքսիդացման պրոցեսների արագության, ինչպես նաև ադենիլային համակարգի բաղադրամասերի /ԱԵՖ, ԱԴՖ, ԱՄՖ/ մակարդակի փոփոխությունների, ԱԵՖ-ազային ակտիվության ուսումնասիրությանը փորձարարական կենդանիների թոքային հյուսվածքում և էրիթրոցիտներում նորմայում և իոնիզացնող ճառագայթման ժամանակ:

Հաստատված է, որ ճառագայթումը բնութագրվում է հյուսվածքային բջիջների թաղանթային առանձին լիպիդների որակական և քանակական կազմի զգալի տեղաշարժերով, ֆոսֆոլիպիդների կենսասինթեզի որոշ ֆերմենտային համակարգերի գործունեության ճնշմամբ, ֆոսֆոլիպիդ-ֆոսֆոլիպիդային հարաբերակցության փոփոխությամբ, լիպիդային գերօքսիդացման և ֆոսֆոլիպազ A_2-ի ակտիվության բարձրացմամբ, ինչպես նաև ԱԵՖ-ազային ակտիվության ընկճմամբ, ԱԵՖ-ի մակարդակի կտրուկ իջեցմամբ: Նշված ցուցանիշները հասնում են իրենց կրիտիկական արժեքներին հատկապես ճառագայթման 10-րդ օրը՝ լեյկեմիայի ախտանիշների զարգացման փուլում:

Some aspects of lung injuries after ionizing irradiation and in the stage of leukemia development

S.S. Daghbashyan

The article deals with the changes of separate fractions of phospholipids, their biosynthesis activity, disintegration and peroxidation, as well as the state of components of adenilic systems (ATP, ADP,AMP) and ATP-ase activity in the lung tissue of the rats under ionizing irradiation and in the stage of leukemia development. Substantial quantitative and qualitative displacement of the structure of separate membrane phospholipids, supression of fermentative system activity and ratio of phospholipid/ phospholipid have been revealed after ionizing irradiation.

Under these conditions activation of POL process and phospholipase activity is observed. Irradiation of the lung tissue at the same time suppresses the ATP-ase activity and acutely decreases the ATP level. The mentioned indices reach the critical level on the tenth day of irradiation, in the stage of leukemia development.

Литература

1. *Бурлакова Е.Б., Архипова Т.В., Голощапов А.Н.* Мембранные липиды как переносчики информации. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии, М., 1982, с. 74.
2. *Величковский Б.Т.* Экологическая пульмонология. Пульмонология, 1991, 1, стр. 47.
3. *Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Мусаев М.А.* Фосфолипазы человека в норме и патологии Вопр. мед. химии, 1981, 4, с. 441.
4. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Биофизика, 1991, т. 29, с. 33.
5. *Гончарик И.И.* Хронический дуоденит у ликвидаторов и у людей, проживающих в районах, загрязненных радионуклидами. Здравоохр. Белоруссии, 1991, 11, с. 53.
6. *Гуляева Н.В.* Ингибирование ПОЛ в мозге как неспецифический фактор адаптации к действию стресса. В сб.: Перекисное окисление липидов и стресс, Ереван, 1991, с. 39.
7. *Захарова Н.Б., Рубин В.И.* Лаб. дело, 1980, 12, с.735.
8. Зубовский Г.А. Заболеваемость населения Брянской области РСФСР, проживающего на территории, загрязненной радиоактивными веществами вследствие аварии на ЧАЭС. Автореф. канд. дис., Киев, 1992, 26 с.
9. *Казарян П.А.* Обмен и взаимопревращение фосфолипидов, триглицеридов и глюкозы при хроническом воспалительном бронхолегочном процессе. Дисс. .... докт. биол. наук, 1986, 346 с.
10. *Казарян П.А., Карагезян К.Г., Исраелян К.И., Саарян А.В., Кандарчян А.А.* Исследование липидов миокарда при ионизирующем облучении и после применения полинуклеотидов. Актуальные проблемы клинической медицины. Сб. научн. трудов МЗ РА, Ереван, 1995, с. 537.
11. *Карагезян К.Г., Овсепян Л.М., Агабабова А.А.* Исследования регуляции переокисления липидов в биомембранах в норме и патологии. В кн.: Биохимические и физико-химические исследования в витаминологии, М., 1981, с. 45.
12. *Карагезян К.Г., Билян Л.Ф., Осипова Э.Н., Погосян А.С.* Свободнорадикальное окисление липидов в мембранах эритроцитов и динамика эндогенного α-токоферола в плазме крови больных острым лейкозом. Гемат. и трансфузиол., 1985, 10, с. 28.
13. *Косенко М.М.* Анализ патологии органов дыхания у населения, облучившегося на Южном Урале. Пульмонология, 1993, 4, с. 73.
14. *Ланкин В.З.* Биоантиоксиданты и антиоксидантные ферменты в регуляции перекисного окисления липидов. В кн.: Труды Всесоюзн. совещ. "Биоантиоксидант", Черноголовка, 1983, с. 55.
15. *Лишко В.К.* Мембраны и жизнь клетки. Киев, 1987, 101 с.
16. *Москалев Ю.И.* Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М., 1991, 464 с.
17. *Муксимова К.Н., Мушкачева Г.С.* Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. М., 1990, с. 158.
18. *Оганесян Н.М.* 15 лет после Чернобыля. Медицинские последствия аварии. Вестник МАНЭБ, 2001, 6 (42), с. 40.
19. *Провоторов В.Н., Ромашов Б.Б.* Радиоактивные аэрозоли Чернобыльского происхождения и динамика рака легких у жителей Воронежской области. Мед. радиология, 1997, 2, с. 42.
20. *Светашев В.И.* Микротехника анализа липидов и ее использование. Автореф. дис... канд. хим. наук, Владивосток, 1973, 25 с.
21. *Селихова Л.Г., Кокосов А.Н., Редгиц И.В., Левадная Ю.В.* Особенности развития и клинического течения основных форм бронхолегочной патологии у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС. Пульмонология, 1999, 1, с. 32.
22. *Слюсарь Н.Н.* Роль фосфатидов и их метаболитов в онкогенезе. Автореф. дис... докт. мед. наук. СПб., М., 1993, 30 с.
23. *Татарский А.Р., Марачева А.В., Кирюхин А.В.* Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС. Пульмонология, 1993, 4, с. 20.
24. Хроматография в тонких слоях (под ред. Шталя Э.) М., 1965, 508 с.
25. *Хышиктуев Б.С., Агапова Ю.Р., Жилин И.В., Иванов В.Н.* Фосфолипидный состав различных участков пораженного органа при раке легкого. Сб. Резюме VI Нац. конгресса легочных заболеваний, Новосибирск, 1996.
26. *Шакиров Д.Ф., Фархутдинов Р.Р., Малинин И.Р.* Состояние адениловой системы в организме экспериментальных животных после воздействия циклических углеводородов. Токсикологический вестник, 2000, 3, с. 20.
27. *Швыдко Н.С., Иванова Н.П., Салазкина Н.В.* Концентрация плутония в трахеобронхиальных лимфатических узлах жителей загрязненных районов Брянской области. Мед. радиология и радиационная безопасность, 1995, 12, с. 42.
28. *Barnes P.F.* New drugs in asthma, Eur. Respir. J., 1992, 5, p. 1126.
29. *Beisenherz G., Bucher Th., Karl-Heinz G.* Methods in enzymology, 1955, 1, p. 391.
30. *Bogner L., Schiessl I., Spiegler W., Meyer B., Herbst M.* Diagnostic methods for the quantification of radiation injuries of the lungs, Rofo Fortsch. Geb. Rontgenster Neuen Bildgeb. Verfahr., 2000, 172, 5, p. 472.
31. *Bokut S.B., Selyavrko V.V., Milyutin A.A., Shiko A.N., Parul D.A.* Molecular mechanisms of anaemic pathogenesis in pregnant women, living in regions with different levels of radionuclide contamination density, Coll. Reports, International Workshop of Byelorussian Child Foundation, Christian Children Found, Minsk, 1995.

32. *Grassl M., Moellering H.* Spektrophotometrische Bestimmung von Phospholipase A, Z. Anal. Chem., 1969, Bd. 243, S. 416-423.
33. *Iskritsky A.M., Morozkina T.S., Sorokina S.E.* Thyroid status and antioxidant defense in pregnant women living at territories contaminated with radionuclides in Belarus, Abstr. 6th National Congr. of Iung Diseases, Novosibirsk, July 1-4, 1996.
34. *Iaskson M.I., Iones D.A., Harris F.I.* Inhibition of lipid peroxidation in muscle homogenates by phospholipase A_2 inhibitors, Bioesci. Repts., 1984, v. 4, 7, p. 581.
35. *Kennedy E.P.* Glycerokinase, Methods in Ensimology, 1962, 5, p. 476.
36. *Shelley S.A., Balis I.U., Paciga I.E. et. al.* Biochemical composition of phosphatidil acids, Lung, 1988, v. 200, 8, p. 195.

УДК 577:577.32

Computer simulation of complex formation between glycolytic enzymes

D.E. Hakobyan

Institute of Molecular Biology of NAS RA

375014, Yerevan, Hasratyan 7

Keywords: phosphoglycerate mutase, enolase, molecular dynamics, interaction

Glycolysis is generally a process of conversion of glucose to pyruvate [12, 15]. This conversion plays a crucial role in both eukaryotic and prokaryotic cells. One of the main purposes of glycolysis is the energy provision within a cell. The dominating model of glycolysis is a chain based model where intermediate product of catalysis of first enzyme transfers to the second enzyme which in turn passes its product to the third one and the like (glycolytic pathway).

The interactions between glycolytic enzymes and structural framework of the cell have generated a considerable interest in the past decade. Enzymes-enzyme interactions occur in cytosol and mitochondria. As these dynamic interactions are relatively weak and transient, the reversible variation in their complexed states may present one mechanism of several by which regulation of catalytic activity may be achieved [10, 18].

Due to the huge number of atoms constituting enzymes and fast interaction times (order of nanoseconds) there no adequate experimental method exists to investigate their interaction and detect possibility of substrate channelling between active sites of enzymes. Channelling by means of direct transfer mechanism can be defined as a process of substrate transfer from active site of the first enzyme to the active site of the second enzyme without equilibrating with the bulk solution [12]. The advantages of channelling which can occur in different metabolic pathways as a result of static and dynamic multi-enzyme formations have been widely discussed [1].

Molecular dynamics (MD) simulation, being a relatively new method, has already proved its suitability in investigation of various biological systems. What distinguishes computer simulation in general from other forms of computation is the manner in which the computer is used; rather than merely performing a calculation, the computer becomes a virtual laboratory in which a system is studied – a numerical experiment. MD simulation is only one of the several possible simulation schemes among which are classical Monte Carlo [2], quantum-based techniques involving path-integral [4, 8] and Monte Carlo methods [16] and MD combined with electron density function theory [14, 17], as well as discrete approaches, such as cellular automata and the lattice-Boltzmann method [7].

The simplest form of MD, that of structureless particles, involve little more than Newton's second law. Because of the nature of the interatomic interaction, exemplified by the Lennard-Jones potential with a strongly repulsive core, atomic trajectories are unstable in the sense that an infinitesimal perturbation will grow at an exponential rate, and it is fruitless to seek more than moderate accuracy in the trajectories, even over limited periods of time. Thus a comparatively low-order numerical integration method often suffices; whether or not this adequate emerges from the results, but the reproducibility of MD measurements speaks for itself. In practice, the phenomena studied by MD simulation are those where relativistic effects are not observed and quantum effects can, if necessary, be incorporated as semi-classical corrections [9]. This fact has in no way diminished the power and effectiveness of the method [13].

The major aim of the present paper is to re-examine complex formation between phosphoglycerate mutase (PGM) [EC 5.4.2.1] and enolase [EC 4.2.1.11] taken from Saccharomyces cerevisiae using the approach of MD simulation. PGM in yeast is responsible for reversible transfer of phosphate group from the third carbon of 3-phosphoglycerate (3PG) to the second carbon atom forming 2-phosphoglycerate (2PG). S. cerevisiae enolase is a homodimer, which catalyzes the dehydration of 2-D-phosphoglycerate to phosphoenolpyruvate in the glycolytic pathway, and the reverse reaction in gluconeogenesis. The present MD simulation performed for PGM and enolase has those advantages comparison with previously performed brownian dynamics simulations [11] that the complete structure of enzymes including hydrogen atoms was taken into account with inclusion of explicit water molecules allowing hydrophobic interactions and conformation changes of proteins and 2PG substrates.

Materials and Methods

MD has been used to investigate interaction and possible substrate channelling between PGM and enolase. X-ray structures have been taken from RCSB Protein Data

Bank [3] for PGM (1QHF) [6] and enolase (2ONE) [19] where both enzymes are in dimeric forms. CHARMM program [5] has been used for energy minimization, MD and analysis. The two 3-phosphoglycerates in the initial structure of PGM have been modified to 2-phosphoglycerates to observe the post catalytic interaction of PGM and enolase and possible transfer of 2PG between them. On the other hand the 2-phosphoglycerate and phosphoenolpyruvate have been removed from initial structure of enolase to free the active regions of the enzyme. Three orientations of PGM and enolase have been investigated for interaction. For all cases the active sites of both enzymes have been oriented to face each other to test the possibility of direct transfer of metabolite between active sites. Each 2PG of PGM had a charge equal to -3e in units of electron charge. Negative charges have been distributed on one of the oxygen atoms of the first carbon atom and the other -2e have been distributed among two oxygen atoms of the phosphate group. Each subunit of PGM had a charge equal to +3e. The a/s His8 of each subunit has been chosen to be in protonation state having charge +1e. Enolase has been assigned to -8e (-4e for each subunit). Three Mg^{2+} ions have been distributed at near active sites of enolase to record the influence of metals on binding and catalytic activity. Ions of Na^- and Cl^+ have been added with concentration 150mM to fit the physiological condition and bring the total charge of the system to zero. Enzymes have been separated by 10 E distance from each other to fit in the interaction cutoff distance of length 14 E which would guarantee an initial interaction between surface residues of enzymes. Proteins have been placed into a cubic water box of size 173x173x173 Å. Explicit water molecules of type TIP3 have been used for all orientations (about 40 000 water molecules for each orientation). In each of three orientations the average number of atoms participating in the system has been equal to 140 000. Leapfrog MD has been used to detect complex formations. This step followed an energy minimization step, to bring potential energy of the system below $-4x10^5$ kcal/mol. Minimization and dynamics have been performed on a cluster (ArmCluster) using 16 nodes (3.06GHz Xeon dual processor, Linux RH9.0). 35712 CPU hours have been used to simulate 1.5ns dynamics.

Results and Discussion

Active sites for enzymes are His8 for PGM and His159 for enolase. To figure out the interacting picture and the possibility of channelling three orientations have been analyzed. For the first orientation the active sites (a/s) of both subunits of enolase are oriented toward a/s (where 2PGs reside) of PGM's subunits. In the second orientation enolase has only one a/s oriented toward a/s of PGM having the whole enolase rotated at some degree over the axis which connects two enzymes in comparison to the enolase in the first orientation. For the third orientation the enolase is rotated in such a way that both its subunits are located near one of the subunits of PGM facing only one of its a/s to the a/s of closer subunit of PGM. After 1.5ns simulation, enzymes in all orientations tend to form the most possible lateral configuration where regions at near a/s of both enzymes can interact.

The most active interacting residues have been determined both for PGM and enolase for the third orientation, where enzymes show highest binding affinity. Tables 1 and 2 bring cross reference of most active interacting residues (whose interaction energy is greater than 1.0 kcal/mol in absolute) for PGM and enolase respectively after 1.5ns simulation. The interaction energy presented is the sum of electrostatic and van der Waals energies.

Table 1

Most active interacting residues of PGM and corresponding energies after 1.5ns simulation

Residue of second subunit of PGM	Total energy in kcal/mol	Residue of first subunit of enolase	Min. dist. in E
Lys202	-57.16209	Asp255	1.8469
Arg114	-44.27127	Asp255	1.7824
Lys30	18.25827	Lys269	3.0241
Glu34	-12.05011	Lys269	5.3565
Glu106	-10.68117	Lys254	3.9185
Asn14	-3.66183	Lys269	5.0381
Gln10	3.14232	Lys269	4.042
Lys103	2.95263	Lys53	7.2733
Glu15	-2.51458	Lys269	6.3594

Table 2

Most active interacting residues of enolase and corresponding energies after 1.5ns simulation

Residue of first subunit of enolase	Total energy in kcal/mol	Residue of second subunit of PGM	Min. dist. in E
Asp255	-106.79346	Arg144	1.7824
Lys254	-14.25917	Glu106	3.9185
Lys257	-5.88858	Gly236	4.3374
Lys53	2.90772	Lys103	7.2733
Asn264	-2.38028	Lys102	3.7911
Phe253	2.19422	Lys202	5.8679

The first column presents residues which show particular interaction activity (second column) with the next enzyme. The forth column shows minimum distance between specific residues (first column) and the other enzyme (third column). For PGM the interacting residue regions are Arg7-Phe19, Leu27-Arg37, Lys97-Ser115 and Ala198-Ile209. For enolase the binding region limits with residues Ser249-Ser270 which include one of the catalytic loops Asp255-Asn266 [19]. As it can be seen from Tables 1 and 2 Asp255 of enolase mainly interacts with Arg114 and Lys202 of PGM. The repulsion energy between residues Lys30 of PGM and Lys269 of enolase is almost completely compensated by attraction energy between Glu34 of PGM and the same Lys269. The Glu106 of PGM and Lys254 of enolase also show high binding activity. Lys269 has been determined as the most active interacting residue with 2PG with interaction energy equal to -0.84136 kcal/mol and distance 6.86 E after 1.5ns simulation. The C-terminal tail of PGM partially 'caps' the 2PG [6]. For the direct transfer to exist it is necessary that this amino acid tail reposition in a way to allow the 2PG to interact with water solution and enolase. Consequently the interaction of C-terminal tail with enolase residues is required for the channelling to occur.

The results show that PGM and enolase do interact with their near active site residues and the formation of bi-enzyme complex is a sign that substrate's direct transfer may exist between PGM and enolase.

Поступила 26.10.05

Գլիկոլիտիկ ֆերմենտների կոմպլեքսագոյացման հետազոտումը համակարգչային մոդելավորման միջոցով

Դ.Է. Հակոբյան

Ուսումնասիրվել է գլիկոլիտիկ ֆերմենտների՝ ֆոսֆոգլիցերատ մուտազի (ՖԳՄ) և էնոլազի փոխազդեցությունը մոլեկուլային դինամիկ մոդելավորման միջոցով: Հետազոտվել են ֆերմենտների երեք տարբեր դիրքորոշումներ, որտեղ ֆերմենտների ակտիվ կենտրոններին կից ամինաթթվային հատվածները ուղղված են գլխավորապես իրար դեմ, գրանցելու համար հնարավոր թունելային անցումը: 1.5նվ մոդելավորման հետագծերի վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ՖԳՄ-ը և էնոլազը հակված են փոխազդելու հենց իրենց ակտիվ կենտրոններին կից հատվածներով, դիրքորոշվելով այնպես, որ ստացվի հնարավորինս երկար կառուցվածք: Այս տիպի դիրքորոշման ժամանակ յուրաքանչյուր դիմերային ֆերմենտից միայն մեկ սուբմիավորն է փոխազդում մյուս ֆերմենտի հետ: Այսպիսի փոխազդեցության պատկերը խոսում է ի օգուտ մետաբոլիկ թունելի գոյության մասին:

Исследование комплексообразования гликолитических ферментов методом компьютерного моделирования

Д.Э. Акопян

Исследовано взаимодействие гликолитических ферментов фосфоглицератмутазы (ФГМ) и енолазы методом молекулярного динамического моделирования.

Проанализированы три разных расположения ферментов, где околокаталитические участки ориентированы преимущественно друг против друга, для выявления возможного метаболического туннеля. Анализ полученных траекторий, моделированных для периода 1,5нс, показал, что ФГМ и енолаза проявляют тенденцию взаимодействовать именно между своими околоактивными участками.

Ферменты склонны к комплексообразованию наиболее явно для тех ориентаций, при которых получается наиболее удлиненная структура, где взаимодействует только одна из субъединиц димера от каждого фермента. Такая схема взаимодействия говорит в пользу существования метаболического туннеля.

References

1. *Agius L., Sherratt H.S.A.* Channelling in Intermediary Metabolism. Portland Press, London, 1997.

2. *Allen M. P., Tildesley D. J.* Computer Simulation of Liquids, Oxford University Press, Oxford, 1987.

3. *Berman H.M. et al.* The protein data bank, Nucleic Acids Research, 2000, 28, p. 235. Website: http://www.rcsb.org/pdb/.
4. *Berne B. J., Thirumalai D.* Ann. Rev. Phys. Chem., 1986, 37, p. 401.
5. *Brooks B.R. et al.* J. Comp. Chem., 1983, 4, p. 187.
6. *Crowhurst G.S. et al.* J. Biol. Cryst., 1999, 55, p. 1822.
7. *Doolen G. D.* Lattice Gas Methods for PDEs, North-Holland, Amsterdam, 1991.
8. *Gillan M. J.* Computer Modelling of Fluid Polymers and Solids. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1990.
9. *Maitland G. C., et al.* Intermolecular Forces. Clarendon Press, Oxford, 1981.
10. *Masters C.J.* Curr. Top. Cell Regul., 1977, 12, p. 75.
11. *Ouporov I.V. et al.* J. Biophys., 2001, 80, p. 2527.
12. *Ovadi J.* J. Theor. Biol., 1991, 152, p. 1.
13. *Rapaport D. C.* The Art of Molecular Dynamics Simulation. Cambridge University Press, 1995.
14. *Remler D. K., Madden P. A.* Mol. Phys., 1990, 70, p. 921.
15. *Salerno C. et al.* Mechanism of Action and Regulation of Enzymes. Budapest, 1975.
16. *Schmidt K. E., Ceperley D.* Monte Carlo Methods in Condensed Matter Physics. Springer, Berlin, 1992.
17. *Tuckerman M. E., Parrinello M.,* J. Chem. Phys., 1994, 101, p. 1302.
18. *Wilson J. E.* Trends Biochem. Sci., 1978, 3, p. 124.
19. *Zhang E. et al.* Biochemistry, 1997, 36, p. 12526.

УДК 58(43с)+616.882

Исследование антифунгальной и фунгицидной активности тысячелистника обыкновенного флоры Армении

А.В. Топчян[1], М.М. Пашаян[1], С.М. Бадалян[2] С.А. Агаларян

[1] *Кафедра технологии лекарств и организации фармации ЕрГМУ им. М. Гераци,*
[2] *Кафедра ботаники биологического факультета ЕГУ*

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: экстракт, тысячелистник, антифунгальная активность, фунгицидная активность, тест-микромицеты

Грибковые заболевания составляют одну из самых многочисленных групп болезней человека и животных. Наиболее же распространенными недугами, вызываемыми патогенными грибками, являются микозы кожи, ногтей ног и рук. Для их лечения в настоящее время предложено немало эффективных препаратов, которые, однако, могут вызывать индивидуальную непереносимость, имеют противопоказания, побочные явления, высокую коммерческую цену. В то же время известно много видов высших растений, которые обладают антифунгальным действием (черноголовка обыкновенная,чистотел, тмин, девясил высокий, яснотка белая, хвощ полевой, травы ряски малой, одуванчик лекарственный)[6]. Так, на кафедре ботаники университета Ванкувера была изучена антифунгальная активность около 100 растительных экстрактов против 9 видов грибков, 81 из них проявили разной степени антифунгальную активность, а около 30 экстрактов – активность против 4 и более видов грибков. Самую высокую активность проявили экстракты следующих растений: корни *Mahonia aquifolium*, соцветие *Alnus rubra*, надземные части *Artemisia ludovician, Artemisia tridentata, Moness uniflora*, а также корни *Gravilat macrophyllum* [12]. А в Корейском фармацевтическом колледже были выявлены противогрибковые действия эфирных масел *Thymus quinquecostatus* и *T.magnusa* против семи патогенных грибков в минимальных дозах ингибиции – 0.04–0.39 мг/мл и 0.19 – 0.78 мг/мл соответственно [13].

Объектом исследований послужил тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium*), обладающий различными фармакологическими свойствами (кровоостанавливающее, противовоспалительное, ранозаживляющее, выраженное антибактериальное и спазмолитическое действие) [1,5].

Тысячелистник обыкновенный – многолетнее травянистое растение, распространенное по всей территории бывшего СССР, а также в Европе, Северной Америке и Азии. В Армении произрастает около 16 его видов, из которых фармакопейным считается только тысячелистник обыкновенный. Лекарственным сырьем тысячелистника являются трава (*Herba Millefolii)* и цветки (*Flores Millefolii*) [1,5].

Данная работа посвящена изучению антифунгального (АФ) и фунгицидного (ФЦ) действия экстракта тысячелистника обыкновенного и выявлению новых лекарственных средств растительного происхождения, лишенных различных побочных эффектов, присущих химическим препаратам [3,7].

Материал и методы

Тысячелистник обыкновенный был собран в июле 2002 года в Дилижане в фазе цветения и приведен в стандартное состояние (сбор, сушка) [4]. Из сырья тысячелистника обыкновенного был получен спиртовой экстракт (1:1) методом ускоренной дробной мацерации по типу противотока в трех перколяторах с использованием экстрагента – этилового спирта [2]. Из полученного экстракта спирт подвергали испарению ротационным испарителем (type 350P) в течение 1,5 часа. Оставшуюся водную часть лиофилизировали.

В качестве тест-микромицетов были использованы культуры видов *Microsporum gypseum, Trichophyton ajelloi, Chrysosporium keratinophilum, Stachibotrys chartarum, Aspergillus candidus,* выделенные из почв Армении, обладающих различной степенью патогенности [6,7]. Из них виды *M. gypseum, T. ajelloi* и *Ch. keratinophilum* являются кератинофильными грибками и могут стать причиной кожных микозов и онихомикозов [6–8]. Все тест-микромицеты были получены из коллекции культур кафедры ботаники ЕГУ.

Для оценки АФ активности лиофиллизированный экстракт тысячелистника разводили дистиллированной водой и добавляли в конечных концентрациях – 5мг/мл (0,5%), 10мг/мл (1%), 15мг/мл (1,5%), 20мг/мл (2%) и 25мг/мл (2,5%) в питательную среду Сабуро

(глюкоза 20 г, пептон 10 г, агар 20 г на 1 л дистиллированной воды), которую затем инокулировали микромицетами. Чашки инкубировались в термостате при 25°С.

Рост культур фиксировался на 5, 7, 9, 12-е сутки. При этом описывали характер роста колоний (диаметр, цвет, текстура, пигментация мицелия и реверзума), вычисляли процентную ингибицию по сравнению с контролем. Микроморфологию грибов изучали под световым микроскопом МБС-9. Отмечали наличие или отсутствие конидиогенеза. Повторность опыта трехкратная.

Результаты и обсуждение

В ходе опыта изучалось действие экстракта на рост различных грибков на агаризованной среде Сабуро (табл.1, рис.1). Эффективность различных концентраций экстракта оценивали по измерению диаметра роста колоний грибков.

Таблица 1

Скорость роста тест-микромицетов при различных концентрациях экстракта тысячелистника

Концентрация, %	*M. gypseum*				*T. ajelloi*				*Ch.keratinophilum*				*S. chartarum*				*A. candidus*			
	Диаметр колоний, мм																			
	5-е сут	7-е сут.	9-е сут.	12-е сут.	5-е сут.	7-е сут.	9-е сут.	12-е сут.	5-е сут.	7-е сут.	9-е сут.	12-е сут.	5-е сут.	7-е сут.	9-е сут.	12-е сут.	5-е сут.	7-е сут.	9-е сут.	12-е сут.
Контроль	17	27	36	56	10	17	23	31	10	14	17	36	12	17	23	32	13	18	25	29
0,5	11	17	26	38	4	8	10	16	7	10	16	26	10	12	16	24	10	14	16	25
1	8	16	25	35	-	2	3	10	4	9	10	18	6	10	14	20	13	15	20	24
1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	5	7	2	4	8	12	10	15	20	22
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	2	3	4	8	10	12	14
2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	3	8	10	12	13

Степень ингибиции 0,5% экстракта на рост исследуемых грибков по отношению к контролю можно представить в следующем порядке: *T. ajelloi* (48%) > *M. gypseum* (32%) > *Ch. keratinophilum* (28%) > *S. chartarum* (25%) > *A. candidus* (14%) (табл.2). Изменения в макро- и микроморфологии грибов не наблюдались.

В случае 1% экстракта отмечалось изменение в макроморфологии тест-микромицетов в зависимости от скорости роста. Так, у *M. gypseum* диаметр роста отставал на 35 мм (в контрольном варианте на 56 мм, табл.1), колония на среде с экстрактом была более плотная, ограниченная, с зеленой пигментацией на реверзуме (рис. 2,а). У *T. ajelloi* диаметр роста достигал 10мм, в контроле – 31мм (рис. 2,б). Колония у *Ch. keratinophilum* по сравнению с контролем была приплюснутой и с более гладкими краями (рис. 2,в). В случае с *S. chartarum* наблюдалась сильная темно-коричневая пигментация, диффундирующая в агар (рис. 2,г). Колония у *A. candidus* по сравнению с контролем складчатая, более плотная, на обороте чашки пигментированная (рис. 2,д). Степень АФ активности 1% экстракта в отношении тест-микромицетов представляется в следующем порядке: *T. ajelloi* (68%) > *Ch. keratinophilum* (50%) > *M. gypseum* (37.5%) = *S. chartarum* (37.5%) > *A. candidus* (18%) (табл. 2).

В среде с 1.5% экстрактом тысячелистника наблюдалось фунгицидное действие (полное подавление роста) в отношении M. gypseum и *T. ajelloi* (рис. 2а,б). В отношении 3 остальных тест-микромицетов экстракт обладал выраженной АФ активностью, что представляется в следующем порядке: Ch. keratinophilum (81%) > *S. chartarum* (62.5%) > *A. candidus* (25%) (табл.2). Более того, микроскопический анализ выявил подавление конидиогенеза у видов *T. ajelloi.* У A. candidus не описаны нарушения конидиогенеза, колония более плотная и складчатая. В случаях *S. chartarum* и *Ch. keratinophilum* конидиогенез был слабо выраженным.

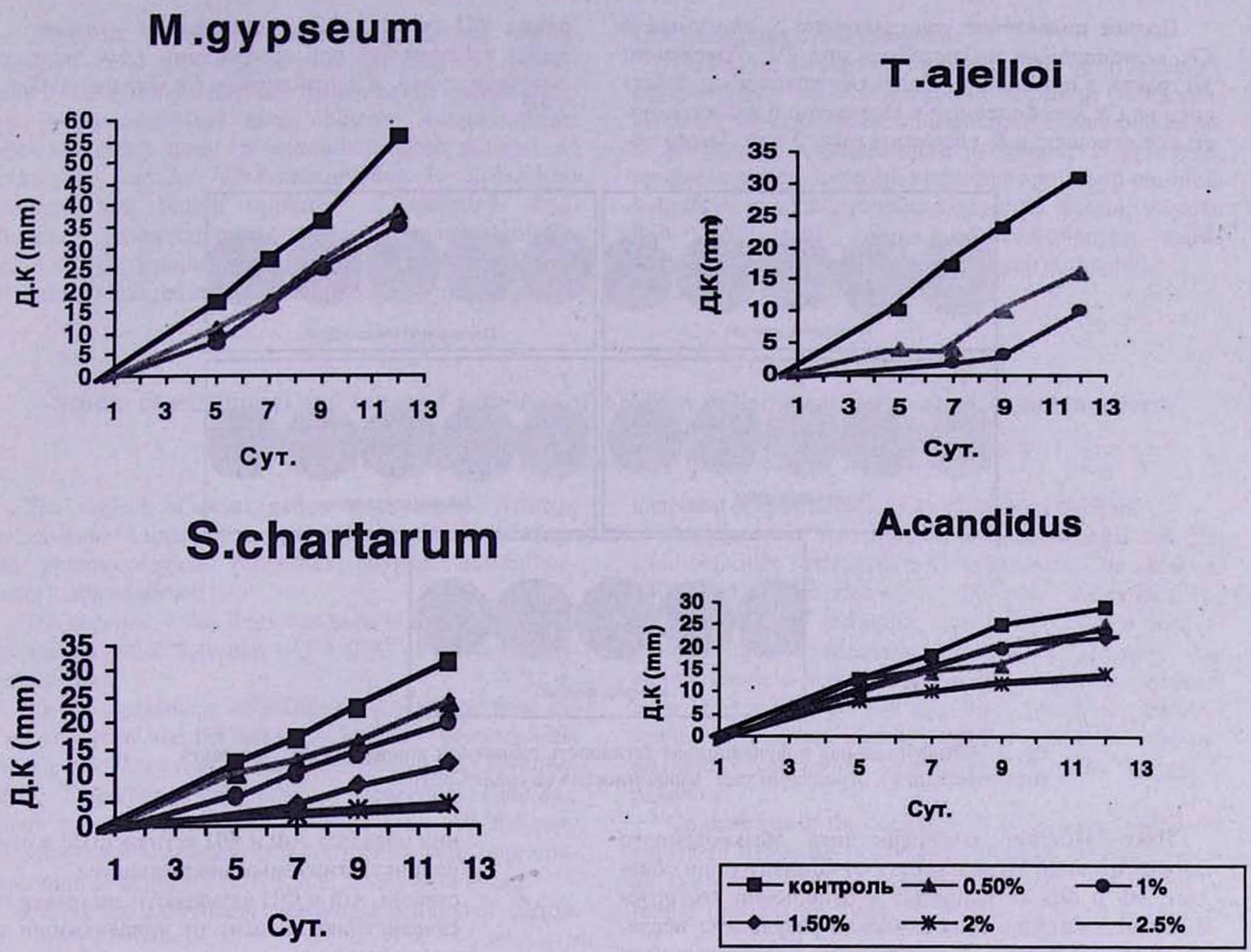


Рис.1. Динамика роста тест-микромицетов в зависимости от концентрации экстракта тысячелистника, ДК – диаметр колонии

Таблица 2

Степень антифунгальной активности экстракта тысячелистника в отношении тест-микромицетов на 12-е сутки роста

Концентрация, %	*M. gypseum*	*T. ajelloi*	*Ch.keratinophilum*	*S. chartarum*	*A. candidus*
	Активность экстракта, %				
Контроль	0	0	0	0	0
0.5	32	48	28	25	14
1	37.5	68	50	37.5	18
1.5	100	100	81	62.5	25
2	100	100	95	81	52
2.5	100	100	100	81	56

Полное подавление конидиогенеза *S. chartarum* и *Ch. keratinophilum* наблюдалось при 2% содержании экстракта, а при 2,5% – обладал фунгицидным действием на *Ch. keratinophilum* и выраженной АФ активностью в отношении *S. chartarum* (рис. 2 в,г). Таким образом, ФЦ активность, в отношении *M. gypseum* и *T. ajelloi* наблюдалась при воздействии 1,5% экстракта тысячелистника, а в отношении *Ch. keratinophilum* – 2,5%.

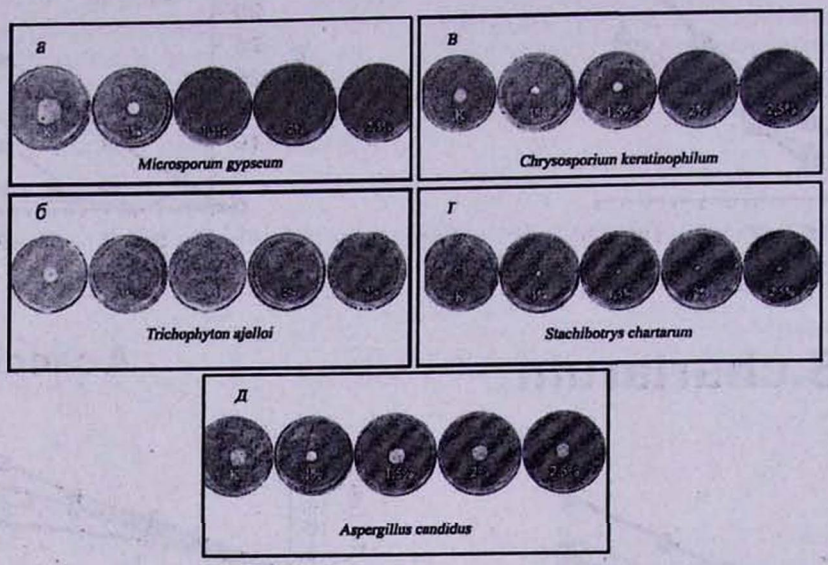


Рис.2. Антифунгальная и фунгицидная активность различных концентраций экстракта тысячелистника в отношении тест- микромицетов на среде Сабуро

Итак, экстракт тысячелистника обыкновенного флоры Армении в зависимости от концентрации обладает АФ и ФЦ активностью в отношении тестируемых микромицетов. Как показали результаты исследований, экстракт тысячелистника обыкновенного был наиболее эффективным в отношении *M. gypseum* и *T. ajelloi*, затем *Ch. keratinophilum* и *S. chartarum*. В тестированных концентрациях менее эффективное воздействие экстракт оказал на *A. candidus*.

На основании полученных экспериментальных данных можно заключить, что:

- тысячелистник обыкновенный флоры Армении обладает АФ и ФЦ активностью в отношении тестируемых микромицетов,
- степень АФ и ФЦ активности экстракта тысячелистника зависит от концентрации самого экстракта,
- тысячелистник обыкновенный флоры Армении вполне эффективно может быть использован как альтернативный метод профилактики и лечения грибковых заболеваний, а также может служить дополнением к современным сильнодействующим антимикотическим препаратам.

Поступила 23.06.05

Հայաստանի ֆլորայի հազարատերեւուկ սովորականի հակասնկային եւ ֆունգիցիդ ակտիվության ուսումնասիրությունը

Հ.Վ.Թոփչյան, Մ.Մ.Փաշայան, Ս.Մ.Բադալյան, Ս.Ա. Աղալարյան

Ուսումնասիրվել է Հայաստանի ֆլորայի ներկայացուցիչ՝ հազարատերևուկ սովարականի(Achillea millefolium)հակասնկային և ֆունգիցիդ ակտիվությունը, որը մեզ հայտնի է որպես արյունականգ, հակաբորբոքային, սպազմոլիտիկ միջոց:Հակասնկային ակտիվությունը ուսումնասիրելու նպատակով օգտագործվել է հազարատերևուկի լիոֆիլիզացված էքստրակտը: Որպես թեստ-միկրոմիցետներ կիրառվել են Հայաստանի հողից անջատված ախտածին սնկերի (*Microsporum gypseum, Trichophyton ajelloi, Chrysosporium keratinophilum, Stachibotrys chartarum, Aspergillus candidus*) շտամերը: Հակասնկային ակտիվության գնահատման համար էքստրակտը ավելացվել է Սաբուրո սննդային միջավայրի մեջ տարբեր կոնցենտրացիաներով(0,5; 1,1; 5,2; 2,5%):

Փորձի արդյունքում պարզվեց, որ էքստրակտը

ցուցաբերում է հակասնկային և ֆունգիցիդ ակտիվություն թեստ-միկրոմիցետների հանդեպ, որը ավելանում է սննդամիջավայրում էքստրակտի կոնցենտրացիայի բարձրացման հետ մեկտեղ: Հակասնկային էֆեկտը ավելի վառ էր արտահայտված ընդդեմ *M. gypseum, T.ajelloi, Ch.keratinaphilum* և *S.chartarum* սնկերի, իսկ ավելի պակաս՝ *A.candidus*-ի: Էքստրակտը ցուցաբերում էր հակասնկային ակտիվություն 0,5-1% կոնցենտրացիաների դեպքում, իսկ ավելի բարձր կոնցենտրացիաները(2-2,5%) ցուցաբերում էին ֆունգիցիդ ակտիվություն:

Հիմնվելով ստացված արդյունքների վրա, կարելի է եզրակացնել, որ Հայաստանի ֆլորայի հազարատերևուկ սավորականը ցուցաբերում է հակասնկային և ֆունգիցիդ ակտիվություն և կարող է կիրառվել որպես տարբեր սնկային հիվանդությունների բուժման և կանխարգելման այլընտրանքային մեթոդ, ինչպես նաև լինել լավ լրացում ժամանակակից ուժեղ ազդեցության հակասնկային դեղամիջոցներին:

Study of antifungal and fungicid activities of Achillea millefolium(yarrow) of Armenian flora

H.V. Topchyan, M.M. Pashayan, S.M. Badalyan, S.A. Aghalaryan

The subject of investigation was yarrow (*Achillea millefolium*) ordinary of Armenian flora, which has versatile pharmocological properties (styptic, anti-inflammatory, spasmolytic).

The purpose of this work has been to study of antifungal and fungicide activities (AFA ,FA) of yarrow of Armenian flora.

For the assessment of antifungal activity we used extract of yarrow and the following strains: *Microsporum gypseu, Trichophyton ajello, Chrysosporium keratinophilu, Stachibotrys chartarum, Aspergillus candidus,* which have different pathogenic degrees. All the test-micromycetes were taken from Armenian soil. Four concentration of extract (0.5, 1, 1.5, 2, 2.5%) were tested.

During the experiment, antifungal activity of yarrow increased proportionally to its strength in medium.

So, yarrow of Armenian flora has antifungal and fungicid activities towards test- micromicetes. The observed AFA and FA depended on the strength of the extract. The extract possessed antifungal activity at 0.5-1.5% concentration. Higher concentrations (2, 2.5%) of extract displayed fungicid activity. The results of the experiment have shown that yarrow has the highest effectiveness against *M. gypseum and T. ajelloi*, then Ch. *keratinophilum* and *S. chartarum*, and is less effective against *A. candidus*.

On the basis of the obtained results it is confirmed that yarrow of Armenian flora can be successfully used both as an alternative method for prophylaxis and treatment of fungal diseases and also as a good addition to modern

Литература

1. *Гамерман А. Ф*,. Лекарственные растения, Л., 1990.
2. *Грядунова Г. П, Козлова Л.М., Литвинова Т.П.* Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм, 1986, 163с.
3. *Золотницкая С. Я.* Лекарственные ресурсы флоры Армении, т.2, Ереван, 1965.
4. *Ивашин Д.С.* Правила сбора и сушки лекарственных растений, 1985.
5. *Ковалева Н.Г.*, Лечение растениями, М., 1982.
6. *Коломиец Н.Е , Мальцева О.А., Дмитрук С.Е.* Современная микология в России, 2002.
7. *Ревазова Л.В., Саакян А.О., Элиазян Г.А., Абрамян Д.Г.* Медицинская наука Армении,2001, т. XLI, 1, с. 113.
8. *Kane J., Summerbel R., Sigler L., Krajden S., Land G.* Laboratory Handbook of Dermatophytes, Star Publishing Company, Belmont, California, USA, 1997.
9. *Kuchwaha R.K., Guarro S.* Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi , Bilbao, Revista Iberoamericana de Micologia ,17, 2000.
10. *St-Germain G., Summerbell R.* Champignons filamenteux medical. Caracteristiques et identification. Star Publishing Company Belmont, California, USA, 1996.
11. *Van Oorschot C.A.N.* A revision of Chrysosprium and lied genera , Studies in Mycology, CBS, Baarn, Hollande, 1980, 20.
12. *Mc.Cutcheon A.R, Ellis S.M., Hancoc R. E. W., Towers G.H.* N. *ETHNOPHARMACOL* (Ireland), 1994,44/3.
13. *Seungwon Shin, Ji-Hyun Kim* Planta med., 2004, 70:

УДК 576.852.28:579.67(066)

Влияние молочнокислых бактерий на патогенные микроорганизмы

Ю.Т. Алексанян**, Г.Б. Гукасян**, Л.Г. Акопян*, Л.М. Чарян*,
Ж.И. Акопян*, Р.Г. Акопян***

** Институт микробиологии НАН РА, г. Абовян 378510, Армения; e-mail: microbio@pnas.sci.am*

*** Институт эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б. Алексаняна МЗ РА, Ереван, Армения, 375101*

**** Центр профилактики особо опасных инфекций МЗ РА, Ереван, Армения, 3750*

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, патогенной микроорганизмы

Молочнокислые бактерии присутствуют в пищеварительном тракте человека, защищая организм от воздействия болезнетворных бактерий [7]. Благодаря этим бактериям кальций и фосфор, содержащиеся в молочных и других продуктах, приобретают более усвояемую форму, улучшая синтез витаминов группы В [9, 13]. Лактобактерии присутствуют у человека с рождения, попадая в организм в процессе родов от матери [10, 14]. В здоровом кишечнике микрофлора выполняет еще одну важную функцию –предохраняет организм от воздействия особо патогенной микрофлоры [6, 8, 15]. Толстая кишка представляет собой естественный барьер для проникновения в организм человека болезнетворных бактерий, вырабатывая бактерицидные вещества, в том числе и близкие по своему действию к антибиотикам, в основе чего лежит воздействие продуктов метаболизма кишечной палочки-колицинов [1, 2, 17].

Помимо кишечной палочки, антагонистической активностью в отношении к патогенным микробам обладают бифидобактерии и ацидофильные палочки, которые, продуцируя молочную кислоту, создают в кишечнике кислую среду, подавляющую рост гнилостных и патогенных микроорганизмов [11, 16]. Часто применение антибиотиков не дает желаемых результатов, а использование больших доз последних оказывает отрицательное влияние на полезную микрофлору кишечника, приводя к дисбактериозу [7, 12, 14].

Нами предпринята попытка выявить влияние новых штаммов молочнокислых ацидофильных, мацунных, йогуртных бактерий на патогенные микроорганизмы:Vibrio cholerae El-Tor, Vibrio НАГ, Helikobacter pylori, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotubercolosis, Salmonella typhimurium, Sulmonella typhi, Salmonella paratyphi, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Brucella abortus, Francisella tularensis, Listeria sp.

Материал и методы

Для определения антимикробных свойств молоко заквашивалось испытуемыми молочникислыми бактериями: Lactobacillus acidophilus 317/402 "Наринэ" (РЦДМ-9602), L. Acidophilus $4\frac{a^r}{8}$ (РЦДМ-9604), L. acidophilus EH_1 $4\frac{a^r}{8}$ (ИНМИА),L. acidophilus EH_3 (ИНМИА), L. acidophilus 100H (ИНМИА), L. acidophilus 5e (ИНМИА), L.jugurty (ИНМИА), Lbm. mazuni N2 "Карине" (РЦДМ-9603), а также L.acidophilus-13-Арагац (РЦДМ-9605), L.acidophilus-92-Ани (РЦДМ-9606), L.acidophilus $Л_2$ (РЦДМ-9609), а также комбинированной закваской: L. acidophilus 317/402Lbm."Наринэ"+ $4\frac{a^r}{8}$ hbm. mazuni N2 "Каринэ" (РЦДМ-9610) [5].

Использовали метод серийных разведений в жидкой среде [4]. В качестве питательной среды использовали мясопептонный бульон (МПБ). В пробирках готовили серию двойных разведений закваски молочнокислых бактерий: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64 и т.д., конечный объем среды в каждой пробирке составлял 1 *мл*. В каждую пробирку вносили по 0,5*мл* физиологического раствора, содержащего 10^5 тест-микробных клеток в 1*мл*. Пробирки инкубировали 18–20 ч. при 37^0С, после чего регистрировали результаты.

Результаты и обсуждение

Установлено, что против особо опасных патогенных тест-микробов высокими антимикробными свойствами обладают штаммы L. acidophilus. Антимикробные свойства при совместном культивировании с культурами тест-микробов, метаболиты Lbs. acidophilus, L. jugurti, L. mazuni подавляли рост тест-микробов в разведениях даже 1:16, 1:32, где титруемая кислотность практически была сведена к нулю.

Результаты исследования показали, что все изученные нами штаммы молочнокислых бактерий в той или

Таблица 1

Антагонистическая активность молочнокислых бактерий Lactobacillus acidophilus 317/402 "Наринэ"

Тест-микроорганизмы	Разведения					
	1:2	1:4	1:6	1:8	1:16	1:32
Helicobacter pylori	+	+	+	+	-	-
Salmonella typhimurium	+	+	+	+	-	-
Shigella flexneri	+	+	+	+	-	-
Salmonella tyhi	+	+	-	-	-	-
Salmonella paratyhi	+	+	-	-	-	-
Yersinia entericolitica 1903	+	+	-	-	-	-
Yersinia pseudotubercolosis	+	+	-	-	-	-
Vibrio HAG	+	+	+	+	+	-
Vibrio cholerae El-Tor	+	+	+	+	+	-
Brucella abortus	+	+	+	+	+	-
Francisella tularensis	+	+	+	+	+	-
Yersinia pestis	+	+	+	+	+	-
Listeria sp.	+	+	+	+	+	-

ные нами штаммы молочнокислых бактерий в той или иной мере задерживали рост указанных тест-культур. Однако отдельные штаммы обладали разной антибиотической активностью по отношению к различным тест-микробам.

Установлено, что минимальной ингибирующей концентрацией L. acidophilus 317/402 "Наринэ" для Sal. typhimurium, Shigella flexneri, Helikobacter pylori были разведения 1:2–1:8; для Sal. typhi, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis – 1:4; для НАГ вибрионов и Vibrio chloreae El-Tor, Brucella abortus, Fr. tularensis, Y. pestis, Listeria sp. – 1:16 (табл. 1).

Сравнительно низкую ингибирующую активность по отношению к Sal. paratyphi, Sal. typhi, S. typhimurium, Helicobacter pylori, Y. pseudotuberculosis, Y. entericolitica проявили штаммы L. jugurty, L. acidophilus L_{11} n-1:2-1:4 (табл. 1, 4).

Высокую ингибирующую активность проявили по отношению к Y. enterocolitica, Y. pestis, Vibrio НАГ, Vibrio Cholerae El-Tor-1:16 штаммы Lbs. acidophilus 317/402 "Наринэ", $ЕН_1$, $ЕН_3$, 100, 13, 92, $Л_2$ (табл. 1–4).

Высокую ингибирующую активность проявили по $4\frac{a^r}{8}$ отношению Br. abortus, Y. pestis 1:32 штаммы L. acidophilus и комбинированная закваска ацидофильных и мацунных культур (табл. 3).

Таким образом, на основании результатов наших исследований можно заключить, что при составлении моно- или комбинированных пробиотиков молочнокислых ацидофильных бактерий необходимо учитывать их специфическое отношение к особо опасным патогенным микроорганизмам.

Таблица 2

Антагонистическая активность молочнокислых бактерий против патогенных микроорганизмов

Молочнокислые бактерии, штаммы	Salmonella typhi					Salmonella paratyphi					Vibrio cholerae EL-Tor					Yersinia pestis				
	разведения штаммов																			
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
L. acidophilus 317/402 (сухой порошок 2-х лет)	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
- // - $4\frac{a^{r}}{8}$	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
- // - EH_1	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
- // - EH_3	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
- // - 100H	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
- // - 5e	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
- // - L_{11n}	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
L. jugurty	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-
Lbm. mazuni N2 "Каринэ"	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
Комбинированная закваска: L.acidophilus 317/402 + $4\frac{a^{r}}{8}$ + Lbm. mazuni N2 "Каринэ"	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
L. acidophilus -13	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
L. acidophilus -92	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
L.acidophilus - $Л_2$	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-

Таблица 3

Антагонистическая активность молочнокислых бактерий против патогенных микроорганизмов

Молочнокислые бактерии, штаммы	Brucella abortus					Francisella tularensis					Helicobacter pylori					Yersinia pseudotubercoulosis				
	разведения штаммов																			
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
L. acidophilus 317/402 (сухой порошок 2-х лет)	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
- // - $4\frac{a^r}{8}$	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
- // - EH_1	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
- // - EH_3	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
- // - 100H	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
- // - 5e	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
- // - $L_{11}n$	+	+	_	_	_	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
- // - Ljugrty-L_{11n}	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
L. jugurty	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
Lbm. mazuni N2 "Каринэ"	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Комбинированная закваска:L.acidophilus 317/402 + $4\frac{a^r}{8}$ + Lbm. mazuni N2 "Каринэ"	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
L. acidophilus -13	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
L. acidophilus -92	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
L.acidophilus - $Л_2$	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-

Таблица 4

Антагонистическая активность молочнокислых бактерий против патогенных микроорганизмов

Молочнокислые бактерии, штаммы	Yersinia enterocolitica 1903					Salmonella typhimurium					Listeria					Vibrio HAG				
	Разведения штаммов																			
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32
L. acidophilus 317/402 (сухой порошок 2-х лет)	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
- // - $4\frac{a^r}{8}$	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
- // - ЕН$_1$	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
- // - ЕН$_3$	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
- // - 100Н	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
- // - 5е	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
- // - L$_{11n}$	+	+	+	-+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-
L. jugurty	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Lbm. mazuni N2 "Каринэ"	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
Комбинированная закваска: L.acizoophiles 317/402 + $4\frac{a^r}{8}$ + L. mazuni N2 "Каринэ"	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
L. acidophilus -13	+	+	+	-+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
L. acidophilus –92	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
L. acidophilus –Л$_2$	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-

Поступила 08.12.04

Կաթնաթթվային բակտերիաների ազդեցությունը ախտածին մանրէների վրա

Յու.Թ. Ալեքսանյան, Գ.Բ. Ղուկասյան, Լ.Հ. Հակոբյան, Լ.Մ. Չարյան,
Ժ.Ի. Հակոբյան, Ռ.Հ. Հակոբյան

Ուսումնասիրվել է Lactobacillus acidophilus, Lactobacterium jugurti, Lactobacterium mazuni շտամների հակաբիոտիկ ազդեցությունը հատուկ վտանգավոր ինֆեկցիաների հարուցիչների և այլ ախտածին մանրէների (Brucella abortus, Francisella tularensis, Vibrio НАГ, Vibrio cholerae, Yersinia pestis, Yersinia pseudotubercoulosis, Yersinia enterocolitica, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella typhimurium, Helicobacter pylori, Listeria sp.) վրա: Հաստատվել է նրանց ինհիբիտորային բարձր ակտիվությունը հատուկ վտանգավոր հարուցիչների նկատմամբ:

Կաթնաթթվային ացիդոֆիլային ակտիվ պրոդուցենտ շտամներով և համակցված մակարդներով պրոբիոտիկները հնարավորություն են տալիս պայքարելու հատուկ վտանգավոր և այլ ախտածին հիվանդությունների հարուցիչների դեմ:

Influence of lactic acid bacteria on special pathogenous microbes

Yu.T. Aleksanyan, G.B. Goukasyan, L.A. Hakopyan, L.M. Charyan,
J.I. Hakopyan, R.H. Hakopyan

The antibiotic influence of Lactic acid bacteria on special pathogenous microbes has been investigated.

The antimicrobial inhibition concentration of the lactic acid bacteria ensuring in vitro activity against special pathogenous microbes (Brucella abortus, Fr. tularensis, Y. pestis, Listeria sp., Vibrio cholerae El-Tor, Vibrio НАГ, Y. pseudotubercolosis, Sal. typhimurium, Sal. typhi, Sal. paratyphi, Shigella flexneri, Shigella sonnei) has been estabilished.

Probiotics obtained from lactic acid acidophilic strains and combined starters give an opportunity to control infections of special danger.

Литература

1. *Амбарцумян А.Дз.* Молочнокислые бактерии в профилактике внутрибольничных инфекций. Ереван, 2002.
2. *Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А. и др.* Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1999, 1, с. 66.
3. *Гриневич А.Г., Макарова А.П.* Сб.: Биология молочнокислых микроорганизмов и их использование в народном хозяйстве. Иркутск, 1977.
4. *Егоров А.С.* Микробы антагонисты и биологические методы определения антибиотической активности. М., 1965.
5. Каталог культур микроорганизмов. Ред. Африкян Э., Хачатурян А. Изд. "Гитутюн" НАН РА. Ереван, 1996.
6. *Коршунова В.М., Синицына Н.А., Гинодман Г.А., Пинегин Б.В.* ЖМЭИ, 1985, 9, с. 20.
7. *Красноголовец В.К.* Дисбактериоз кишечника и его клиническое значение. М., 1979.
8. *Ленцнер А.А.* Лактобациллы микрофлоры человека. Автореф. докт. дисс. Тарту, 1973.
9. *Лыкова Е.А., Мурашова А.О., Бондаренко В.М. и др.* Педиатрия, 2002, 2, с. 20.
10. *Петровская В.Г., Марко О.П.* Микрофлора человека в норме и патологии. М., 1984.
11. *Пиненгин Б.М., Мальцев В.Н., Коршунова В.М.* Дисбактериозы кишечника. М.,1997.
12. *Хачатрян А.П.* С дисбактериозом в XX век. Новосибирск, 1998.
13. *Babel F.* Dairy Sci., 1997, v.60, 5. p. 815.
14. *Gupka K., Chandiok J.* Dayri Sci., 1974, v. 36, 5, p. 243.
15. *Hamdan I.* Abstr. Inter., 1974, v.38, 8.p. 38.

УДК 576 8(088.8)

Կաթնաթթվային ացիդոֆիլային բակտերիաների հակաբիոտիկ ազդեցությունը Candida albicans-ի զարգացման վրա

Լ.Հ. Հակոբյան

ՀՀ ԳԱԱ Միկրոբիոլոգիայի ինստիտուտ

378510, ք. Արովյան, Արգնու խճուղի, 1

Բանալի բառեր. կաթնաթթվային բակտերիաներ, Candida albicans, պատրաստուկներ, «Նարինե»

Կաթնաթթվային բակտերիաները բացի կաթնամթերքներից գոյություն ունեն նաև մարդու և կենդանիների տարբեր համակարգերում (մաշկ, սեռական օրգաններ, աղիներ, ստամոքս և այլն), կատարում են բացառիկ կարևոր դեր՝ պաշտպանական, սննդառության, մասնակցում են նյութափոխանակության բազմաթիվ պրոցեսներին: Կաթնաթթվային բակտերիաները մեզ ուղեկցում են ծննդյան հենց առաջին օրվանից՝ երեխան ստանում է այդ մանրէները մորից՝ ծնվելու ժամանակ: Սկզբում նորածին երեխաների մոտ բիֆիդոբակտերիաներից՝ Bifidobacterium infantis և Lactobacillus acidophilus-ն են: Bifidobacterium infantis-ը երեխայի օրգանիզմում անհետանում է երբ նա ստանում է խառը կամ արհեստական սնուցում և այդ երեխաների, ինչպես նաև մեծահասակների մոտ այն փոխարինվում է Bifidobacterium bifidum-ով [7]:

Կաթնաթթվային բակտերիաները կաթի մեջ եղած լակտոզը խմորման հետևանքով վեր են ածում կաթնաթթվի, որը օրգանիզմում ստամոքս-աղիքային համակարգում թողնում է մանրէասպան ազդեցություն: Շնորհիվ այդ բակտերիաների կաթնամթերքների մեջ եղած կալցիումը և ֆոսֆորը ավելի լավ են յուրացվում և՝ ներծծվելով արյան մեջ, նպաստում են B_3, B_6, B_{12} վիտամինների բիոսինթեզին [11]:

Սակայն միշտ չէ, որ այդպես ամեն ինչ հարթ է ընթանում: Կաթնաթթվային և բիֆիդոբակտերիաների քանակները օրգանիզմում կարող են պակասել կամ նույնիսկ վերանալ բազմաթիվ պատճառներով՝ երբ զանազան հիվանդությունների բուժման նպատակով օգտագործվում են հակաբիոտիկ, քիմիաթերապևտիկ, հակասեպտիկ դեղամիջոցներ, երբ օրգանիզմ են թափանցում ախտածին մանրէներ, կաթում թունաքիմիկատների, լվացող և ախտահանող նյութերի առկայության [5, 7] և բազմաթիվ այլ պատճառներով, որոնք բիոցենոզում կարող են ոչնչացնել օգտակար կաթնաթթվային և բիֆիդոբակտերիաները: Նրանց ոչնչացման պատճառ կարող են լինել նաև Candida albicans սնկերը: Երբ ստամոքս-աղիքային ուղում Candida albicans -ի քանակը հանկարծակի զգալի կերպով ավելանում է, նրանք ձևափոխվում են՝ շաքարասնկատիպայինից (yeast-like) վերածվում են սնկային ձևերի, որոնք, ներթափանցելով օրգանիզմի լորձաթաղանթ, հենաշարժական, ստամոքս-աղիքային համակարգեր, արտադրում են տարբեր նյութեր, այդ թվում նաև տոքսիկ, որոնք ներծծվում են արյան մեջ, կատարում շրջանառություն [10, 13]:

Նյութափոխանակության պրոցեսում չմարսված պրոտեինները՝ թափանցելով արյան մեջ, կարող են առաջացնել իմունային ռեակցիաներ, ինչը արտահայտվում է դերմատիտներով , դիաթեզով, ալերգիաներով և այլն [10]:

Candida albicans-ը, օրգանիզմում բուռն կերպով զարգանալու ժամանակ, նույնպես արտադրում է տոքսին, որը կարող է անցնել արյան շրջանառության մեջ, թափանցել աղիների պատերի, նույնիսկ թոքերի, ուղեղի մեջ, ունենալ բազմաթիվ ծանր բացասական հետևանքներ [10]: Բժիշկներին հայտնի են 60-ից ավելի լուրջ առողջական խնդիրներ՝ կապված Candida albicans-ի հետ:

Ստանդարտ բուժման եղանակները՝ նիստատինի կիրառումը, կամ կերաբաժնում շաքարների, հացի սահմանափակումը ոչ միշտ են տալիս կայուն դրական արդյունք [1,8]:

Առաջին անգամ 1988թ. [6, 7] գրականության մեջ նշվեց, որ Candida albicans-ից անջատվել է տոքսիկ նյութ, որի մեծ քանակները կարող են լուրջ ազդեցություն ունենալ օրգանիզմի վրա, վնասել առողջությանը: Այդ նեյրոտոքսինը անվանվել է արաբինոլ [7]:

Candida albicans-ը համարվում է հաստ աղիքի մշտական բնակվողը: Նրա զարգացման համար շատ բարենպաստ է աղիներում շաքարների մեծ քանակությունը: Երբ նրանց քանակը պակասում, կամ վերանում է, ապա նրանք ոչինչանում են, և արդյունքում ազատ է արձակվում նեյրոտոքսինը: Candida albicans-ի նեյրոտոքսինը մարդկանց մոտ առաջացնում է հոգնածություն, հիշողության խանգարում, անկանոն քայլվածք, ցրվածություն և այլն:

Նյութը և մեթոդը

Կաթնաթթվային բակտերիաների հակաբիոտիկ ազդեցությունը Candida albicans-ի զարգացման վրա

որոշելու համար կաթը մակարդել ենք կաթնաթթվային բակտերիաների տարբեր շտամներով, Lactobacillus acidophilus 317/402 «Նարինե» (ՄԱՀԿ - 9602), 4ar/8 (ՄԱՀԿ – 9604), EH_1, EH_3, Lbm. mazuni K_2 (ՄԱՀԿ - 9603) [4, 6], ինչպես նաև համակցված մակարդ՝ Lactobacillus acidophilus 317/402 + Lactobacillus acidophilus 4ar/8 + Lbm mazuni K_2 շտամներով [5]: Կուլտիվացրել ենք 37°C: Ստացել ենք այդ կուլտուրաներով մակարդներ տարբեր թթվություններով՝ 80-260°Թ: Թթվությունները որոշել ենք Թյորների աստիճաններով [9]: Ստացված մակարդները ֆիլտրել ենք ֆիլտրի թղթով: Ֆիլտրատները լցրել ենք ստերիլ փորձանոթների մեջ, պաստերիզացրել 90-95°C 30 րոպե կամ ստերիլիզացրել 1 ատմոսֆեր ճնշման տակ 15 րոպե: Candida albicans-ի վրա վերը նշված կաթնաթթվային բակտերիաների հակաբիոտիկ ազդեցությունը որոշել ենք սերիական նոսրացման եղանակով [2]:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ L. acidophilus 317/402 «Նարինե»-ն ճնշում է Candida albicans-ի զարգացումը: Վերջինիս զարգացումը ճնշվում է «Նարինե»-ի մակարդի սկսած 80-90°Թ թթվության դեպքում: Ինչքան բարձրանում է L. acidophilus 317/402 «Նարինե»-ի շտամի թթու առաջացնելու էներգիան, այնքան բարձրանում է նրա C. albicans-ի աճի վրա ճնշման ազդեցությունը: Մակարդների 200-260°Թ թթվության ժամանակ նրանք ճնշում են C. albicans-ի աճը, երբ մակարդները նոսրացնում ենք 1:32 հարաբերությամբ (աղ. 1):

Մեզ հետաքրքրում էր, թե միայն L.acidophilus-ի 317/402 «Նարինե»-ին է բնորոշ այդ հատկությունները, թե կաթնաթթվային բակտերիաների այլ շտամներ նույնպես օժտված կլինեն C. albicans-ի աճը ճնշելու հատկությամբ: Դրա համար օգտագործել ենք ացիդոֆիլային, մածնի կաթնաթթվային ձողաձև բակտերաներ և նրանցով կազմված համակցված մակարդ [4]:

Աղյուսակ 1

Lactobacillus acidophilus 317/402 «Նարինե»-ի հակաբիոտիկ ազդեցությունը Candida albicans -ի զարգացման վրա

Թթվությունները, °Թ	Lactobacillus acidophilus 317/402 «Նարինե»-ի նոսրացումները						
	1:2	1:4	1:6	1:8	1:16	1:32	1:64
80 - 90	+	+	-	-	-	-	-
100 - 110	+	+	-	-	-	-	-
120 - 140	+	+	+	-	-	-	-
160 - 170	+	+	+	+	+	-	-
200 - 220	+	+	+	+	+	+	-
240 - 260	+	+	+	+	+	+	-

+ ճնշել է C. albicans -ի աճը
- չի ճնշել C. albicans -ի աճը

Փորձարկել ենք այդ շտամների տարբեր թթվություններով մակարդները Candida albicans-ի զարգացման վրա: Պարզվել է, որ փորձարկված ացիդոֆիլային, մածնի և համակցված մակարդի կաթնաթթվային բակտերիաների շտամները ունեցել են ճնշիչ ազդեցություն Candida albicans-ի զարգացման վրա սկսած 1:2 մինչև 1:32 հարաբերությամբ նոսրացումների ժամանակ (աղ. 2)

Ինչքան բարձրանում է փորձարկված կաթնաթթվային բակտերիաների թթու առաջացման էներգիան, այնքան էլ բարձրանում է C. albicans-ի աճը ճնշելու ազդեցությունը: Մակարդների 200–260°Թ թթվության ժամանակ նրանք նույնպես ճնշում են C. albicans-ի աճը, անգամ երբ նրանց մակարդները նոսրացնում ենք 1:32 հարաբերությամբ (աղ. 2):

Փորձերը ցույց են տվել, որ C. albicans-ի զարգացման վրա կաթնաթթվային բակտերիաների շտամների պաստերիզացված կամ ստերիլիզացված շիճուկները ունեցել են համանման արդյունքներ:

L. acidophilus 317/402 «Նարինե» + Lbm mazuni K_2 + L. acidophilus 4ar/8 համակցված մակարդը նույնպես օժտված է C. albicans -ի աճը ճնշելու ունակությամբ:

Աղյուսակ 2

Կաթնաթթվային բակտերիաների հակաբիոտիկ ազդեցությունը

Կաթնաթթվային բակտերիաներ, շտամներ	Թթվությունները Թյորների աստիճաններով																			
	80-110				120-140				160-170				200-220				220-260			
	Շտամների նոսրացումները																			
	1:2, 1:4	1:8	1:16	1:32	1:4	1:8	1:16	1:32	1:4	1:8	1:16	1:32	1:4	1:8	1:16	1:32	1:4	1:8	1:16	1:32
Lactobacillus acidophilus 4ar/8	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
EH_1	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
EH_2	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Lactobacterium mazuni N2 «Կարինե»	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Համակցված մակարդուկ՝ L. acidopilus 317/-402 «Նարինե» + L. mazuni N2 «Կարինե» + L. acidiphilus 4ar/8	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Ուստի, բիոցենոզում Candida albicans-ի գործունեությունը, զարգացումը կարգավորելու համար խորհուրդ է տրվում օգտագործել բուժիչ-սննդարար «Նարինե», կամ ացիդոֆիլային բակտերիաներ պարունակող բակտերիալ պատրաստուկներ, պրոբիոտիկներ:

Поступила 10.10.04

Влияние антагонистической активности молочнокислых бактерий на развитие Candida albicans

Л.Г. Акопян

Исследована антагонистическая активность Lactobacillus acidophilus 317/402 "Нарине" и других штаммов лактобацилл, Lactobacterium mazuni N2 "Карине", а также их комбинированные закваски в отношении Candida albicans in vitro методом предельных разведений. Установлена антагонистическая активность лактобацилл в разведении 1:32 с кислотностью 140-260°Т на развитие Candida albicans.

The antibiotic action of the lactic-acid bacteria on the growth of Candida albicans

L.H. Hakopyan

The antibiotic activity of Lactobacillus acidophilus 317/402 "Narine" and another lactobacillus - Lactobacterium mazuni N2 "Karine" as will as their combinations against Candida albicans in vitro conditions has been studied. The antagonistic activity of lactobacilli with acidity 140-260°T in ratio 1:32 on the growth of Candida albicans has been revealed.

Գրականություն

1. *Амбарцумян А.Дз.* Молочнокислые бактерии в профилактике внутрибольничных инфекций. Ереван, 2002, с. 248
2. *Егоров А.С.* Микробы-антогонисты и биологические методы определения антибиотической активности. М., 1965, с. 160.
3. *Ерзинкян Л.А.* Штамм бактерий Lactobacterium acidophilum n. v. Er. 317/402. А.С. СССР, N 163573, 1964.
4. *Ерзинкян Л.А., Пахлеванян М.Ш., Чарян Л.М., Акопян Л.Г.* Штамм Lbm. mazuni N2 "Карине", используемый для приготовления лечебно-диетического кисломолочного продукта. А.С. СССР. N590335, бюл. 4, 1979.
5. *Ерзинкян Л.А., Акопян Л.Г., Чарян Л.М.* Способ получения бактериальной закваски для кисломолочных продуктов. Патент РФ N 2035871, 1995, 20с., бюл. N 15, 1995.
6. Каталог культур микроорганизмов. Под ред. Э.Африкян, А.Хачатрян. НАН РА, Ереван, 1996, с. 260.
7. *Квасников Е.И., Нестеренко О.А.* Молочнокислые бактерии и пути их использования. М., 1975, с. 230.
8. *Ермоленко Е.И., Зарх Г.А., Димитриева Е.И., Геффен Г.Ф., Ермоленко Д.И.* Современная микология в России. Первый съезд микологов России. Тез. докл. М., 2002, с. 316.
9. Скородумова А.М. Практическое руководство по технической микробиологии молока и молочных продуктов. М. Пищепромиздат, 306С., 1963.
10. *Хачатрян А.П.* С дисбактериозом в XX век. Новосибирск, 1998, с.148.
11. *Щербакова П.Л., Кудрявцева Л.В., Зайцева С.В. и др.* Педиатрия, 5, 1998, с. 99.
12. *Ярцева Л.Д.* Акушерство и гинекология, 3, 1978, с. 69.
13. *Dube S.D., Ebat G.J.* Candida septicaemia in a newborn complicating bacterial bronchopneumonia, Centr. Afr. J. Med., 1983, 29, 12, p. 240.

УДК 616.9:616-002.5+614.2

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в различных группах больных

Д.Г. Хачатрян

Кафедра фтизиопульмонологии ЕрГМУ им. М. Гераци

378510, г. Абовян, Арзнинское шоссе, 10

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, MDR (multi drug resistance), заболеваемость

На фоне ухудшения эпидемиологической ситуации в отношении туберкулеза в мире с конца 80-х – начала 90-х гг. большую актуальность приобрела проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) к микобактериям туберкулеза (МБТ), к химиопрепаратам [1–3]. В структуре общей эпидемии туберкулеза сейчас следует выделять эпидемию химиорезистентного туберкулеза. Наличие резистентности к химиопрепаратам значительно снижает эффективность лечения, продлевая его сроки, а также повышает экономические затраты его лечения [4–6]. По данным ВОЗ, в мире до 50 млн. людей инфицированы резистентными к противотуберкулезным препаратам штаммами МБТ.

Существует несколько причин развития ЛУ к химиопрепаратам, важнейшими из которых являются бесконтрольное применение антибактериальных препаратов, назначение неадекватных терапевтических режимов и прерывание лечения.

Целью нашего исследования явилось определение распространенности ЛУ штаммов МБТ у бактериовыделителей, состоящих на лечении в Республиканском противотуберкулезном диспансере (г. Абовян).

Материал и методы

Под наблюдением находились 315 больных с впервые выявленным туберкулезом и 162 ранее леченные, из коих 86% были лица мужского пола и 14% – женского. Среди наблюдавшихся ЛУ была выявлена у 238 (49.8%) больных. По рекомендации ВОЗ больные с ЛУ формами были распределены на две категории по типу заболевания: I группа (134 чел.) – впервые выявленный туберкулез, II группа (104 чел.) – ранее леченные. У всех больных проводился посев мокроты на средах Левенштейна-Иенсена и Финна с последующим определением чувствительности МБТ к препаратам первого ряда, а именно: к стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R) и этамбутолу (E).

Мы различаем монорезистентность – устойчивость к одному из противотуберкулезных препаратов ряда, MDR-устойчивость как минимум к H и R и полирезистентность – устойчивость к двум и более препаратам, исключая комбинацию H и R.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что в I группе доминировали больные в возрасте 15–24года (69 %). Во II группе превалировал возраст от 35 до 44 лет (58%). Минимальный уровень первичной ЛУ определялся у больных 65 лет и старше (4%). Из 315 впервые выявленных больных у 134 (43 %) выявлена ЛУ. Из 162 ранее леченных ЛУ выявлена в 64% случаев. Не выявлено зависимости частоты ЛУ от пола и места жительства пациента (город, село).

Анализ структуры ЛУ туберкулеза среди вновь выявленных бактериовыделителей показал, что монорезистентность составляла 49,2%, а MDR и полирезистентность – 23,1 и 27,6% соответственно. У ранее леченных монорезистентность, как и следовало ожидать, оказалась в два раза ниже и составила всего 22,1%, однако MDR и полирезистентность была выше в 1,5–2 раза по сравнению с I группой и составила 46,1 и 31 % соответственно (рис. 1).

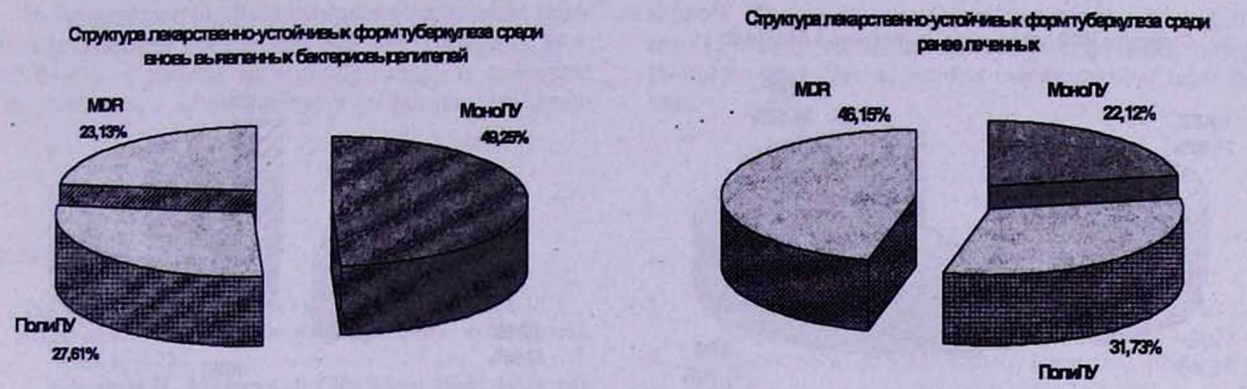


Рис. 1. МоноЛУ – монорезистентность, ПолиЛУ – полирезистентность, MDR – множественная лекарственная устойчивость

Анализ структуры монорезистентного туберкулеза показал, что у больных I группы чаще встречалась монорезистентность к стрептомицину (84,8%) и изониазиду (12,1%). Во II группе также в большом проценте случаев выявляется устойчивость к стрептомицину (65,2%), в то же время по сравнению с I группой больных в 3 раза увеличивается удельных вес случаев монорезистентности к изониазиду (34,7%). Устойчивость к рифампицину и этамбутолу определялась в единичных случаях (рис. 2).

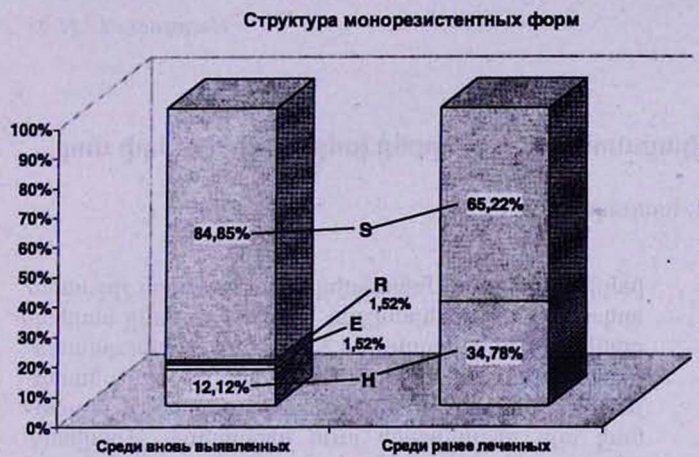


Рис. 2.

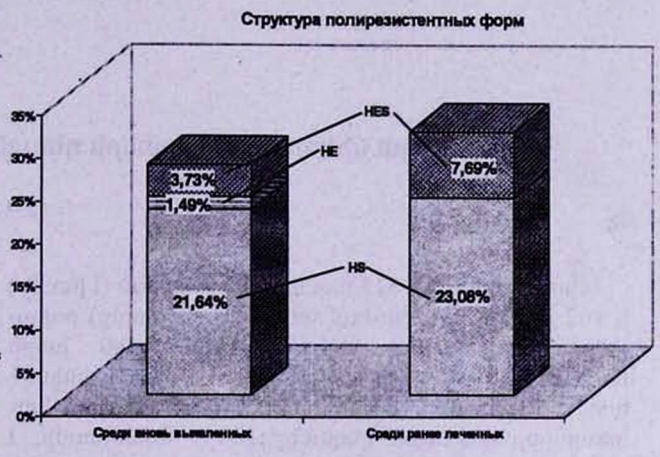


Рис. 3

Полученные результаты подтверждают тот факт, что больным в общей медицинской сети с предполагаемым диагнозом пневмония широко назначается стрептомицин. Полирезистентность – резистентность к двум и более препаратам (за исключением к H и R) – выявлена у 37 (27,6%) I группы и у 33 (31,7%) – II группы. Изучение структуры этого вида резистентности показало, что наибольшая устойчивость выявлена одновременно к H и S (21,6% в I группе и 23% во II). Устойчивость к остальным препаратам в совокупности выявлена в единичных случаях (рис.3).

Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения туберкулеза с MDR: в I группе этот показатель составил 23,1%, а во II – 46,1%. В структуре MDR преобладает комбинированная устойчивость к HRS и HRES (рис.4).

При массивном бацилловыделении ЛУ по сравнению со скудным ростом МБТ выявлялась в 1,6 раза чаще (71,4 и 49,7%), а MDR – в 2 раза (38 и 17%). Случаи массивного бацилловыделения преобладали в группе ранее леченных больных, среди впервые выявленных такие случаи встречались реже – в 27,4% случаев.

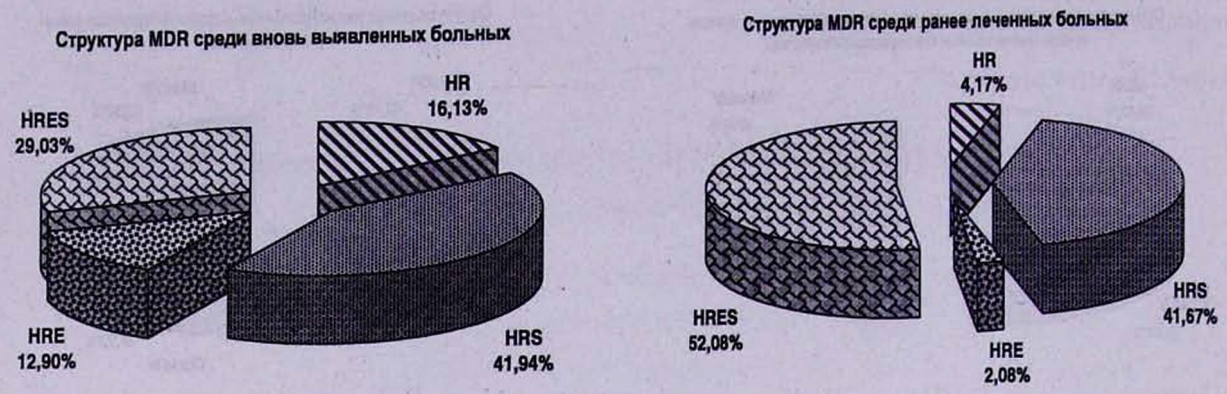


Рис. 4

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет утверждать, что в Армении наблюдается нарастание ЛУ штаммов МБТ как у впервые выявленных больных, так и ранее леченных. Увеличение частоты встречаемости устойчивых штаммов туберкулеза – интернациональная проблема, однако контроль за ЛУ туберкулезом должен рассматриваться с учетом особенностей конкретной страны, а именно: распространенности туберкулеза, уровня миграции, степени развития национальной программы по борьбе с туберкулезом и специфики частного сектора медицины и т.д.

Поступила 17.11.05

Պալարախտի միկոբակտերիաների դեղակայունությունը տարբեր խմբի հիվանդների մոտ

Դ.Գ. Խաչատրյան

Հետազոտվել են 315 նոր հայտնաբերված (I խումբ) և 162 նախքինում բուժում ստացած (II խումբ) թոքային պալարախտով հիվանդներ: Առաջին խմբի հիվանդների 43 և երկրորդ խմբի 64%-ի մոտ առկա է եղել տարբեր տեսակի դեղորայքակայունություն հակապալարախտային դեղամիջոցների նկատմամբ: I խմբի հիվանդների մոտ կայունությունը առնվազն մեկ դեղորայքի հանդեպ հայտնաբերվել է 49,2%, բազմադեղորայքակայունությունը (MDR)՝ 27,6, իսկ պոլիռեզիստենտ դեպքերը՝ 23,1% հիվանդների մոտ: II խմբում գերակշռել է բազմադեղորայքակայունությունը՝ 46,1%, որը մոտ երկու անգամ ավել է առաջինի խմբի համեմատ: Մոնոռեզիզտենտ դեպքերի շրջանում երկու խմբում էլ գերակշռել է կայունությունը ստրեպտոմիցինի նկատմամբ՝ 84,8 և 65,2% համապատասխանաբար, որը կապված է առաջնային բուժ. ծառայության ցանցում ոչ սպեցիֆիկ թոքաբորբերի ժամանակ այդ դեղամիջոցի լայն կիրառմաբ: Այսպիսով՝ Հայաստանում նկատվում է հակապալարախտային դեղամիջոցների նկատմամբ կայունության շարունակական աճ, որը անհրաժեշտ է հաշվի առնել բուժման կազմակերպչական միջոցառումների իրականացման ժամանակ:

Antituberculous drug resistance in different patients groups

D.G. Khachatryan

315 new cases (I group) and 162 previously treated (II group) patients have been investigated for the presence of drug-resistance. 43 % of patients in the first and 64% in the second group revealed drug resistance. In the first group monoresistance was revealed in 49,2%, MDR – 27,6 and polyresistance in 23,1% of patients. In the second group MDR prevailed and counted for 46,1% of patients, which is twice more in comparison with newly revealed patients.

In the structure of monoresistance streptomycin resistance prevailed in both groups and was revealed in 84,8, and 65,2% of patients accordingly, which is connected with wide usage of streptomycin in primary healthcare network. The study has shown continuous tendency of anti -TB drug resistance increase in Armenia which should be taken into account at management of tuberculosis.

Литература

1. *Пухлик Б.М.* Проблемы туберкулеза, 1999, 6, с.17.
2. *Хоменко А.Г., Мишин В.Д.* Проблемы туберкулеза, 1999, 1, с.22.
3. *Iseman M.D., Madsen L.A.* Clin. Chest Med., 1989, vol. 10, p. 341.
4. *Grassi C., Peonc V.* Clin Infect Dis., 1996, Vol. 22, Suppl. 1, p.50.
5. Guidelines for Surveillance of Drug Reasistance in Tuberculosis, Int. J. Tuberc. Lung Dis., 1998, vol.2, p. 72.
6. *Mitchinson D. A.* Int. J. Tuberc. Lung. Dis., 1998, vol. 2, p. 5.
7. WHO Geneva, WHO Global Report on Tuberculosis, Geneva, 1996.

УДК 616-002.614.876.614.83

К вопросу о развитии бронхолегочной патологии у ликвидаторов Чернобыльской аварии

А.Н. Оганесян

Сектор радиационной медицины и ожогов ЦТООР МЗ РА, Центр, сотрудничающий с ВОЗ

Ереван, 375108. Давиташен, п/я 25

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, ликвидаторы, бронхолегочные заболевания

Вот уже почти 20 лет в Центре радиационной медицины и ожогов проводится динамическое наблюдение за состоянием здоровья жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (2200 человек). Непосредственно после аварии все они были преимущественно в возрасте 30–40 лет (табл.1). Основная часть ликвидаторов находилась в зоне аварии в 1986г. (51,2%), в 1987г. – около 30% и в 1988г. – менее 10%. Доза облучения ликвидаторов была в пределах до 25 сГр, однако у части из них она была значительно выше.

Таблица 1

Распределение ликвидаторов по возрасту (в %)

Год обследования	Возраст в гг.			
	20-30	31-40	41-50	51 и более
1987	19	46	34	1
1989	28	43	24	5
1991	24	46	27	3
1997	13	33	38	16
1998	11	29	42	18
1999	12	26	45	17
2000	13	25	46	16
2005	-	22,2	26	51,8

Контроль за состоянием здоровья этих лиц проводится по разработанной нами трехэтапной системе: диспансерный – стационарный – реабилитационный этапы на основе известной ,Концепции поэтапной специализированной диспансеризации ликвидаторов и их детей (схема).

Концепция поэтапной специализированной диспансеризации ликвидаторов и их детей

ПЕРВЫЙ ЭТАП
- скрининг по клиническим и лабораторным данным

ВТОРОЙ ЭТАП
- уточненная диагностика заболеваний – оценка состояния здоровья

ТРЕТИЙ ЭТАП
- установление связи заболеваний с радиационным фактором
- лечение и реабилитация

Многолетние исследования (1986–2005гг.) показали, что среди армянских ликвидаторов имеет место рост заболеваний по большинству классов (табл.2). Как видно из приведенных в таблице данных, патология сердечно-сосудистой системы, постепенно нарастая, в настоящее время является ведущей и составляет 82%, патология нервной системы – 68%. Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что показатели здоровья ликвидаторов ухудшались в течение всего наблюдаемого нами периода.

Таблица 2

Динамика развития заболеваемости ликвидаторов по данным диспансерного наблюдения (%)

Заболеваемость по органам и системам	Год наблюдения				
	1987	1990	1995	2000	2005
Нервная система	32,0	60,4	78,0	94,6	68,0
Сердечно-сосудистая система	13,7	10,8	48,1	81,8	82,0
Органы дыхания	15,0	26,1	39,0	57,0	76,0
Органы пищеварения	16,3	30,8	27,4	59,4	55,0
Болезни костно-мышечного аппарата	21,9	23,8	30,1	23,2	49,0
Мочеполовая система	2,5	4,1	6,3	10,1	15,0
Новообразования	0,1	0,2	1,3	2,5	3,0

Как показывает анализ заболеваемости ликвидаторов аварии на ЧАЭС, болезни органов дыхания также занимают большой удельный вес в структуре общей заболеваемости этого контингента. Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), постепенно нарастая (15% в 1987 году), в 2005г. составили 76%. Их течение отличается прогрессирующим характером, со временем прерывается все более короткими ремиссиями и плохо поддается лечению. Изучение функции внешнего дыхания (ФВД) выявило достоверное снижение спирографических показателей во все годы исследования, а также нарастание вентиляционных нарушений с превалированием изменений смешанного типа, по сравнению с контрольной группой.

В соответствии с литературными данными [5–9], характерными особенностями заболевания органов дыхания у ликвидаторов являются сохраняющаяся даже через много лет после аварии персистенция частиц радиационной пыли в альвеолярных макрофагах легких и интенсификация окислительных процессов в структурах легочной ткани. Результаты исследований [12–14] свидетельствуют, что часть радионуклидов до сих пор находится в ткани ликвидаторов в виде включений в альвеолярные макрофаги, являющиеся клетками-мишенями при пылевой нагрузке. Такая клетка становится источником повреждения легочных структур, являясь очагом выхода свободных радикалов, фактора некроза опухолей и других биологически активных субстанций.

Тщательный анализ особенностей формирования соматической патологии у ликвидаторов, а также результаты цитогенетических исследований позволили предположить наличие общих механизмов повреждения на клеточном уровне. Один из таких механизмов – свободнорадикальное повреждение клеток и клеточных структур [15]. Органом, наиболее сильно подверженным действию свободных радикалов в силу функциональных свойств, являются легкие. «Окислительный стресс» развивается у ликвидаторов не только вследствие радиационного воздействия, но и под влиянием других факторов ликвидации аварии. Однако возможные механизмы участия свободных радикалов в развитии соматической патологии у ликвидаторов согласуются с механизмами поздних неканцерогенных радиационных повреждений. Эти механизмы могут быть объяснены с привлечением двух гипотез: паренхиматозной и сосудистой, проявляющихся в отдаленной гибели клеток паренхимы и нарушении микроциркуляции, тканевой гипоксии и, как следствие, гибели клеточной паренхимы и увеличении фиброзного тканевого компонента. Известно, что хроническая тканевая гипоксия приводит к «окислительному стрессу», результатом которого является гибель клеточной паренхимы [6–8].

Результаты проведенных биохимических исследований крови ликвидаторов с ХНЗЛ в динамике (1990–2005 гг.) выявили достоверное повышение уровня бета-липопротеидов, холестерина и тенденцию к повышению общих липидов (табл.3).

Таблица 3

Биохимические показатели крови у ликвидаторов с ХНЗЛ в динамике

Показатели	Доноры	Ликвидаторы				Р (по отношению к году обследования)
		1990г.	1995г.	2000г.	2005г.	
Общие липиды, г/л	5,5±0,34 n=17	6,9±0,6 n=59 p=0,2406	6,02±0,2 n=41 p=0,2209	6,8±0,32 n=32 p=0,01	6,3±1,38 n=21 p=0,025	P2-3= 0,05
Холестерин, ммоль/л	4,63±0,29 n=28	5,9±0,17 n=56 p=0,0001	4,69±0,19 n=43 p=0,8354	5,6±0,35 n=32 p=0,04	5,7±1,93 n=22 p=0,05	P2-3=0,023 P2-4=0,0011
Бета-липопротеиды, усл.ед.	38±1,61 n=17	49,16±1,87 n=59 p=0,0027	41,6±1,97 n=43 p=0,2665	47,96±2,38 n=32 p=0,0059	41,4±7.18 n=20 p=0,06	P2-3=0,045
Фоновый ПОЛ (нмоль МДА на 1 мл плазмы)	1,6±0,07 n=30	2,02±0,07 n=43 p=0,0001	1,44±0,11 n=31 p=0,1322	1,08±0,06 n=26 p=0	-	P2-3=0,0075

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, при сравнительном анализе биохимических показателей ликвидаторов с ХНЗЛ с донорами выявлено достоверное повышение бета-липопротеидов (p=0,0027), холестерина (p=0,0001), фонового ПОЛ (p=0,0001) у больных, обследованных в 1990г. При сравнении этих показателей у ликвидаторов, обследованных в 2000г., с донорами также выявлено достоверное повышение общих липидов (p=0,01), бета-липопротеидов (p=0,0059), холестерина (p=0,04). В 2005 г. выявлено достоверное повышение общих липидов (p=0,02) и тенденция к повышению холестерина (p=0,05) по сравнению с донорами.

Приведенные в табл. 4 и 5 данные отчетливо свидетельствуют о наличии определенной зависимости изменений биохимических показателей крови от дозы облучения ликвидаторов. При анализе биохимических показателей крови у ликвидаторов с ХНЗЛ в зависи-

Таблица 4

Биохимические показателий крови у ликвидаторов с ХНЗЛ за 1995г. в зависимости от года работ в зоне ЧАЭС

Показатели	Ликвидаторы		
	1986г.	1987г.	1988г.
Общие липиды, г/л	6,3±0,43 n=15	6,0±0,26 n=19	5,5±0,52 n=7
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,28 n=16	4,5±0,3 n=20	5,4±0,51 n=7
Бета-липопротеиды, усл.ед.	39,5±2,71 n=16	42,9±3,32 n=20	43,9±4,8 n=7
Фоновый ПОЛ (нмоль МДА на 1 мл плазмы)	1,8±0,2 n=12 p1986-1988=0,0001	1,3±0,12 n=16 p1986-1987=0,0271	0,7±0,05 n=3 p1987-1988=0,0004

мости от года пребывания в зоне аварии на ЧАЭС (табл. 4) среди обследованных в 1995г. выявлена достоверная линейная зависимость: у участников ЛПА 1986г. отмечается наибольшее повышение фонового ПОЛ и наименьшее – у участников ЛПА 1988г. (табл. 4, рис.1). При обследовании в 2000г. отмечается достоверное повышение фонового ПОЛ у участников ЛПА 1986 и 1987 гг. по сравнению с ликвидаторами 1988г. (табл. 5).

Таблица 5

Биохимические показатели крови у ликвидаторов с ХНЗЛ за 2000г. в зависимости от года работ в зоне ЧАЭС

Показатели	Ликвидаторы		
	1986г.	1987г.	1988г.
Общие липиды, г/л	6,6±0,46 n=20	6,8±0,46 n=10	8,5±1,35 n=2
Холестерин, ммоль/л	5,3±0,23 n=20	6,5±1,02 n=10	5,1±0,55 n=2
Бета-липопротеиды, усл.ед.	49,8±3,35 n=20	44,5±3,54 n=10	47,8±2,75 n=2
Фоновый ПОЛ (нмоль МДА на 1 мл плазмы)	1,0±0,08 n=17 p=0,0375 $p_{1986-1988}$<0,05	1,3±0,07 n=7 p=0,0004 $p_{1987-1988}$<0,05	0,8±0,03 n=2

При проведении корреляционного и регрессионного анализов у ликвидаторов с ХНЗЛ, участвовавших в ЛПА на ЧАЭС в 1986 г., была выявлена линейная регрессионная достоверная связь между повышением уровня общих липидов и дозой внешнего облучения (r=0,41), а также между относительным числом В-лимфоцитов и уровнем бета-липопротеидов крови у ликвидаторов (r=0,49), что свидетельствует о зависимости между активацией В-клеточного звена иммунитета и повышением уровня бета-липопротеидов сыворотки у ликвидаторов с ХНЗЛ – гиперлипопротеидемией. Выявлена также зависимость между повышением уровня бета-липопротеидов и IGA (r=0,45) и IGM (r=0,39), т.е. интенсификацией синтеза антител. На рис. 2 представлен график мультирегрессионной зависимости бета-липопротеидов у ликвидаторов (BETA-LP) от уровня IGA и IGM. В верхней части рисунка дано уравнение регрессии и коэффициент корреляции (r) между показателями.

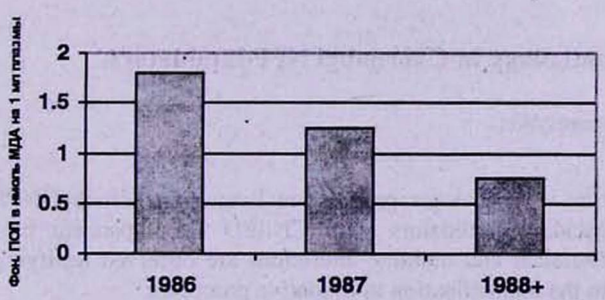


Рис. 1. Фоновый ПОЛ в крови ликвидаторов с ХНЗЛ в зависимости от года пребывания в зоне ЧАЭС

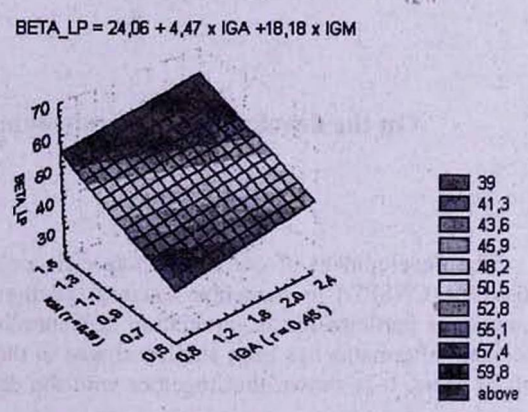


Рис. 2. График линейной регрессионной зависимости бета-липопротеидов у ликвидаторов (BETA-LP) от уровня иммуноглобулинов А (IGA) и М (IGM).

Между уровнем бета-липопротеидов и фагоцитарным числом у ликвидаторов также выявлена достоверная обратная линейная регрессионная зависимость (r = -0,26), то есть с повышением уровня бета-липопротеидов сыворотки снижается среднее число поглощенных частиц, приходящееся на одну фагоцитирующую клетку, что характеризует поглотительную способность этих клеток, т.е. с усугублением дислипопротеидемии подавляется иммунофагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови.

Как известно, дислипопротеидемия может быть первичной (генетически обусловленной) и вторичной, являющейся по существу осложнением генерализованных метаболических нарушений при различных заболеваниях [11].

Успешное развитие мембранологии позволило сформулировать ряд положений, согласно которым развитие патологии связано с определенными нарушениями функций мембран клеток и субклеточных структур. Длительная активация свободных радикалов при действии ИР способствует истощению антиоксидантных, репаративных и компенсаторных систем, что приводит к усилению ПОЛ, изменению структурной целостности и проницаемости биомембран. Установлено повреждающее действие высокоактивных промежуточных и конечных продуктов ПОЛ на клетки [2–4, 10].

Таким образом, вместе с углублением патологического процесса в легких у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС с ХНЗЛ происходят взаимозависимые иммунологические и биохимические сдвиги, свидетельствующие об интенсификации окислительных процессов, дислипопротеидемии. Полученные данные позволяют сделать вывод о значимой роли липидпероксидации в изменении внутренней среды организма у ликвидаторов.

Выявленные (почти за 20 лет) изменения могут быть использованы для оценки степени активности патологического процесса у ликвидаторов с ХНЗЛ и для контроля эффективности лечения. В этом плане интерес представляет антиоксидантная терапия, которая должна быть комплексной, т.е. включать антиоксиданты различных механизмов действия, защищающие друг друга от окислительного повреждения. Необходим постоянный контроль как за параметрами «окислительного стресса» и состоянием антиоксидантной системы, так и за динамикой течения самой патологии.

Поступила 10.11.05

Չեռնոբիլյան վթարի լիկվիդատորների մոտ բրոնխոթոքային պաթոլոգիայի զարգացման հարցի վերաբերյալ

Ա.Ն. Հովհաննիսյան

Հետազոտվել է թոքերի խրոնիկական ոչ սպեցիֆիկ հիվանդությունների զարգացումը 20 տարիների ընթացքում Հայաստանի այն քնակիչների մոտ, որոնք մասնակցել են Չեռնոբիլյան ԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացման աշխատանքներին: Ցույց է տրված, որ լիկվիդատորների թոքերում պաթոլոգիական պրոցեսի խորացման հետ մեկտեղ առաջանում են կենսաքիմիական և իմունային փոխազդեցությունների տեղաշարժեր, որոնք վկայում են օքսիդացման պրոցեսների ինտենսիվացման մասին:

On the development of bronchopulmonary pathology in Chernobyl NPP liquidators

A.N. Hovhannesyan

The development of chronic non-specific pulmonary diseases (CNSPD) in Armenian citizens, having had an immediate participation in liquidation of Chernobyl NPP accident aftermaths has been studied almost in the period of 20 years. It is shown that together with the deterioration of pathologic progress in lungs of Chernobyl NPP accident liquidators with CNSPD interdependent biochemical and immune alterations are observed testifying to the intensification of oxidative processes.

Литература

1. *Акоев И.Г.* Проблемы постлучевого восстановления. М., 1970.
2. *Алехина С.М., Алесина М.Ю., Карпенко Н.А., Дробинская О.В.* Процессы ПОЛ и функционирования антиоксидантной защиты в органах и тканях крыс при различных дозовых нагрузках. Материалы II Международной конф.: «Отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы». Минск (1-6 июня 1998 г.), с. 166.
3. *Алехина С.М., Дробинская О.В.* Особенности нарушения процессов липидпероксидации антиоксидантного обеспечения у лиц, длительно работающих в зоне отчуждения. Материалы II Международной конференции «Отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы». Минск (1-6 июня 1998 г.), с. 168.
4. *Али-Риза А.Э, Самсонова М.В.* К вопросу о радиационном раке легкого. Пульмонология, 2001, 4, с. 78.
5. *Аммосова С. П., Копылев И. Д., Чучалин А. Г.* Результаты годичного применения перорального ацетилцистеина в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС с патологией органов дыхания. Пульмонология, 1998, 3, с. 11.
6. *Аммосова С. П., Чучалин А. Г.* Результаты шестимесячного применения ацетилцистеина в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС с патологией легких. Тез. Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 1997, №1199.
7. *Аммосова С.П., Чучалин А. Г.* Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Там же, №1200.
8. *Антонов Н. С., Стулова О. Ю.* Поражение респираторного тракта у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Тер. архив, 1996, 3, с. 12.
9. *Антонов Н. С., Стулова О. Ю.* Распространенность заболеваний органов дыхания среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Тер. архив, 1996, 3, с.17.
10. Болезни органов дыхания. Под ред. Путова Н.В. в 4 томах. М., 1989, тт.1–4, (с. 640, 512, 384, 624).
11. *Бороян Р.Г.* Клиническая фармакология. Ереван, 1990.
12. *Гробова О.М., Чучалин А.Г.* Цитологическая, ультраструктурная характеристика и рентгеноспектральный микроанализ бронхоальвеолярных смывов ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки (первое сообщение). Пульмонология, 1993, 4, с. 51.
13. *Гробова О.М., Чучалин А.Г., Черняев А.Л.* Цитологическая характеристика БАЛ ликвидаторов аварии на ЧАЭС.Тез. докл. IV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 1994, №1244.
14. *Гробова О.М., Черников В.П.* Присутствие цезия –137 в тканях опухоли легких ЛПА на ЧАЭС. Тер. архив, 1996, 3, с. 26.
15. 15. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (под. ред. А.Ш. Никифорова). М., 2002, с. 304.

УДК 616-002.5:612.62/67

Летальные исходы при казеозной пневмонии

М.А.Оганнисян

Национальный институт здравоохранения МЗ РА

375051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: остропрогрессирующий туберкулез, казеозная пневмония, бактериовыделение, резистентная форма, мультирезистентность, первичная резистентность

Туберкулез – одно из наиболее тяжелых инфекционных заболеваний, при котором чаще всего поражаются легкие (около 90% случаев) и по мере прогрессирования заболевания могут вовлекаться другие органы и системы (мочеполовая, костная, кожа и т.д.). Треть населения земли инфицирована туберкулезной бациллой (*Mycobacterium tuberculosis*). Ежегодно туберкулезом инфицируется 1% населения мира; 8 миллионов людей заболевает этой болезнью и 3 миллиона из них умирает каждый год. По данным экспертов ВОЗ, туберкулез уносит жизней больше, чем любое другое инфекционное заболевание. Смертность от туберкулеза составляет 25% от всех смертей, которых можно было бы избежать. Сегодня делается неутешительный прогноз: в ближайшие годы эпидемиологическая ситуация по туберкулезу будет иметь тенденцию к ухудшению, а уровень смертности будет расти [8–10].

Начиная с 1991г. резкое ухудшение социально-экономических условий в Республике Армения привело к ухудшению жизненных условий основной массы населения, что повлекло за собой рост заболеваемости и смертности от туберкулеза. За последние 11 лет (1993–2003гг.) заболеваемость в республике возросла в 2,6 раза (с 16,8 до 44,9), а смертность – на 76,7% (с 3,0 до 5,6 на 100 тысяч населения) [2]. Нарушилась организация борьбы с этим заболеванием, что привело к ухудшению общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в стране [2]. На этом фоне сегодня в Армении мы встречаем остропрогрессирующие формы туберкулеза, одной из которых является казеозная пневмония (КП).

КП – одна из наиболее тяжелых форм легочного туберкулеза. Она диагностируется и как впервые выявленная самостоятельная форма заболевания, развивающаяся при экзогенном инфицировании или при эндогенной реактивации скрыто протекающих активных туберкулезных очагов, и как осложнение других форм легочного туберкулеза (диссеминированного, очагового, фиброзно-кавернозного и т.д.) [4]. Это туберкулезная пневмония с преимущественно экссудативно-альтеративной тканевой реакцией. Процесс характеризуется острым прогрессирующим течением, ранним распадом с формированием пневмониогенных каверн [3]. Как правило, поражается целая доля одного или обоих легких. Клиническая картина при КП определяется острым, реже подострым началом; температура тела повышается и достигает 39-40°С, наблюдается резко выраженная слабость, одышка, тахикардия, ночные поты и кашель с выделением мокроты. Возможно появление кровохарканья или даже легочного кровотечения. СОЭ повышается до 30–40 мм/ч, могут быть также выявлены лейкоцитоз, лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением числа палочкоядерных клеток. Во многих случаях больные выделяют лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий. При этом может наблюдаться устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) к одному противотуберкулезному препарату (ПТП) (монорезистентность), к двум и более ПТП, исключая сочетание устойчивости к изониазиду и рифампицину (полирезистентность), а также к двум и более ПТП, обязательно включая устойчивость к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия или отсутствия устойчивости к другим ПТП (множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), или мультирезистентность) [7]. Также различают первичную резистентность, наблюдаемую у больных, ранее не получавших противотуберкулезного лечения или лечившихся менее месяца (то есть, фактически, инфицированных уже устойчивыми штаммами МБТ), и вторичную резистентность, которая развивается в процессе лечения и вызвана в основном нарушением режима лечения либо больным, либо медперсоналом. Устойчивость МБТ к основным ПТП приводит к неэффективности химиотерапии [5, 6] и в большинстве случаев заканчивается летальным исходом.

Материал и методы

Работа была проведена в Республиканском противотуберкулезном диспансере Республики Армения (РПТД РА). Лечение больных, находившихся в ста-

ционаре РПТД в период с 2000 до 2004гг. проводилось по программе DOTS (Directly Observed Treatment Short) по первой или второй категории лечения соответственно (первая – вновь выявленные больные, вторая – проходящие повторный курс лечения). Среди наблюдаемых были как впервые выявленные, так и больные с хроническими формами заболевания.

Нами проанализированы анамнестические, субъективные и объективные данные всех больных КП. Больные прошли лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое обследование легких, а также трехкратное бактериоскопическое исследование мокроты с целью выявления наличия МБТ. Также проводился посев мокроты для выявления МБТ (если результаты бактериоскопического исследования были отрицательными) и определения чувствительности возбудителя к ПТП. Кроме того, были использованы данные архивных материалов. Проанализированы причины смерти больных, умерших в стационаре РПТД РА, а также результаты патологоанатомических исследований.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования дали следующие результаты: за 5 лет (2000–2004гг.) в РПТД РА лечились 84 больных, клинические и рентгенологические данные которых позволяли трактовать заболевание как КП.Все больные были выявлены по обращаемости (пассивный метод выявления). Из 84 больных умерло 26 (31%); патологоанатомическое исследование проводилось только в 8 случаях, тогда как в остальных 18 случаях родственники умерших отказались от этого исследования. Ниже приводим данные о подтверждении клинического диагноза патологоанатомическими исследованиями (табл.1).

Таблица 1

Данные пат. анат. исследования	Клин. диагноз – КП	Клин. диагноз – др. формы лег. туб-за	Всего
Диагноз КП подтвержден	5	2	7
Диагноз КП не подтвержден	1	–	1

Как видно из приведенной таблицы, диагноз КП при патологоанатомическом исследовании был поставлен в семи случаях, из них в двух – посмертно. Диагноз КП был патологоанатомически подтвержден в пяти случаях и не подтвержден в одном. Однако поскольку большинство умерших больных с другими клиническими формами легочного туберкулеза не прошли патологоанатомического исследования, то и не исключается возможность упущения некоторых случаев КП, которые могли бы быть диагностированы посмертно.

Поло-возрастной состав умерших больных представлен в табл.2.

Таблица 2

Пол	Возраст					Всего
	20 – 25	26 – 35	36 – 45	46 – 55	56 и старше	
Мужчины	2	5	8	2	3	20
Женщины	2	4	-	-	-	6
Всего	4	9	8	2	3	26

Как видно из представленных данных, среди больных, умерших от КП, преобладали лица молодого, трудоспособного возраста (20–50 лет), преимущественно мужчины (соотношение мужчин и женщин 10: 3). Социально-бытовые условия умерших больных представлены в табл. 3.

Таблица 3

Социальное положение	Жилищно-бытовые условия			Всего
	неудовлетворит.	удовлетворит.	хорошие	
Работающие	5	2	-	7
Безработные	5	3	-	8
Пенсионеры	1	-	-	1
Военнослужащие	-	1	-	1
В прошлом – заключенные	9	-	-	9

Из приведенной таблицы видно, что ни у одного из больных жилищно-бытовые условия не были хорошими; 6 больных (23%) оценили свои условия как удовлетворительные, а 20 (77%) – как неудовлетворительные. Социальный статус умерших больных КП был очень низким, все они имели невысокий уровень образования: среднее (18) или незаконченное среднее (8). На момент поступления в стационар работали только 7 больных (27%), 5 из которых были на заработках в России, где и имели контакт с больными туберкулезом легких. У одного из больных туберкулез легких был выявлен сразу же после окончания срочной военной службы; 9 больных в прошлом отбывали заключение в исправительных учреждениях, из них 7 – в России. Таким образом, из всех больных, умерших от КП, 11 человек (42%) в прошлом жили в России, где и произошло инфицирование. Приведенные данные еще раз показывают, насколько важную роль в заболеваемости туберкулезом играет социальный аспект.

Процентное соотношение частоты случаев КП как впервые выявленной самостоятельной формы или как осложнения той или иной формы легочного туберкулеза представлено в табл. 4.

Таблица 4

Общее число больных	КП как самостоятная форма	КП как осложнение		
		инф. туб. легких	диссеминир. туб. легких	фиб.-кав. туб. легких
26 (100%)	12 (46%)	2 (8%)	3 (11%)	9 (35%)

Из приведенных данных видно, что в большинстве случаев (46%) КП была диагностирована как впервые выявленная самостоятельная форма; 14 из 26 больных имели хроническую форму заболевания и в прошлом получали неоднократное, но, к сожалению, нерегулярное лечение.

Трехкратное исследование мокроты методом бактериоскопии у этих больных дало следующие результаты: положительные – у 21, отрицательный – у 1; 4 больным исследование не проводилось, поскольку они умерли на следующий день после поступления в стационар. По той же причине, а также из-за технических неполадок в лаборатории посев мокроты для установления чувствительности МБТ к ПТП был проведен только в 17 случаях (табл. 5).

Таблица 5

Чувствительность МБТ к ПТП	Первичная устойчивость	Вторичная устойчивость	Всего
Чувствит. ко всем ПТП	3	1	4
Монорезистентность	0	1	1
Полирезистентность	2	2	4
Множ. лекарств. устойчивость	4	4	8

Представленные данные свидетельствуют о том, что у 13 из 17 больных (76%), которым проводилось исследование мокроты на предмет чувствительности МБТ к ПТП, имелись лекарственно-устойчивые штаммы МБТ, причем монорезистентность (к стрептомицину S) была выявлена у одного больного, полирезистентность – у 4 и МЛУ – у 8 больных. Первичная устойчивость наблюдалась у 6 из 13 больных с лекарственно-устойчивыми штаммами, то есть эти больные были инфицированы штаммами, изначально устойчивыми к основным ПТП, а следовательно, препараты, применяемые на сегодняшний день по программе DOTS, были неэффективны для их лечения.

15 из 26 больных, у которых КП была диагностирована как впервые выявленная форма заболевания, скончались в течение одного года после установления диагноза. Это свидетельствует о том, что болезнь была выявлена на довольно запущенной стадии. В табл. 6 представлены причины смерти больных КП.

Таблица 6

Причины смерти	Число умерших больных
Сердечно-легочная недостаточность	18
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	3
Дыхательная недостаточность	4
Профузное легочное кровотечение	1

Приведенные данные говорят о том, что в основном больные КП умерли от сердечно-легочной недостаточности (18 больных или 69,2%). Почти все больные имели либо сопутствующие заболевания, такие как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (3 больных), сахарный диабет (1), либо осложнения – сердечно-легочная недостаточность (18), сердечно-сосудистая недостаточность (3), дыхательная (2), спонтанный пневмоторакс (2) и профузное легочное кровотечение (1 больной).

Анализ данной работы еще раз демонстрирует важность раннего выявления больных туберкулезом легких. Поскольку выявление больных сегодня проводится только по обращаемости и на той стадии заболевания, когда уже имеется то или иное осложнение, процесс лечения еще более затрудняется. Кроме того, наличие первичной устойчивости штаммов МБТ к ПТП приводит к неэффективности лечения подобных больных по программе DOTS.

Поступила 28.09.05

Լոռանման թոքաբորբով հիվանդների մահացությունը

Մ.Ա. Հովհաննիսյան

Տուբերկուլյոզի համաճարակաբանական վիճակը Հայաստանում խիստ լարված է: Ներկայումս գրանցվում է հիմնական համաճարակաբանական ցուցանիշների (հիվանդացություն, մահացություն և այլն) աճ, հայտնաբերվում է նաև թոքերի տուբերկուլյոզի այնպիսի ծանր ձևերից մեկը, ինչպիսին է լոռանման թոքաբորբը: Վերջինս այսօր էլ, ինչպես անցյալում, ունի խիստ ծանր ընթացք և մեծամասամբ հանգեցնում է հիվանդի մահվան:

Աշխատանքը կատարվել է Հայաստանի հանրապետության հակատուբերկուլյոզային դիսպանսերում: Հետազոտության են ենթարկվել 2000-2004թթ բուժում ստացած և լոռանման թոքաբորբից մահացած 26 հիվանդ: Ուսումնասիրվել է մահացած հիվանդների սեռատարիքային կազմը, սոցիալ-տնտեսական պայմանները, դիահերձման տվյալները և պարզաբանվել են մահվան հիմնական պատճառները:

Mortality at caseous pneumonia

M.A. Hovannisyan

The epidemiologic situation with tuberculosis in Armenia remains strained. The main epidemiologic indices (mortality, morbidity, etc.) are currently increasing; moreover, such a serious form of lung tuberculosis as caseous pueumonia is diagnosed more and more frequently. The latter has the same severe course today, as in the past, and results in patient death in the majority of the cases.

The present research was conducted at Republic of Armenia Antituberculous Center. 26 patients with caseous pneumonia who had undergone hospital treatment in the Center during the years of 2000-2004 were studied. The study shows the age and gender composition, the socioeconomic conditions, the dissection findings, and reveals the main causes of death.

Литература

1. *Воронина Г.А.* Автореф. дис. канд. мед. наук "Эффективность химиотерапии больных остропрогрессирующими формами туберкулеза легких", М., 1991.
2. *Егиазарян Л.М.* Медицинский вестник Эребуни, 2004, 4 (20), с.9.
3. *Ерохин В.В., Земскова З.С., Уварова О.Л.* и др. Проблемы туберкулеза, 1996, 4; с.32.
4. *Ерохин В.В., Гедышин Л.Е., Земскова З.С., Лепеха Л.Н.* Проблемы туберкулеза, 2001, 7, с.50.
5. *Мкртчян М.А.* Научно-практический журнал, 2005, 8, 1 (35), с.21.
6. *Нечаева О.Б., Скачкова Е.И.* Проблемы туберкулеза, 2003, 9, с.6.
7. *Annlies Van Rie, Robin Warren, Idris Mshanja et al.* J.Clin. Microbiol., 2001, vol. 39, 2, p. 639.
8. *Dye C., Schule S., Pathania V., Raviglone M.C.* Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country, JAMA, 1999, 282:647.
9. *Klaudt K.* WHO predicts increase in tuberculosis deaths: map shows fatal spread of TB epidemic, Soz. Pranentivmed., 1994, vol.39, 6, p.395.
10. Tuberculosis. A Global Emergency: Case Notification Update (February 1996), Global Tuberculosis Program World Health Organization, Geneva, 1996 (WHO/TB 96.

УДК 616-036+616-084+614.4

New approaches towards organization and implementation of antiepidemic measures in emergency

A.Kh. Mayrapetyan

Research Institute of Environmental Hygiene and Preventive Toxicology
Ministry of Health, Republic of Armenia

375078 Yerevan, 46 Karo Halabyan St.

Keywords: earthquake, epidemiology, epidemics, infection, ecology, antiepidemic measures, prevention, disease prevalence

Numerous ecological, socioeconomic and medical problems occur in result of natural disasters; hygienic and epidemiological problems, which are fraught with "explosive charge", take an important part by the scales and significance. Such a situation is a consequence of various factors, in particular, the total character of emergency, disorganization of social structures, intense migration processes, disorder of ecosystem, etc. All these factors create favorable conditions for occurrence and spread of infectious diseases and food poisonings [2,4,5,8].

At the same time, in Armenia the situation after the disastrous Spitak earthquake of 1988 significantly differed from other earthquakes by its numerous manifestations, as compared with other earthquakes and natural calamities. The cause for such a situation was the following circumstance: in Armenia (like nowhere else) the disastrous situation resulting from the earthquake was interrelated with other powerful factors such as war-time, communicational, energetic and economic blockade of the country, which undoubtedly worsened and complicated the situation [6-8, 11].

The history and experience of mankind show that no country in the world has managed to do its best to minimize the consequences of major catastrophes. In order to prevent serious after-effects or, at least, to limit their scales in case of possible disasters in future, there is a definite urgent necessity to study thoroughly and comprehensively analyze the experience obtained in the zone of Armenia earthquake, taking into account the above mentioned peculiarities, which brought forth worsening of the situation in the country after the earthquake [3, 10, 12].

After the December 1988 Spitak earthquake in the zone of calamity there was created a complex situation, the complexity of which was determined by sanitary hygienic parameters: abrupt worsening of usual life-conditions of thousands of people, their accumulation in unadjusted temporary dwellings without elementary hygienic means, when the water supply, sewerage system, catering and consumer services, trade units were out of order. There were observed piles heaped all over, numerous human and animal corpses, total antisanitary state, high atmospheric dust level and intense environmental pollution. This is the list of the characteristic conditions and factors which altogether defined the sanitary hygienic situation [9-15].

As it was demonstrated by our experience in arranging the activity of State bodies and entities of sanitary epidemiological service in the zone of disaster, chief officials and experts constantly faced to complex, earlier unknown situations, which frequently required reconsideration of known norms, standards and approaches [6, 13].

Liquidation of the earthquake consequences in order to prevent the emergence of epidemic outbursts and food poisonings has multilateral aspects (prevention of intestinal, managable, especially dangerous infections, influenza, etc.) [8, 10]. Obviously, it is impossible to include the data on all results of overall activity in one paper, therefore we should emphasize certain aspects dealing with prevention of some leading infections' emergence and their epidemic complications.

The implementation of this task was hindered by a number of circumstances, in particular, by the fact that in order to provide appropriate food supplies and nutrition, including hot meal for the general population, there were functioning numerous temporary entities, at which the services were frequently rendered by non-professionals, i.e. by those who had no experience in this sphere. These individuals were neither examined by the medical board, nor obtained any permission issued by the State bodies of sanitary epidemiological service [11, 12]. In Leninakan (Gyumri) there were functioning 143 such entities, including 70 units of catering, 64 units of trade, 9 units of food industry. In emergency conditions the bodies of sanitary epidemiological service carried out endeavors on arranging activity of these objects, their pasportization, and issuing recommendations to ensure hygienic order and safety. First-order recommendation was made and implemented: to deliver hot meal using exceptionaly single-purpose utensils. The requirements included also a guarantee for

the supplies of cold and hot water, as well as refrigerating facilities at functioning entities.

Under hard conditions of the extreme situation the State Sanitary Supervision reported daily about the progress obtained and got new tasks to act in accordance with stricter requirements, despite the opinion of numerous party leaders, representatives of local authorities, who considered such severe approach inappropriate. In particular, during the first months after the earthquake 65 entities were closed and 41 people were dismissed [10, 12]. In Leninakan (Gyumri) 39 persons were fined for unsatisfactory state of the entities; 39 such entities/facilities were sealed and 12 persons dismissed. To ensure legal basis Temporarily Sanitary Rules were extraordinarily developed and implemented for proper exploitation of entities of catering, trade and food industry. The requirement was implemented to perform medical examinations of individuals engaged in this sphere at least once a month. The laboratory bacteriological control was strengthened as well, as the control for Escherichia coli [11].

During the period of activity, 9050 samples were taken from these entities; the number of positive ones made 1805 (20%). In Spitak the analyses revealed that positive cases of wash-off liquid from dishes made 10,6%; wash-offs from tables 44%, while those from the hands of the personnel were positive in 5% of cases, thus confirming once again that the strict position of the bodies of State Sanitary Supervision was appropriate [12].

To prevent the danger of water-borne (intestinal) infections as an emergency measure, the destroyed and damaged water-supply systems were firstly switched off. Sanitary epidemiological teams (brigades) visited the inhabited areas, the camps of emergency workers, etc. General population was informed about the existing threat of transmission of infections through water. The practice to render information by means of megaphones proved to be efficient; later on when the radio broadcasting system worked anew the information campaign continued via the local radio. A great number of precautionary leaflets were spread among the population and emergency workers, warning not to use unboiled drinking water. Recommendations were given to prevent spreading of diseases. In particular, general population and emergency workers were insistently recommended to use even the examined water only after boiling [8, 12].

The decision was made to use bottled mineral water for general water use, as it was entirely substantiated from the hygienic and epidemiological point of view. Mineral water was brought to the zone of disaster from other towns and regions and distributed immediately in the streets, at temporary dwellings, etc. For the first days this action was appropriate and even life-saving, though it was impossible to solve the problem only by means of mineral water, especially for a long time. Therefore, new additional measures were taken, in particular, to use earlier abandoned low-efficacy water-supply sources, for which there had been no necessity before the disaster due to the presence of powerful centralized water-supply system. From these small wells water was taken for use only after a thorough laboratory examination and appropriate permission from the State sanitary inspection bodies [7-8].

Good-quality drinking water deficiency was overcome by water brought from outside the earthquake zone in tanks. For entire guarantee laboratory checks were done and chlorination of water at special control sites was guarded by military troops. Cisterns with water were allowed to enter the zone of disaster only after these measures. Examination and chlorination were performed by the personnel of the State Sanitary Epidemiological Supervision. For chlorination 5g dry substance was taken per $1m^3$ of water; exposure time was 30 minutes. All tankers involved in drinking water supply were passportized and the drivers underwent obligatory medical examination and got appropriate instructions [10, 11].

Taking into account the high risk level of intestinal infections, other preventive measures were also taken. In particular, phage-mediated prevention (phage-prophylaxis) was exercised by means of typhus, disinteria, and salmonella phages [8-9]. Large-scale application of this specific prevention was applied by us for the first time in the zone of the earthquake. It was known before the disaster that the above-mentioned phages were officially recommended for limited use only within the range of the focus of infection in individuals having contact with sick people. In the earthquake zone an extraordinary decision was taken to implement mass application of the mentioned phages. As a result 400 000 individuals were exposed to phage-prophylaxis. This cohort involved general population, emergency workers, and military troops. The decision to simultaneously apply all the above-mentioned complex measures for fight against and prevention of intestinal infections turned to be substantiated, and the actions taken proved to be efficient.

Due to the targeted implementation of the entire complex of sanitary hygienic and anti-epidemiological measures neither outbursts of water-borne infectious diseases nor food poisonings were registered in the zone of disaster. Moreover, in both urban and rural regions of the earthquake zone the disease prevalence in concern of such infections as typhus, paratyphoid, salmonellosis, hepatitis, etc. was registered at lower levels as compared with the previous years (before the earthquake).

The epidemiological analysis demonstrated that before the earthquake Sanitary and Epidemiological Service of the Ministry of Health of Armenia had performed an activity in order to create protection required in population concerning a number of "manageable" infections. However, the analysis of the scientific publications available showed, that the situation of emergency and serious negative factors can affect unfavourably the immunity, bringing forth its weekness and "break-through" [1,6]. The a.m. negative factors include mass cumulation and migration of

population, especially the refugees from Azerbaijan, causing an unfavourable background for the epidemic complications.

In the zone of disaster and some regions of Armenia the mass vaccinal prevention was carried out in two stages against diphtheria, tetanus, pertussis, to increase the protection of the population, as well as to avoid the epidemiologic complications. The coverage was 91,8% (first stage) and 95% (second one). The repeated vaccinal prophilaxis was performed in concern of poliomyelitis as well.

After the second stage serologic analyses revealed high tension of the immunity in respect of the a.m. infections in the population of cities and regions of the disaster zone. The efffectiveness of measures performed was demonstrated by the absence of morbidity in vaccinated communities [7-9].

It is well-known that the disasters, including the earthquakes, are fraught with ecologic and epidemiologic complications, the infectious diseases amongst them frequently having a character of epidemic outbursts.Among the infectious diseases the most "vulnerable" ones are grippe and acute respiratory viral infections, which are counted as classic "unmanageable" infections, as the means of specific prophylaxis against these infections never bring to the desired effect. In the zone of the earthquake there existed all conditions for the emergence of the a.m. infections: overcrowded temporary adjusted shelters, garages, basements, tents, etc. without the elementary hygienic facilities on the background of unfavourable winter conditions [2-4, 7, 15].

In order to obtain an expressed and reliable effect (without the purpose of mass prophylaxis) we used Remantadine and Interferon, the medications applied before only as means of treatment and personal prophylaxis of grippe. More than 250.000 individuals were subject to mass prophylaxis (183.000 with Remantadine and 70.000 with Interferon, given to children and elderly people). Polyvitamines were distributed concomittantly to 200.000 people.

The efficiency of the measures performed were above doubt. No epidemic outbursts of grippe and acute respiratory viral infections were registered in the disaster zone [7-8, 10]. The morbidity with these infections in different areas (cities of Leninakan and Kirovakan) decreased from 2 to 6 fold, as compared to previous 3 years.

As a conclusion it is necessary to mention that the experience gained in organization of the sanitary epidemiological service in the earthquake zone and the results obtained are summarized and would serve as a background for the system, which we are currently developing in order to ensure sanitary hygienic and antiepidemiological safety of general population in case of natural disasters and mass catastrophes.

Поступила 12.07.05

Արտակարգ իրավիճակներում կանխարգելիչ եւ հակահամաճարակային միջոցառումների կազմակերպման եւ անցկացման նոր մոտեցումների մասին

Ա.Խ. Մայրապետյան

Տարերային աղետների և մասնավորապես երկրաշարժերի ժամանակ առաջացող բաղմաթիվ էկոլոգիական, սոցիալ-տնտեսական և առողջապահական խնդիրների շարքում առաջատար տեղ են գրավում հիգիենիկ և համաճարակաբանական պրոբլեմները, որոնք բարենպաստ պայմաններ են ստեղծում ինֆեկցիոն հիվանդությունների համաճարակային բռնկումների համար:

1988 թվականի Հայաստանյան երկրաշարժի ժամանակ նման համաճարակային բարդություններ չարձանագրվեցին, քանի որ շատ հեղինակավոր մասնագետների վկայությամբ՝ աղետի գոտում ճիշտ և նպատակասլաց կազմակերպվեցին և անցկացվեցին կանխարգելիչ և հակահամաճարակային աշխատանքները:

Իրականացված միջոցառումների բարձր արդյունավետության մասին է վկայում այն, որ երկրաշարժի գոտում և հանրապետությունում աղետից հետո և հետագա տարիներին չարձանագրվեցին ինֆեկցիոն հիվանդությունների բռնկումներ, ավելին՝ մի շարք առաջատար ինֆեկցիաների գծով գրանցվեց ավելի ցածր հիվանդացություն՝ երկրաշարժին նախորդող տարիների համեմատությամբ:

Նոր մոտեցումների կիրառման փորձը և արդյունքները թույլ են տալիս առաջարկել դրանց ներդրումն ու օգտագործումը հետագայում արտակարգ իրավիճակների դեպքում ինչպես Հայաստանում, այնպես էլ այլ տարածաշրջաններում, հաշվի առնելով, որ մինչև այժմ հակահամաճարակային պրակտիկայում նման համակարգ մշակված և ներդրված չէ:

О новых подходах организации и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в экстремальных условиях

А.Х. Майрапетян

Вследствие стихийных бедствий, в частности землетрясений, возникает множество экологических, социально-экономических и медицинских проблем, среди которых по значимости ведущее место занимают гигиенические и эпидемиологические проблемы, т.к. в результате одновременного влияния многочисленных мощных отрицательных факторов создаются благоприятные условия для возникновения эпидемических вспышек, распространения инфекционных заболеваний.

Во время землетрясения 1988 года в Армении таких эпидемических последствий не было отмечено, по мнению ведущих специалистов, благодаря правильной и целенаправленной работе органов здравоохранения и других служб.

Подтверждением эффективности новых принципов работы явилось то, что в зоне бедствия и в республике в целом в последующие годы не регистрировались вспышки вышеуказанных инфекций, более того заболеваемость по сравнению с периодом, предшествовавшим землетрясению, была ниже.

Полученные нами результаты новых тактических и организационных форм позволяют внедрить и использовать их в дальнейшем при возникновении чрезвычайных ситуаций не только в Армении, но и в других регионах с учетом того факта, что до сих пор в противоэпидемической практике подобной разработанной и внедренной системы нет.

References

1. *Азнаурян А.В., Хачатрян С.А., Зильфян А.В. и др.* Мед. аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1990, с. 185.
2. *Келлер А.А.* Геоэкологические проблемы и медицинская география. Гео-экология: глобальные проблемы. Л., 1990, с. 30.
3. *Келлер А.А., Корольков В.Ф., Фургал С.М.* Мед. аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1990, с. 19.
4. *Ковалева Е.П., Тулупова А.А.* Медицина катастроф. Матер. междун. конф. М., 1990, с. 97.
5. *Кондрусев А.И., Наркевич М.И., Онищенко Г.Г.* Там же, с. 177.
6. *Кондрусев А.И., Шестопалов Н.В.* Организация санитарно-эпидемиологической службы и планирование профилактической и противоэпидемической работы. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1993.
7. *Корольков В.Ф., Келлер А.А., Фургал С.М.* Мед. аспекты последствий землетрясения в Армении, Ереван, 1990, с.176.
8. *Майрапетян А.Х.* Организация и тактика противоэпидемических мероприятий в условиях стихийных бедствий (из нашего опыта организации работы в зоне землетрясения Армении 1988 года). Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии, М.,1998, 6, с. 87.
9. *Майрапетян А.Х.* Тактика обеспечения эпидемиологического благополучия по управляемым инфекциям в экстремальных условиях. Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. Сб. науч. трудов, вып.3, М., 1999, с. 254.
10. *Майрапетян А.Х.* Тактика организации и проведения комплексных санитарно-гигиенических мероприятий в экстремальных условиях (из нашего опыта работы в зоне землетрясения Армении 1988 года). Ж. Гигиена и санитария. М., 1999, 2, с. 65.
11. *Майрапетян А.Х.* Решение экологических и санитарно- гигиенических проблем в экстремальных условиях (из нашего опыта работы в зоне землетрясения в Армении 1988 г.). Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. Сб. научн. трудов, М., 2002, с. 327.
12. *Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Майрапетян А.Х.* Решая сложные задачи: из опыта работы санитарно-эпидемической службы при ликвидации последствий землетрясения в Армении. Ж. Гражданская оборона СССР, 1990, 2, с. 62.
13. *Erie S.* Pollution et sante publique: L'automobile en accusation., Transp. publ., 1995, 936, p. 22-24, 26.
14. *Koshland D.E.J., Hanson B.* Earthquake and collective action, Science, 1994, 263, p. 451. Editorial.
15. *Noji E., Armenian A., Oganesjan A.* Earthquake injury epidemiology. Materials of International Conference "Disaster Medicine", Moscow, 1990, p. 467.

УДК 616.89+616.62

К некоторым особенностям галлюцинаторных, бредовых и аффективно-бредовых расстройств любовно-эротического и сексуального содержания различной природы, протекающих с сенестопатическими расстройствами

Ц. Т. Акопян, А. К. Даниелян

Кафедра психиатрии, психотерапии и медицинской психологии Национального института здравоохранения РА

375051 Ереван, Комитаса 49/4

Ключевые слова: сенестопатия, бред, галлюцинация

Известный шведский естествоиспытатель и врач, выдающийся классификатор и систематик C. Linne [16] еще в 1763г. в первом издании своей книги – "Genera morborum" из всех психических расстройств выделил "Satiriasis" под названием "Desiderium Veneris enorme" (черезмерное желание соития) и "Erotomania" – под названием "Desiderium amantium pudicum" (стыдливое стремление любящих). Исходя из принципов предложенной в 1772г. W. Gullen [11] классификации болезней, Ph. Pinel [17] в 1818г. в своей "Философской нозографии" впервые попытался представить известные до того времени все формы нервно-психических расстройств сексуального и любовно-эротического содержания как у мужчин (анафродизия, сатириазис, приапизм), так и у женщин (нимфомания и истерия). В последующем один за другим были выделены психотические расстройства сексуального содержания при различных галлюцинациях, бредовых идеях ипохондрического характера, а также бреда отношения, преследования, воздействия, ущерба [7,18]. Были выделены и специфические формы бреда под назваванием "эротомания" или "любовный бред" [12]. Исчерпываются ли формы психосексуальных расстройств вышеуказанными галлюцинаторными, бредовыми и аффективными нарушениями сексуального и любовно-эротического содержания? Отличаются ли они специфическими особенностями при различных нозологических формах психических заболеваний? Какова их структура и закономерности течения в разные периоды развития того или другого заболевания? Отмеченные выше авторы в своих описаниях психических расстройств сексуального или любовно-эротического содержания различной (эндогенной или органической) природы заметили, что эти расстройства, как правило, протекают не моносимптомно, а сочетаются с различными тягостными, мучительными ощущениями различной локализации, т.е. сенестопатическими расстройствами различного генеза. Особенности этих нарушений были уточнены позже благодаря заслугам Wernicke [19], Dupre E., Camus P. [13], Эглитиса И. Р. [10], Жмурова В. А. [3] и других клиницистов. Ими были выделены и описаны их клинические признаки, к которым относятся:

1) полиморфизм – разнообразные боли, ощущения жжения, холода, тяжести, наполнения, электризации, движения и т.д.;

2) вычурный характер, чем они отличаются от проявлений общесоматических заболеваний и в связи с чем больные с трудом формулируют свои жалобы;

3) неприятный, тягостный, порой необыкновенно мучительный аффективный тон ощущений, как правило, созвучный с тревожно-депрессивным настроением (сенестопатии крайне редки в маниакальных состояниях). Иногда, по сообщениям больных, интенсивная физическая боль (возникающая, например, после инфекции сульфазина) переносится значительно спокойнее, чем сенестопатии;

4) не свойственная симптоматике общесоматических заболеваний необычная локализация – неопределенная, разлитая, часто меняющаяся, мигрирующая или ограниченная искусственными топографическими зонами.

Выделение этих критериев позволило установить, что возникновение сенестопатий не связано с местными нарушениями, подлежащими изучению соматическими и неврологическими методами исследования [3].

В каких формах проявляются сенестопатические расстройства при психических расстройствах сексуального и любовно-эротического содержания невротического или психотического характера? Каковы особенности и формы проявления сенестопатий при различных типах течения шизофрении, маниакально-депрессивного психоза и экзогенно-органических психических расстройств? – Вот неполный перечень тех

вопросов, изучению которых посвящено наше сообщение.

Нами было обследовано 175 больных (80 мужчин и 95 женщин) с психотическими расстройствами сексуального или любовно-эротического содержания. Шизофрения была установлена у 102 больных (39мужчин и 63 женщины), маниакально-депрессивный психоз – у 17 больных (4мужчины и 13 женщин) и экзогенно-органические психические нарушения – у 56 больных (44 мужчин и 12 женщин). Возраст больных в момент катамнестического наблюдения колебался в пределах: при шизофрении 25–83 (средний 49) года, при маниакально-депрессивном психозе (МДП) 24–74 (средний 39) года и при экзогенно-органических психозах 15–71 (средний 48) год. Давность катамнестического наблюдения 5–40 лет. Диагноз подтвержден путем тщательного клинического обследования с помощью ряда дополнительных методов: неврологического, нейроофтальмологического, краниографического, электроэнцефалографического, эхоэнцефалографического. При изучении преморбидных особеностей больных шизофренией у 25 больных выявлены гипертимические черты характера, у 13 – циклотимоподобные колебания настроения, у 16 – астеноневротические и у 23 больных – тревожно-мнительные и аутистические явления. При МДП у 4 больных в перморбиде выявлены частые колебания настроения, у 3 – постоянные ощущения собственной неполноценности и склонность к уединению. Из больных экзогенно-органическими психозами у 11 имели место признаки акцентуации характера астено-невротического, эпилептоидного или истероидного типа, у 13 – признаки психопатоподобных (астенических, эксплозивных или истероидных) изменений личности органического типа. Вышеуказанные преморбидные и характерологические особенности личности обычно обострялись в пубертатном периоде и в период развития психотических расстройств сексуального или любовно-эротического содержания. Из 19 больных (18,62%), страдающих шизофренией, у 4 больных (23,52%) МДП и у 22 больных (39,28%) экзогенно-органическими психозами перед развитием психотических расстройств сексуального или любовно-эротического содержания отмечались различные провоцирующие экзогенные вредности (инфекция, интоксикация, физическая или психическая травма). Наследственная отягощенность психическими заболеваниями среди близких родственников (родители, дедушки, бабушки) имела место у 39 больных (22,28%), из коих шизофрения диагностирована у 18, МДП – у 4 и экзогенно-органические психозы – у 17 человек. Хотя структура указанных выше экзогенно-органических и эндогенных психозов сексуального и любовно-эротического содержания имеет много общего, при сопоставлении их с аналогичными психозами не сексуального и не любовно-эротического содержания выявляются достаточно специфические для каждого из этих психозов закономерности.

Своеобразные формы и особенности выявляются также при изучении тех разновидностей сенестопатических расстройств, которые, постепенно возникая задолго до развития психических расстройств сексуального или любовно-эротического содержания, во многих случаях не исчезают и в период развития и течения психотических расстройств психосексуальной сферы. Изучаемые расстройства проявлялись в виде невротических либо психотических нарушений и протекали в виде следующих сенестопатий:

1) элементарных, лишенных ясно выраженной сенсорной модальности, определенной локализации, качеств, присущих дискриминативной чувствительности, которые проецируются на область внутренних ощущений, тесно связаны с аффективными нарушениями;

2) простых, которые характеризуются четкой сенсорной модальностью (боли, термические ощущения, разнообразные парестезии, ощущения тяжести или легкости какой-либо части тела) и проецируются на область соответствующего вида чувствительности (например, парестезии – на область кожной чувствительности);

3) психосенсорных, которые представляют собой патологические ощущения с признаками объемности, размерности, направленности и сходством с явлениями аутометаморфопсии;

4) галлюцинаторных, характеризующихся отчетливо выраженными признаками дискриминативной чувствительности и сходством с различными галлюцинациями. К ним относятся геометрические, напоминающие тактильные галлюцинации, сенестопатии с внутренней проекцией тактильных ощущений, сенестопатии, напоминающие галлюцинации трансформации или кинестетические галлюцинации;

5) интерпретативных сенестопатий – патологические ощущения, сопровождающиеся разнообразными трактовками в плане топики и причин возникновения, что придает им черты сходства с бредовыми идеями физического уродства и ипохондрического содержания. К этим расстройствам относятся также органопатические, ассоциированные, бредоподобные сенестопатии [3].

При учете закономерностей течения (стереотипа чередования) синдромов изучаемых выше психических нарушений выявляются изолированные или сочетанные формы следующих синдромологически очерченных проявлений психических расстройств (форм) сексуального или любовно-эротического содержания, описанных А.К. Даниеляном [2].

Галлюцинации сексуального или любовно-эротического содержания (39 чел.).

Изучаемая форма психических расстройств при различных психотических состояниях проявляется по-

разному. При зрительных галлюцинациях больные видят, как их жены имеют половые контакты с любовниками, видят своих кастрированных двойников, как их насилуют и превращают в лица противоположного пола. При слуховых галлюцинациях больные слышат интимный разговор жены с другим человеком, звук их поцелуев, разговор во время полового акта о том, что больной скоро будет изнасилован, лишен мужских достоинств, кастрирован. Голос обвиняет их в гомосексуализме и в других видах половых перверсий, изредка говорит об их "сексуальных успехах", "достоинствах". По велению голоса больные прибегают к самокастрации (удалению половых органов или грудных желез). Изредка возникают обонятельные и вкусовые галлюцинации (также сексуального содержания) или галлюцинации кожного (тактильного) чувства, локализирующиеся в области гениталий (генитальные галлюцинации), выражающиеся в форме чувства схватывания, толчков, исходящих извне, чувства жжения, прижигания, охлаждения в области половых органов (термические или температурные галлюцинации), ощущения в области гениталий мокроты, капель крови, эякулята (гигрические галлюцинации), ощущения присутствия в животе инородного тела – дополнительной матки, нескольких плодов и т.д. (интероцептивные, висцеральные галлюцинации или галлюцинации общего чувства). При эротических или генитальных галлюцинациях больные часто жалуются на мнимые ощущения непристойных манипуляций, производимых извне на половые органы, которые нередко расценивают как коитальный акт, совершенный с ними в состоянии естественного или искусственного (сделанного) сна. Одновременно больные слышат и циничные выражения, представляют себя беременными.

Ипоходрический бред сексуального содержания (27 чел.).

Больные с указанными расстройствами убеждены, что страдают тяжелыми, неизлечимыми (рак и т.д.) "или постыдными" (сифилис и т.д.) заболеваниями половых органов. Они "находят" у себя телесные, психические или соматопсихические признаки противоположного пола (чаще, деформация половых органов), убеждены, что у них происходит процесс феминизации или маскулинизации и что из-за этого окружающие стали избегать их – все это свидетельствует о том, что ипохондрический бред сексуального содержания тесно переплетается с явлениями дисморфомании и соматопсихической деперсонализации. В инволюционном возрасте эти расстройства приобретают нигилистический оттенок, больные объявляют, что у них внутри все нагноилось или выгорело и вместе с внутренними органами рассосались, исчезли и половые органы. Указанным ипохондрическим идеям иногда предшествуют или следуют тактильные (генитальные) указанные выше галлюцинации термического, гаптического или гигрического характера. Нередко (5 больных) ипохондрический бред принимает короподобный характер, который представляет собой бредовую (значительно реже, сверхценную) убежденность больного, проявляющуюся в следующих 3 переживаниях или симптомах: 1) убежденности в постепенном, а иногда и довольно быстро наступающем сморщивании и уменьшении в размерах полового члена; 2) убежденности во втягивании полового члена в брюшную полость или вообще внутрь тела вплоть до полного исчезновения (в связи с первыми двумя симптомами важно отметить, что слово "коро" по китайский означает "голова черепахи"; 3) уверенности в возможном наступении из-за этого смерти. Как справедливо указывает В.В. Марилов [7], третий симптом не всегда выражен, и смерть здесь понимается в переносном смысле, т.е. не как физическая смерть человека, а как гибель в человеке мужчины-полового партнера. Отсутствие третьего синдрома позволило ряду авторов говорить о короподобном симптоме у лиц неазиатского происхождения. Этот феномен нами наблюдался только при параноидной шизофрении (2 чел.) и экзогенно-органических психических расстройствах (3 чел.). Описываемый синдром обычно сопровождается деперсонализационными расстройствами. Ипохондрический бред иногда (3 чел.) протекает в форме Экбом – синдрома, также сексуального содержания. В литературе имеется указание на то, что этот синдром встречается как самостоятельная форма психических расстройств позднего возраста. Однако, по нашим данным, синдром Экбома наблюдается задолго до наступления инволюционного возраста и по структуре почти не отличается от бреда одержимости. Разница заключается лишь в том, что при бреде одержимости тактильные галлюцинации зоопатического содержания возникают спустя несколько месяцев или лет после начала бреда одержимости, тогда как дерматозойный бред начинается на почве давно существующего тактильного галлюциноза тоже зоопатического (и сексуального) содержания. Больные с Экбом-синдромом сексуального содержания обычно жалуются, что у них область гениталий подвергается влиянию маленьких и микроскопических организмов. Боль и другие неприятные ощущения в области гениталий обясняют заражением паразитами, которые, якобы, мигрируют из желудка или других внутренних органов. Проявляясь в рамках параноидного синдрома, расширяется круг телесных болезненных ощущений. Больные говорят, что паразитами заразили их любовники жены или мужа, что из-за этого у них втягиваются семенники и атрофируются половые органы, в животе накапливается жидкость и происходит семяизлияние внутрь, жидкость со сперматозоидами закупоривает сосуды сердца, в сердце заводятся гадюки. Больные чувствуют, что у них происходит "вывих полового члена", постепенно "заращивается влагали-

ше" и т. д. Сам же Экбом-синдром может протекать в форме сверхценных или бредовых расстройств.

Бред "моральной порчи" или "эротического преследования" (32чел.).

При этом бреде патологический процесс затрагивает преимущественно социальные и психологические качества личности. В структуре бреда "моральной порчи" как одного из вариантов бреда ущерба в свое время Ф. М. Контрадзе [5] были выделены три его подформы: аутопсихическая, при которой бредовые переживания (чаще обвинения в гомосексуализме, гомосексуальном преследовании) касаются самого больного; соматопсихическая, при которой наблюдается сенестопатический-ипохондрический бред сексуального содержания; и, наконец, аллопсихическая, во время которой бредовые идеи направлены на близких больного, которые стараются изобличить их в нравственной распущенности. Такие больные также склонны к аутоагрессии. На практике эти разновидности крайне редко проявляются в изолированной форме: либо они сочетаются, либо переходят друг в друга, либо сочетаются с вышеописанными генитальными и другими галлюцинациями сексуального или любовно-эротического содержания или бредовыми идеями отношения, преследования и воздействия такого же содержания.

Бредовые идеи персекуторного и иного характера сексуального или любовно-эротического содержания (61 чел.).

Данная группа включает в себя разнообразные по структуре, но сходные по фабуле психозы. При бредовых идеях отношения у больных появляется убежденность, что окружающие своими действиями, поведением и разговорами дают им знать, будто они (больные) страдают различными формами сексуальных перверзий. Нередко к этим явлениям присоединяются вышеуказанные различные формы ипохондрического бреда. При бреде эротического преследования более сложной структуры больные убежденны, что они стали предметом преследования с целью изнасилования, морального уничтожения и лишения мужских достоинств. Нередко бредовые идеи приобретают демономанический характер (демономанический бред). Больные чувствуют, что дьявол входит с ними в "плотские" отношения, в другой же раз все дело ограничивается покушениями с его стороны. В ряде случаев во время таких сношений больные "чувствуют что умирают" и одновременно собираются себя похоронить. При бредовых идеях воздействия [8] больные считают, что каким-то непонятным образом с ними совершают половой акт во сне или в полусонном состоянии. Вещество, которое употребляют злодеи для усыпления, по мнению больных, содержит в себе семенную жидкость мужчин и женщин. С присоединением к бредовым идеям воздействия различных вышеописанных истинных галлюцинаций, псевдогаллюцинаций, ипохондрических бредовых идей и бреда преследования завершается развитие синдрома психического автоматизма почти со всеми своими проявлениями. При бреде половой слабости [9] реальные явления нарушений эякуляционной и эрекционной функций приобретают сверхценный характер и перерастают в бредовую интерпретацию, но чаще всего речь идет об убежденности больных в половой слабости при вполне сохранной половой функции. Иногда к этим явлениям постепенно присоединяются сенестопатические и ипохондрические (чаще бредовые) ощущения со стороны половых органов. В таких случаях больные говорят, что они были зачаты неестественным путем. При бреде "демономания" с сексуальным подтекстом (15 чел.) больные без дефектов психического или физического развития считают, что их околдовали с детских лет ("половое околдование"), они, якобы, развились с дефектом телесного характера ("недоразвитие половых органов") или сексуального развития ("психическое половое околдование"). Этим они и объясняют, почему своевременно не смогли выйти замуж ("бред старой девы" или "одиноких женщин"). Больные считают, что уже во внутриутробной жизни или сразу после рождения им изменили пол ("бред половой метаморфозы"), или во время сна имели с ними половые контакты ("это сделали невидимки – колдуны"), и они забеременели ("бред беременности у мужчин и женщин"). При онанофобическом бреде [9] гетеросексуальной активности препятствуют онанофобические и дисморфофобические переживания, которые становятся источником развития бредовых идей о сексуальной неполноценности. При бреде беременности (31 чел.) после мнимого совокупления с воображаемыми любовниками-невидимками или после мнимого изнасилования, помимо убеждения в беременности, у больных (как у женщин, так и у мужчин) возникают и соответствующие ощущения – впечатления движения плода, изменения формы тела и другие соматические (а точнее висцеральные) галлюцинации. Так, мужчины с явлениями ложной беременности идентифицируют себя с женщиной (личность подвергается метаморфозу), ощущают, что внутри у них растет плод. В литературе описан и так называемый синдром Кувад (Couvade syndrome) [6]. Это совокупность психогенных и психосоматических нарушений у мужчин, имеющих беременных жен. При этом синдроме будущий отец испытывает те же неприятные ощущения и переживания, что и его беременная жена, причем они возникают на 3-м месяце беременности жены и достигают пика к 9-му месяцу или к началу родов. Значительно реже эти проявления наблюдаются у отца или других близких родственников беременной. Этот синдром чаще встречается у инфантильно-истерических личностей [6]. Нами обследовано 2 больных с синдромом Кувад при шизофрении и экзогенно-органических психозах. По нашим данным,

и женщины, и мужчины с ложными проявлениями беременности (Pseudocyesisy по Evans D.L.; Selly T.V.) [15] собираются как можно скорее рожать.

При бреде величия сексуального или любовно-эротического содержания (12 чел.) больные считают, что у них имеется много жен, нередко и несколько половых органов. День ото дня растет количество их детей, к числу которых относятся и крупные исторические личности из разных исторических эпох. Бред величия постепенно трансформируется в религиозный бред также парафренного и сексуального или любовно-эротического содержания. Больные чувствуют близость бога, подражают жизни Христа, считая себя достойныи его наместником на Земле, и после исчезновения острого периода основной болезни анализируют свои болезненные переживания "сквозь призму религиозно-бредового своего миропонимания" [1]. В ряде случаев бредовые идеи фантастического и сексуального или любовно-эротического содержания, возникающие на основе "творческого вымысла" и относящиеся к прошлому, настоящему или будущему, при сохранности самосознания и наклонности к фантазированию протекает в форме бреда воображения Dupre также сексуального или любовно-эротического содержания. Во всех случаях содержание бреда представляет преимущественно любовно-эротические переживания, темы приключения иного происхождения, особой разоблачительной миссии [4].

Клиницисты, изучающие вышеуказанные разнообразные психопатологические проявления сексуального или любовно-эротического содержания, заметили, что при переходе патологии перцептивно-апперцептивной сферы в сферу патологии ассоциативных (мыслительных) процессов сходные особенности симптомов и синдромов сексуального или любовно-эротического содержания постепенно сводятся на нет, и преобладающими в клинической картине изучаемых психозов становятся отличительные особенности этих же расстройств. Клинические особенности описанных выше психотических расстройств при отдельных психотических состояниях не всегда оказываются информативными до такой степени, чтобы на их основании можно бы было безошибочно установить принадлежность их к тому или иному психическому заболеванию. Но они становятся вполне информативными, когда мы изучаем их особенности не только при отдельных психотических состояниях, но и в динамике, т.е. при изучении закономерностей чередования (стереотипа развития, патокинеза, синдромотаксиса или синдромокинеза) ведущего синдрома от приступа к приступу на сравнительно большом отрезке времени. Исходя из вышеуказанного, нами на основании изучения 5 больных установлено, что при маниакально-депрессивном психозе наиболее часто наблюдаются явления гиперсексуального и сексуального возбуждения, идеи "сексуального могущества" (сексуальной ненасыщенности), которые обычно возникают на фоне сенестопатических ощущений в период аффективных (чаще маниакальных) фаз. Аффективные расстройства в таких случаях часто бывают спровоцированы психической травмой. С прекращением аффективных расстройств, как правило, проходят и эти расстройства, а после нескольких приступов МДП они исчезают окончательно, но о них часто вспоминают при неудачных половых контактах, стараясь явления половой слабости объяснить прежними неприятными ощущениями, локализованными в области гениталий.

При шизофрении и экзогенно-органических психозах наблюдаются почти все формы описанных нами психотических расстройств сексуального или любовно-эротического содержания, но закономерности их развития и течения резко различаются. При шизофрении галлюцинаторные и бредовые расстройства сексуального или любовно-эротического содержания за весь период болезни протекают либо в форме галлюцинаторных, либо параноальных, либо параноидных синдромов, но чаще всего они начинаются явлениями параноального бреда, который в течение 2–7 лет трансформируется в параноидный, а затем и парафренный бред также сексуального или любовно-эротического содержания. И наконец, указанные нами галлюцинации и бредовые расстройства нередко начинаются с аффективных (маниакальные или депрессивные) явлений. В дальнейшем у таких больных наблюдается трансформация синдромов от аффективного к аффективно-бредовому (в том числе к острому и фантастическому бреду), а затем – к онейроидно-кататоническому. При этом переживания больных за весь период болезненного состояния не теряют своей актуальности, чем и бывает обусловлено их поведение. Особенности течения психотических расстройств экзогенно-органической природы резко отличаются от внешне сходных особенностей аналогичных расстройств эндогенной природы. Психотические расстройства сексуального содержания цереброорганического генеза (21 чел.) у преобладающего большинства больных возникли спустя 2–10 лет после перенесенных экзогенно-органических заболеваний мозга (энцефалиты и т. д.). У преобладающего большинства больных (39 чел.) они были спровоцированы экзогенными патогенными факторами (инфекция, интоксикация и т. д.), у остальных же возникли аутохтонно (без непосредственного участия в их генезе экзогенных вредностей). В обоих случаях психотические приступы протекают в форме экзогенных типов реакций – делирия, онейроида или сумеречного помрачнения сознания, а сексуальные или любовно-эротические переживания проявляются в структуре описанных выше зрительных, слуховых, тактильных (в частности, генитальных) и иных галлюцинаций. Повторные психотические приступы, возникающие у лиц с экзогенно-органическими изменениями головного мозга,

начинаются сразу же вслед за экзогенными вредностями и проявляются картинами вышеуказанных экзогенных типов реакций, а после прояснения сознания без светлого промежутка продолжаются в форме так называемого экзогенно-спровоцированного экзогенно-органического (точнее резидуально-органического) психоза. И наконец, в ряде случаев экзогенно-органические психозы возникают спонтанно и протекают в форме так называемых аутохтонно возникающих экзогенно-органических психозов. В обоих случаях (как при экзогенно-спровоцированных, так и аутохтонно возникающих) экзогенно-органических психозов клиническая картина психотических состояний протекает в форме аффективных (маниакальных или депрессивных), аффективно-галлюцинаторных и аффективно-бредовых психозов (вышеуказанных галлюцинаторных, бредовых и аффективно-бредовых психозов). Характерным для изучаемых нами психозов экзогенно-органической природы явилось то, что для них достаточно патогномонично закономерное чередование психотических приступов: от экзогенных типов реакций к экзогенно спровоцированным, а при дальнейших рецидивах психотических расстройств – к аутохтонно-возникающим экзогенно-органическим (т. е. резидуально-органическим) психозам сексуального или любовно-эротического содержания. Сами же экзогенно-органические психозы в вечерние часы неоднократно прерываются быстротечными (длящимися до 20–30 мин.) эпизодами делирия или онейроида также сексуального или любовно-эротического содержания. Исключение составляют 5 случаев эротоманического (эротического или любовного) бреда органической природы. Последний при церебрально-органическом изменении головного мозга проявляется лишь в форме чистой эротомании (pure erotomania) и, хотя изредка, сопровождается генитальными галлюцинациями, однако не обнаруживает стремления к трансформации в более сложные галлюцинаторно-параноидные или аффективно бредовые психозы.

Вышеуказанные особенности психотических расстройств сексуального или любовно-эротического содержания при психозах различной природы и характерные особенности их течения в динамике (т. е. особенности патокинеза или синдромокинеза), бесспорно, свидетельствуют о наличии не только частных, но и общих для многих психозов патобиологических церебральных процессов, изучение которых во многом может способствовать не только точной и своевременной диагностике указанных психозов, но и точному и своевременному решению ряда неотложных задач медико-юридического характера.

Поступила 25.10.05

Սենեստոպատիկ բնույթի խանգարումներով ուղեկցվող տարբեր նոզոլոգիական պատկանելիության սեռական եւ սիրային-էրոթիկ բովանդակությամբ ցնորքային, զառանցական եւ աֆեկտիվ-զառանցական խանգարումների մի քանի առանձնահատկությունների մասին

Ց. Կ. Հակոբյան, Ա. Կ. Դանիելյան

Տևական կլինիկական-կատամնեստիկ և հարկլինիկական հետազոտություններով ուսումնասիրված 175 հիվանդների մոտ նկարագրվում են սենեստոպատիաներով ուղեկցվող սեռական և սիրային-էրոթիկ բովանդակությամբ ցնորքային, զառանցական և աֆեկտիվ-զառանցական խանգարումների առանձնահատկությունները շիզոֆրենիայով, մանիակալ-դեպրեսիվ պսիխոզով և էկզոգեն-օրգանական պսիխոզներով տառապող անձանց մոտ:

Ապացուցվում է, որ սենեստոպատիկ բնույթի խանգարումները նշված հիվանդությունների ժամանակ դրսևորվում են նևրոտիկ և պսիխոտիկ խանգարումների ձևով: Այդ խանգարումների պաթոգնոմիկ առանձնահատկությունները նկատվում են ցնորքային, զառանցական և աֆեկտիվ-զառանցական բնույթի համախտանիշների ընթացքի (օրինաչափ հերթափոխության), այսինքը պաթոկինեզի, սինդրոմոկինեզի կամ սինդրոմոտաքսիսի ժամանակ, որոնց բացահայտումը մեծապես նպաստում է համապատասխան հիվանդների մոտ հիվանդության ախտորոշմանը, բուժմանը, ռեադապտացիայի և ռեաբիլիտացիայի գործընթացներին:

About some peculiarities of hallucinatory, delirious and affective-delusional disorders of love-erotic and sexual content of different nature, accompanied by senestopathic disorders

Ts. T. Hakobyan, A. K. Danielian

Long-term (5 to 35 years) clinical-psychopathological, experimental-psychological and neurological researches

have been conducted in 175 patients with diagnoses schizophrenia, manic-depressive psychoses and exogenous-organic mental disorders. The study was aimed to distinguish different forms and regularities of the course of psychotic (hallucinatory, delusional, hallucinatory-paranoid and affective-delusional) disorders of sexual content, accompanied by various senestopathic disorders of neurotic and psychotic character. It has been proved that the mentioned disorders differ from each other by a range of specific features, which are not so peculiar for different psychotic conditions, but more to regularities of the course of illness in a long period of time. The distinguished features are quite pathognomonic and many serve for timely diagnosis of the mentioned psychoses and for solution of some urgent medical and juridical questions.

Литература

1. *Галант И.Б.* Мастурбация и автокастрация в картине шизофренически-параноидного заболевания. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1928, 3, с. 307 и 4, с. 385.
2. *Даниелян А.К.* Психотические расстройства сексуального и любовно-эротического содержания при различных заболеваниях. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2002, т. 102, 2, с. 34.
3. *Жмуров В. А.* Общая психопатология. Иркутск, 1986.
4. *Киндрас Г. П.* К понятию "Бред воображения". В сб.: Проблема бреда, пограничные состояния и вопросы организации психиатрической помощи. М., 1975, с. 150.
5. *Контрадзе Ф. М.* К психопатологическим особенностям ущерба при шизофрении. Вопросы психопатологии. Тбилиси, 1976.
6. *Марилов В. В.* Синдром Кувад. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1997, в.12, с. 65.
7. *Марилов В. В.* Синдром Коро. Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1998, в. 1, с. 52.
8. *Гулямов М.Г., Погосов А.В., Мыслицкая Л.К.* Методические рекомендации: Особенности клиники, лечения и прогноза шизофрении и острого алкогольного галлюциноза, протекающих с симптомами гомосексуального содержания. Душанбе, 1990.
9. *Посвянский П.Б.* Циркулярный психоз с периодической эффеминацией (транссексуализм). В сб.: Проблемы современной сексопатологии. М., 1972, с. 383.
10. *Эглитис И.Р.* Сенестопатии. Рига, 1977.
11. *Cullen W.* Synopsis nozologiae methodical in usum studiosorum. Edinburgh, 1772.
12. *Clerambault G.G.* Les psychoses passionelles ouerve psychiatrique. Paris, 1942.
13. *Dupre E., Camus P.* Dupre et Logre, Encephale, 1907, v. 2, p. 616-631; Encephale, 1911, vol. 11, p. 210-232, 337-350.
14. *Ekbom K.* Praeseniler Dermat-zo-oenwahn, Acta Psychatrica Scandinavica, 1938, 13, p. 227.
15. Evans D. L., Selly T. J. Psendocyesis in the male, Journ. Nerv. Ment. Dis., 1984, 172, 1, p. 37.
16. *Linne C.V.* Genera morborum. Upsaliae, 1763.
17. Pinel Ph. Nosographie philosophique. v.3. Paris, 1818.
18. *Rudden-M; Sweeney-J; Frances-A.* Diagnosis and clinical course of erotomanic and other delusional patients, Am. J. Psychiatry, 1990 May: 147 (5): 625-8.
19. *Wernicke C.* Uber fixe ideen, Dtsch. med. Wichz., 1892. 25, S. 581.

УДК 616.89+616.69

Клинико-феноменологические особенности нарушений половой идентичности при заболеваниях шизофренического спектра

С.Н. Матевосян

Московский городской психоэндокринологический Центр

Ключевые слова: нарушения половой идентичности, бред сексуальной метаморфозы, шизофрения, транссексуализм

Проблема изучения клинико-психопатологических особенностей расстройств половой идентичности становится более актуальной в связи с ростом обращаемости в ведущие специализированные учреждения пациентов с целью перемены пола. Сложность лечебно-реабилитационной тактики при этом связана главным образом с нерешенностью ряда дифференциально-диагностических аспектов.

В начале прошлого века исследования транссексуализма велись в рамках описания психопатологии [20,15,16]. Р. Крафт-Эбинг [9] в пятнадцатом издании «Половой психопатии» (1918) описывает больных с «параноидной убежденностью в возможности изменения пола» ("Trasformatio sexus paranoica"). С начала 70-х гг.в профессиональной дискуссии, в основном англо-американских ученых [21,19] и специалистов из скандинавских стран [26,24], стала главенствовать точка зрения, что картина болезни при транссексуализме отлична от психопатологических явлений, таких как бред, перверзии, пограничные личностные расстройства и неврозы.

В доступной литературе имеются лишь единичные данные о психозах по шизофреническому типу среди пациентов с нарушением половой идентичности [18]. В основном в исследования, посвященные проблеме транссексуализма, не включаются больные шизофренией [11]. Практически отсутствуют работы, где бы описывалась феноменология синдрома нарушения половой идентичности при шизофрении. В ряде работ, посвященных психопатологии [4–7,14, 16, 23], были заложены основы широкого подхода, позволяющего описывать транссексуализм как нозологическую единицу, который следует отличать от других проявлений психопатологии. В американской классификации DSM-IV и в МКБ - 10 указывается на необходимость дифференциации транссексуализма от шизофрении. Однако нет достаточных сведений о клинической картине шизофрении, протекающей с расстройством половой идентичности. Остается неразработанным вопрос, является ли «транссексуальность» при шизофрении вариантом нарушения половой идентичности (по принципу одно не исключает другое) или идея принадлежности к противоположному полу является бредовым расстройством.

Целью данного исследования являются изучение клинико-феноменологических особенностей синдрома нарушения половой идентичности при заболеваниях шизофренического спектра, выявление факторов, влияющих на формирование этих нарушений.

Материал и методы

Обследованы 21 больной (18 мужчин и 3 женщины), из них у 7 чел. была диагностирована шизофрения параноидная, у 3 – простая форма шизофрении, у 9 – шизотипическое расстройство, у 1 – шизофрения недифференцированная, у 1 – хроническое бредовое расстройство. Возраст больных на момент обследования – от 18 до 40 лет. Предметом обращения к специалистам было решение вопроса о перемене пола. Из 118 обратившихся пациентов группа больных с заболеваниями шизофренического спектра составила 18%, что значительно выше данных, встречающихся в литературе.

Использовались:

1) клинико-психопатологический метод; 2) сексологический метод, в ходе которого производилась оценка комплекса признаков, характеризующих сексуальное развитие в допубертатном, пубертатном, постпубертатном и половозрелом возрасте; 3) патопсихологический метод с использованием методик «МиФ» (маскулинность/феминность) в модификации Т.Л. Бессоновой [3]; ЦТО (цветовой тест отношений); тест «руки» E.Wagner в модификации А.В. Герасимова [1], Н.В. Дворянчикова, А.А. Ткаченко [2]; 4) Статистическая обработка включала в себя анализ частотности изучаемых признаков (абсолютные их значения, удельный вес), для чего были использованы программные средства Microsoft Excel.

Полученные в процессе работы данные заносились в оригинальную карту обследования, которая состояла из блоков, включающих разделы: персонографический, предиспозиционные факторы, показатели, ха-

характеризующие мотивацию обращения в связи со сменой пола, адаптацию/дезадаптацию к моменту обследования; клинико-психопатологические, сексологические, психологические, комиссионные данные.

Результаты и обсуждение

У 62 % пациентов отмечено наличие признаков органической патологии головного мозга (пре-, пост-, перинатальная патология головного мозга, тяжелые инфекции с осложнениями и черепно-мозговые травмы), у 50% – врожденная патология урогенитального аппарата (фимоз, крипторхизм, варикоцеле, гипоспадия), у 66% отмечены социально-психологические особенности климата в семье (неполная семья, властная и авторитарная мать, слабовольный отец, воспитание бабушкой или дедушкой, поощрение родителями поведения, несоответствующего полу ребенка), у 43% – особенности формирования сексуального влечения (ранний гомосексуальный опыт, сексуальное насилие и др.). Обращает на себя внимание наличие явлений сексуального дизонтогенеза у большинства больных (85 %).

В результате проведенного исследования нами выявлено, что при нарушении половой идентичности при заболеваниях шизофренического спектра стержневым синдромом является наличие паранойяльного бреда трансформации в лицо противоположного пола. Данная фабула бреда, на наш взгляд, сходна с ипохондрической и деперсонализационной бредовой темой, что согласуется с мнением Эй Анри [13], который рассматривал бредовые темы изменения пола в регистре соматического опыта наряду с бредом дьявольской одержимости, зоопатии, магико-научного опыта, расчленения тела, перевоплощения органов и т.п.

Выявленные статистически достоверные факторы, которые могли способствовать возникновению данной темы бреда, представлены в таблице.

У большинства обследованных в инициальном периоде отмечался широкий спектр психопатологических проявлений в виде неврозоподобных, психопатоподобных, галлюцинаторных и аффективных расстройств. У 14 больных отмечались признаки органической патологии головного мозга, у 10 – патология урогенитального аппарата (крипторхизм, фимоз, варикоцеле). В 8 случаях у мужчин проявлению бредовых идей предшествовали переживания измененности собственного тела по женскому типу. Больные ощущали изменение голоса, увеличение груди, атрофию яичек. В некоторых случаях отмечались сенесто-ипохондрические расстройства в виде неприятных болезненных ощущений в молочных железах («из-за грудей болит спина») и гениталиях. Данные переживания нередко являлись причиной нанесения самоповреждений (в двух случаях больные произвели самокастрацию). В ряде случаев характерные физиологические изменения, возникающие в пубертатном периоде у лиц мужского пола (набухание молочных желез у юношей, поллюции), расценивались и интерпретировались больными как признаки известного им термина «феминизациия», «розовые пятна на трусах утром – как ежемесячные менструации». Один пациент отмечал у себя наличие беременности, наступление которой сопровождалось такими симптомами как прибавление веса, увеличение живота, тошнота, слюнотечение. После обращения больного к эндокринологу и с назначением «каких-то таблеток», у него, якобы, появились боли в пояснице, возникли «сокращения мышц живота..., по всему телу пошли токи..., а воды отошли из члена». У части больных отмечались транзиторные эпизоды дереализации и деперсонализации с ощущением собственной отчужденности. Описанные явления соматопсихической деперсонализации в дальнейшем толковались больными как доказательство их принадлежности к противоположному полу, что вызывало убежденность в необходимости перемены пола. Наличие подобных признаков у лиц с половой инверсией при шизофрении наводит на мысль о феноменологическом сходстве данного расстройства с синдромом отчуждения –деперсонализационно-дереализационными расстройствами [10]. Однако высокое распространение среди больных этой группы признаков органического поражения головного мозга затрудняет понимание вопроса, насколько данные проявления специфичны для шизофренического процесса и не связаны с наличием органически неполноценной почвы.

Аффективные колебания отмечались в анамнезе всех обследованных больных шизофренией. У 16 больных имелись аффективные нарушения в виде эндогенных аффективных фаз (депрессивных - 12 и маниакальных - 4). На фоне депрессивного состояния отмечались суицидальные мысли, в 10 случаях – суицидальные попытки. Во время текущего маниакального эпизода больные свое приподнятое состояние объясняли «решимостью в принятии мер по перемене пола». В большинстве случаев повышенное настроение объяснялось теми изменениями во внешнем облике, которые возникали на фоне самостоятельного приема гормонов. В этих случаях аффект был схож с состоянием эйфории, однако отмечалась быстрая смена аффекта, его неустойчивость с ситуационной переменой от эйфории к плаксивости. Подобная окрашенность аффекта, возможно, была вызвана действием стероидов, обладающих бинарным действием (появление желаемого изменения внешнего облика и эйфоризирующее действие).

Неудовлетворенность своим полом в ряде случаев носила дисморфофобический или дисморфоманиче-

Таблица

Патопластические и провоцирующие факторы, влияющие на формирование бреда сексуальной метаморфозы

Патопластические и провоцирующие факторы	Число больных	Число в % n=21
Органически неполноценная почва (пре-, пост-, перинатальная патология головного мозга, тяжелые инфекции с осложнениями, черепно-мозговые травмы)	13	62
Патология урогенитального аппарата	10	47.6
Крипторхизм	5	
Фимоз	3	
Гипоспадия	1	
Варикоцеле	1	
Явления сексуального дизонтогенеза	17	80,1
Тип дизонтогенеза		
Тотальная задержка	6	28.6
Дисгармония:	11	52,3
С опережением соматосексуального развития	2	9,5
С опережением психосексуального развития	0	0
С ретардацией соматосексуального развития	3	14,2
С ретардацией психосексуального развития	4	19
С опережением соматосексуального развития и ретардацией психосексуального развития	2	9,5
С опережением психосексуального развития и ретардацией соматосексуального развития	0	0
Отсутствие признаков дизонтогенеза	3	14,3
Особенности формирования сексуального влечения (ранний гомосексуальный опыт, сексуальное насилие в детстве и др.)	9	42,9
Социально-психологические факторы (неполная семья, властная и авторитарная мать, слабовольный отец, воспитание бабушкой или дедушкой, поощрение родителями поведения, несоответствующего полу ребенка и др.)	14	66.7

ский характер. У 13 больных (3 – шизофрения простая, 5 – шизотипическое расстройство, 4 – шизофрения параноидная) отмечались дисморфофобические расстройства депрессивно-ипохондрического или депрессивно-деперсонализационного характера. В первом случае дисморфофобические проявления у больных сочетались с ипохондрическими идеями. В структуре депрессивного аффекта здесь доминировали тревожный и дисфорический компоненты. У этих больных чаще всего имела место фиксация на одном или нескольких конкретных внешних недостатках, реально существующих, но приувеличенных. Однако в отличие от депрессивно - ипохондрического синдрома ядром сверхценного симптомокомплекса здесь являлась проблема внешнего вида, а не соматического заболевания. Три пациента при обращении уже были подвергнуты пластической операции, «не нравился нос, черты лица». У 2 больных (1 мужчина и 1 женщина) в анамнезе отмечались признаки нервной анорексии: «В зеркале я видел грубого мужчину, но хотел быть красивой, как манекенщица - похудел на 32 кг». Во втором случае ведущим и облигатным признаком являлось наличие в основе дисморфофобической фабулы элементов ауто- и соматопсихической деперсонализации. У этих больных наряду с убежденностью в наличии мнимых недостатков своей внешности отмечалось ощущение чуждости собственного тела и половых органов, непривычных ощущений и отвращения к телу. Данные проявления, как правило, манифестировали в подростковом периоде. Возрастные изменения внешности в пубертате (оволосение тела и лица у мальчиков, появление грудей у девочек) воспринимались как «физическое уродство». Характерным был симптом «зеркала» – пациенты подолгу разглядывали себя в зеркале, все больше убеждаясь в наличии у себя измененной внешности. В картине депрессии домини-

ровал тоскливый аффект с ощущением безысходности, отчаяния, часто с дисфорией. Признаки идеаторного и моторного торможения отсутствовали или были незначительно выраженными. При этом типологическом варианте наиболее часто фиксировались суицидальные мысли (82%) и суицидальные попытки (37%).

Примечательным является то обстоятельство, что больные шизофренией так же, как и пациенты с транссексуализмом, отмечали облегчение состояния при переодевании и использовании макияжа. В связи с этим представляется правомерным имеющееся в литературе предположение [8], что переодевание и созерцание себя в зеркале фактически выполняет задачу сокращения дистанции между Я-реальным и Я-идеальным путем использования определенного поведения и воздействия на зрительный анализатор. При этом изменение эмоционального состояния и состояния сознания, очевидно, уменьшает степень неопределенности восприятия своего тела.

Следует отметить особенности сексуальной жизни и выбора полового партнера у больных шизофренией с расстройствами половой идентичности. Часто отмечается снижение сексуального влечения, асексуальность. При этом желание иметь партнера сохраняется, однако требования к нему часто определяются не по половой принадлежности, а потребностью в «ласке хорошего человека». Пациенты позиционируют себя «бисексуалами» и нередко имеют связи с лицами из числа транссексуалов в качестве гомосексуального или гетеросексуального партнера. Данный поведенческий феномен, по нашему мнению, является проявлением схизиса, характерного для больных шизофренией. При этом, как правило, имеет место нивелирование сексуальных притязаний по половому признаку, возможно, объясняемое эмоциональным снижением в структуре шизофренического дефекта.

Обращают на себя внимание особенности психосексуального дизонтогенеза при болезнях шизофренического спектра с половой инверсией, изученные нами с помощью шкалы оценки сексуального дизонтогенеза [12].

В обследуемой группе больных шизофренией с половой инверсией (17 больных) типы дизонтогенеза различной степени выраженности были представлены следующим образом: тотальная задержка – 6 чел., дисгармония психосексуального развития –11 чел. (из них – дисгармония с опережением соматосексуального развития – 3, дисгармония с опережением психосексуального развития – 0, дисгармония с ретардацией соматосексуального развития –4, дисгармония с ретардацией психосексуального развития – 2, дисгармония с опережением соматосексуального развития и ретардацией психосексуального – 2, дисгармония с опережением психосексуального развития и с ретардацией соматосексуального – 0). У 4 больных особенностей сексуального дизонтогенеза выявить не удалось.

Как показывают наши наблюдения, в 56% случаев еще до обращения к врачу с целью секстрансформации больные самостоятельно принимали гормональные препараты. Данный факт, на наш взгляд, оказывает влияние на течение болезни, в ряде случаев смягчая ее клиническую картину.

Следует отметить, что во всех наблюдениях у больных шизофренией, согласно анамнестическим данным, отмечались признаки нарушения половой идентичности разной степени выраженности. Это акцентуации Ф-М измерения («мальчиковость» у девочек и «девчачье» поведение у мальчиков в детстве) или периоды переодевания в одежду другого пола, гомосексуальные тенденции, а в 2 случаях – гомосексуальный опыт в допубертатном возрасте. Данные признаки противоположной половой идентичности выявлялись в результате психологического и сексологического обследования даже в тех случаях, когда признаки наличия полоролевой инверсии не подтверждались объективно со стороны окружающих и ограничивались субъективными внутренними переживаниями больных.

Наблюдаемую психопатологическую картину у исследуемых пациентов феноменологически можно было охарактеризовать как классические случаи половой инверсии, которые были названы Крафт-Эбингом «бредом сексуальной метаморфозы» или «параноидной убежденностью в возможности изменения пола». Однако, учитывая те обстоятельства, что в настоящее время возможность гормональной и хирургической коррекции пола действительно существует и больные, как правило, хорошо информированы о существовании диагноза «транссексуализм» и его критериев, они часто предъявляют требование изменить паспортный пол и произвести хирургическую операцию «по подтверждению пола», называют себя «транссексуалами». «Мотивированность» и «понятность» данных патологических представлений являются теми особенностями клинической картины бреда сексуальной метаморфозы или бреда перевоплощения, которые отличают его от описанного психиатрами в начале прошлого века. В настоящее время можно говорить об изменении поведенческого компонента в структуре данного бреда на современном этапе, заключающемся в наличии активной позиции больных в достижении цели по перемене пола согласно убежденности в принадлежности к противоположному полу.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить диагностические сложности в определении нозологической принадлежности синдрома половой идентичности. Это связано с отсутствием в ряде случаев объек-

тивных данных, позволяющих проследить становление психопатологической симптоматики, так как, сталкиваясь с «непониманием» родных, больные покидают семью и представляют врачам свою «транссексуальную историю». К тому же структура синдрома нарушения половой идентичности при шизофрении характеризуется полиморфностью клинической картины с переплетением интерпретативного бреда, бреда перевоплощения, дисморфофобических, деперсонализационных и аффективных расстройств. Наличие морфологического субстрата – органически неполноценной почвы, врожденной патологии урогенитального аппарата, явлений дизонтогенеза, а также особенностей формирования сексуального влечения в детско-подростковом возрасте, на наш взгляд, является возможным патопластическим материалом, участвующим в формировании тематической направленности данного бреда. Диагностически значимым в постановке диагноза шизофрении, по нашим наблюдениям, является наличие диссоциации между ощущаемым полом и полной ролевой идентификацией в виде несоответствия между поведением и утверждаемой половой принадлежностью (нередко с нивелированием сексуальных притязаний по половому признаку) на фоне специфических изменений личности по шизофреническому типу со снижением социального и личностного функционирования.

Следует отметить, что в ряде случаев больные шизофренией подвергаются хирургической операции по изменению пола. Однако и после этого они продолжают жить идеей трансформации собственного тела, добиваются коррекции результатов операции, сохраняют прежние поведенческие стереотипы, принимают активное участие в жизни соответствующей субкультуры, что не способствует психосоциальной адаптации в новой половой роли.

Таким образом, на основании предварительных данных считаем более уместным говорить о «транссексуальной паранойе» как варианте параноидальной шизофрении, отражающем социальный и лекарственный (гормональный) патоморфоз клинической картины данного расстройства, произошедший за последние 50 лет (с момента утверждения понятия «транссексуализм», проведения первой операции по перемене пола и спользования половых гормонов).

Поступила 12.10.05

Շիզոֆրենիկ սպեկտրի հիվանդությունների ժամանակ սեռական նույնացման կլինիկաֆենոմենոլոգիական առանձնահատկությունները

Ս.Ն. Մաթևոսյան

Կատարվել են կլինիկահոգեպաթոլոգիական, փորձարարական հոգեբանական և սեռաբանական հետազոտություններ այն անձանց մոտ, ովքեր դիմել են բժշկի սեռը փոխելու համար:

Ուսումնասիրվել է սեռական նույնացման խանգարումների ֆենոմենոլոգիան շիզոֆրենիկ սպեկտրի հիվանդությունների ժամանակ, բվարկվում են սեռական մետամորֆոզային զառանցանքների վրա ազդող գործոնները:

Clinco-phenomenological features of gender identity disorders at schizophrenic spectrum diseases

S.N. Matevossian

Clinico-psychopathological, experimental psychological and sexological examinations were conducted in persons sought medical assistance for changing their sex. Gender identity disorders phenomenology for schizophrenic spectrum diseases was studied. Factors influencing the sexual metamorphose delusion development have been revealed, its features at present conditions are described.

Литература

1. *Герасимов А.В.* К проблеме изучения и прогноза сексуально-агрессивного поведения. Психология сегодня - РПО, М., 1996, т. 2, вып. 4.

2. *Дворянчиков Н.В., Герасимов А.В., Ткаченко А.А.* В кн.:Аномальное сексуальное поведение. М.: РИО ГНЦСиСП им. В.П.Сербского, 1997.

3. *Бессонова Т.Л.* Психологические особенности полоролевого самосознания и самопринятия личности студента педагогического ВУЗа. Автореф. дис. канд.психол.наук. М.,1994.
4. *Белкин А.И.* Здоровье человека и прогресс медицины. М., 1976, с. 121.
5. *Бухановский А.О.* Вопр.клин.леч.и профил. секс.расстройств. М., 1993, с.103.
6. *Васильченко Г.С.*Частная сексопатология, т.1. М., 1984.
7. *Василенко Л.М.* Психические нарушения у лиц с транссексуализмом, принципы лечения и реабилитации. Автореф. дисс.канд.мед.наук. М., 1995.
8. *Введенский Г.Е.* Нарушения половой идентичности и психосексуальных ориентаций у лиц, совершивших противоправные сексуальные действия (клиника, патогенез, судебно психиатрическое значение). Дисс. докт.мед.наук. М., 2000.
9. *Крафт-Эбинг Р.* Половая психопатия с обращением особого внимания на извращение полового чувства . Пер.с нем. М., 1994.
10. *Меграбян А.А.* О природе индивидуального сознания. Ереван, 1959.
11. *Пфэффлин Ф.* Транссексуальность.Психопатология. Психодинамика. Лечение. М., 2002.
12. *Ткаченко АА., Введенский Г.Е., Дворянчиков Н.В.* Судебная сексология, 2000.
13. *Эй А.* Шизофрения. Очерки клиники и психопатологии. Киев,1998.
14. *Benjamin H.* Newer aspects of the transsexual phenomenon, J.Sex.Res., 1969, N5, p.135.
15. *Binder H.* Das Verlangennach Geschlechtsumwandling, Ztschr.f.d.ges.Neurol.u.Psychiat., 1933, 143:85-174.
16. *Burger-Prinz H.* Psychopathologie der Sexualitat. In: Giese(Hrsg) Die Sexualitat des Menschen. Enke: Stuttgart, 1955, S.539.
17. *Burchard J.M.* Psychopathology of Transvestism and Transsexualism, J.Sex.Res., 1965-1:39-43.
18. *á Campo J., Nijman H.L., Evers C., Merckelbach H., Decker I.* Gender identity disorders as comorbid phenomena of psychosis and schizophrenia, Ned. Tijdschr. Geneeskd., 2001, 39:1876–1880 (Dutch).
19. *Cole C.M., O'Boyle M., Emory L.E., Meyer W.J.* III: Comorbidity of gender dysphoria and other major psychiatric diagnoses, Arch. Sex. Behav., 1997, 26:13.
20. *Hirshfeld M.* Die Transvestiten – eine Untersuchung uber den erotischen Vercleidugstrieb mit umfangreichem casuistischem und historischem Material. Medicinischer Verlag:Berlin-1910.
21. *Hoeing J., Kenna J., Youd A.* Surgical treatmant for transsexualism, Acta psychiat. Scand., 1971, 47:104-133.
22. *Meyer III W.Y.* Comorbidity of gender identity disorders, Am J. Psychiatr., 1997, 5:934.
23. *Pauly I.* Terminology and Classification of Gender Identity Disorders, Psychol.Hum.Sexual., 1992, 5:1-14.
24. *Sorensen T., Hertoft P.* Transsexualism as nosological unity in men and women, Acta psychiat. Scand., 1980, 61:56-66.
25. *Vogt J.* Five cases of transsexualism in females. Acta psychiat. Scand., 1968, 44:62-88.
26. *Walinder J.* Incidence and sex Rauo of Transsexualism in Sweden, J.Psychiat., 1971, 119:195-196.

Nicotine addiction refractory to treatment own experience

L. T. Roś

Central University Teaching Hospital

with Polyclinic,

Armed Forces School of Medicine,

Independent Public Health Care Institution Department of Neurosurgery

with Outpatient Clinic, Warsaw, Poland

Keywords: nicotine addiction, fear attacks, vegetative-anxiety neurosis, Tabex, Nicotinel, Nicorette chewing gum, Zyban, Sertraline

It is commonly known worldwide how harmful for the health is cigarette smoking. This is evidently one of the most widespread addictions. Cigarette smoke alone contains about 4 000 carcinogenic substances. Nicotine causes blood vessel contraction which enhances coronary artery disease, myocardial infarction, Buerger's disease. Nicotine increases also hydrochloric acid secretion in the stomach which enhances gastroduodenal ulcer development. Cigarette smoke, that is carcinogenic substances contained in it, are the pathognomonic factor of pulmonary and laryngeal malignancies. Despite this, many people have problems with abandoning the smoking habit. Persons are frequently observed who stopped smoking but in situations of minor or greater stress return immediately to the addiction. Special antinicotine outpatient clinics have been even organized worldwide. Many methods are tried to break free from the addiction.Apart from individual psychotherapy, e.g. hypnosis is used and various drugs, such as Tabex, Nicotinel, Nicorette chewing gum and many other are administered.

Case report

Male patient H.R., aged 41 years, previously never received any psychiatric treatment. The patient was born after normal pregnancy and labour. His childhood was moderately good. His mother was quarrelsome, peremptory, overprotective, emotionally slightly cold. She never demonstrated any warm emotions towards the patient or his two younger brothers. She was rather irascible, dominant and was making family rows. The father was quiet but passively subordinated to the dominant mother of the patient. In primary school and technical secondary school the patient achieved very good results. In spite of this, he had no ambitions to continue education. After graduation from the secondary school, obtaining secondary school certificate he started to work in a design office where he has been working until now. In his work he is not quarrelsome and liked by co-workers. He failed to settle a family. He had a number of quite significant complexes. The patient thought he was not resourceful and active enough to keep a family. He is a recluse type and feels good as a bachelor.

No mental diseases occurred in the patient's family. He denied any head trauma and loss of consciousness. He never abused alcohol. In private life he has never had any girlfrient and he feels comfortable with it. But he is a typical heterosexualist. Until now he has satisfied his libido by masturbation. He reads much, frequently goes alone to the cinema or theatre. Detailed psychiatric examination has demonstrated only vegetative-anxiety neurosis of insignificant degree.

The only problem of the patient is his very advanced tobacco-smoking habit. Since eight years of age he has been smoking about 40 cigarettes a day. The patient many times has tried to abandon the addiction. He knows well the harmful effects of the addiction and has a very critical attitude to it. He is strongly motivated to abandon smoking. He has tried various methods, such as acupuncture, hypnosis. He has visited many specialists and used such drugs as Tabex, Nicotinel, Nicorette chewing gum and many others. Unfortunately, each attempt to abandon smoking caused strong fear attacks which were unbearable for the patient. He immediately backslided.

Laboratory tests:

- detailed laboratory blood and urine analyses gave normal results;
- ECG record was normal;
- EEG record was normal;
- chest radiogram was normal.

The author instituted intensive individual psychotherapy for the patient. In order to control fear attacks, Sertraline was administered in 50 mg oral daily doses. After abandoning the addiction, fear attacks did not occur and the patient reported no backsliding.

Discussion

Some authors [1, 2] used Sertraline in the treatment of

fear attacks with great success. In the described patient, the author diagnosed fear attacks by direct psychiatric examination. The diagnosis was confirmed by the author, similarly as in case of other authors [1, 2] with the following tests:

- Hamilton Anxiety Scale;
- Anxiety Attack Intensity Scale;
- Patient Global Evaluation (PGE) self-assessment scale.

It has been demonstrated that Sertraline is effective in reduction of the number of panic fear attacks, situational fear attacks, unexpected fear attacks, morning panic fear manifestations and reduction of time spent for bothering about possible development of another attack. No higher effectiveness of the drug was observed with doses exceeding 50 mg daily. Thus, Sertraline is an effective and safe drug in reducing the number of panic fear attacks and in short-term treatment of patients with attacks of fear.

Поступила 01.06.05

Բուժման հանդեպ ռեֆրակտեր նիկոտինային կախվածություն. անձնական փորձ

Լ.Տ. Ռոշ

Նկարագրված է սերտրալինի դեղամջոցի արդյունավետ կիրառման (50մգ օրեկան per os) դեպք նիկոտինային կախվածությամբ հիվանդի մոտ, որը տառապում էր վախի նոպաներով ծխելու սովորությունից հետ վարժվելու շրջանում:

Никотиновая зависимость, рефрактерная к лечению: личный опыт

Л.Т. Рош

Описан случай успешного применения препарата сертралин в суточной дозе 50 мг, per os у больного с никотиновой зависимостью, страдающего приступами страха в период отвыкания от курения.

References

1. Londborg P.D., Wokow R., Smith W.T. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site,double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. British Journal of Psychiatry, 1998 Jul, 173: 54.
2. Pollack M.H., Otto M.W., Wortington J.J. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial, Archives of General Psychiatry, 1998 Nov, 55 (11): 1010-6.

УДК 615.814.1

Графическая модель системы акупунктурных каналов (сообщение 2)

Т.У. Бако, С.Г. Габриелян

Лаборатория физиологии компенсации функций ЦНС Института физиологии им. Л.А. Орбели

375028, Ереван, ул. Орбели, 22

Ключевые слова: «большой круг циркуляции энергии», «У-син», разные подходы, эмпирически установленные «точки соединений», базис модели

В статье приводятся некоторые результаты анализа эмпирически установленных «точек соединений», а также частично представлены многовековой опыт и наблюдения древнекитайских врачей. На основании результатов анализа и сопоставления «большого» и «малого» кругов (У-син) циркуляции энергии предлагается рассматривать «большой круг циркуляции энергии» в качестве базиса модели системы меридианов.

Теория «У-син» (пять элементов, пять фаз изменения) исходит из древнекитайского мировоззрения, согласно которому все явления Вселенной возникли из движения и изменения пяти элементов: *дерева, огня, земли, металла и воды*. Издревле эта теория применялась в медицине для объяснения физиологических функций и патологических изменений организма. При рассмотрении взаимосвязей внутренних органов в рамках цикла «У-син» одни исследователи отмечают их правомочность с точки зрения современной физиологии, а другие – находят эту теорию ненаучной, механистической схемой, относя ее к категории метафизических философствований. Отметим, что «У-син» первоначально описывал взаимосвязи десяти меридианов, которые соответствовали пяти полым и пяти плотным органам (органы чжан и фу). В дальнейшем были выявлены еще два меридиана (меридианы трех обогревателей и перикарда), которые были отнесены к элементу *Огонь* (рис.1). Возможно, именно то обстоятельство, что к системе из шести функциональных единиц (рис. 2) (шесть пар классических меридианов или спаренные меридианы) применялась модель, основанная на пяти элементах, изначально предопределило судьбу этой теории, которая не получила всеобщего признания.

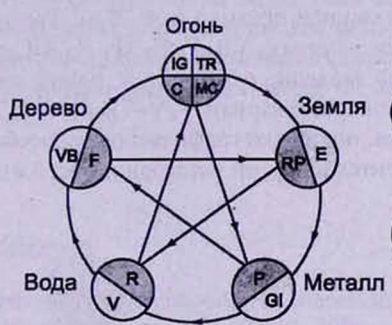


Рис.1. Цикл «У-син»

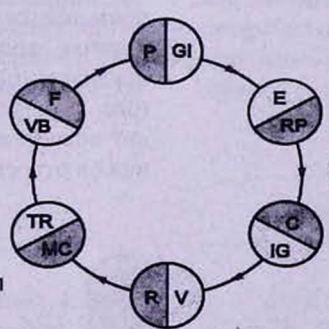


Рис.2. Спаренные меридианы

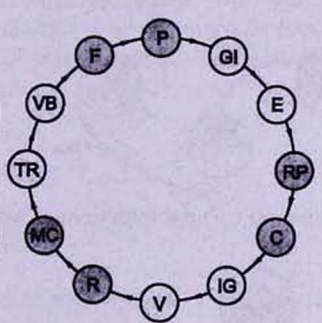


Рис.3. Большой круг циркуляции

Несмотря на это, данные из практики лечения согласно «У-син» стали косвенным доказательством правдивости наших суждений. Как известно, элементы цикла «У-син» взаимосвязаны между собой двумя основными способами, обусловленными их свойствами созидания и разрушения, которые соответственно легли в основу двух правил лечения: «мать –сын» и «муж – жена». Известно также, что правило «мать – сын» применяется и в отношении «большого круга циркуляции энергии». Сравнительный анализ показал, что в цикле «У-син» (рис.1) меридиан селезенки (RP) следует за меридианом сердца (C), тогда как в «большом круге» (рис.3), наоборот, меридиан сердца (C) следует за меридианом селезенки (RP). Та же картина наблюдается и в случае меридианов желудка (E) и толстой кишки (GI). Эти факты указывают на логически противоречивые подходы к применению этого правила. Относительно других случаев анализ пока-

зал, что ни один из вариантов правила «мать – сын» по «У-син» не совпадает с вариантами «большого круга». Для объективной оценки двух разных подходов мы сопоставили модель «У-син» и «большой круг циркуляции энергии» с таблицей «точек соединений», в которой нашли отражение многовековой опыт и наблюдения китайских врачей. Как известно, «точки соединений» – это те точки, при воздействии на которых возникают вторичные функциональные связи между несколькими определенными меридианами. Согласно Г. Лувсан, таблица «составлена в соответствии с правилами древнекитайской медицины, поскольку при выборе точек лечения восточные иглотерапевты считают необходимым использовать правила «мать – сын», «муж –жена», «полдень – полночь» [1]. Оказалось, что китайские врачи применяли правило «мать–сын» только в отношении «большого круга циркуляции»: из существующих 12 в таблице представлены 11 вариантов этого правила, а из 14 вариантов правила «муж–жена» по «У-син» в таблице приводятся только четыре из них. Таким образом, практика китайских врачей относительно правила «мать – сын» фактически подтверждает идею предлагаемой «Графической модели системы акупунктурных каналов», которая базируется на «большом круге» (в предыдущей публикации [2] была представлена графическая основа модели, полученная путем несложных трансформаций круга циркуляции энергии – ТКЦЭ) (рис. 4). Но прежде чем делать окончательные выводы следует выяснить, каким образом вписывается в эту модель правило «муж – жена» («У–син»). Ниже следует фрагмент таблицы «точек соединений» относительно точки VC3.

Таблица

Правило «мать–сын»	Вторичные связи	Правило «муж–жена»	Вторичные связи
TR – VB	R–F–RP – ***VC*** – IG–V–GI–E	IG – GI	R–F–RP – ***VC*** – TR–VB–E–V
IG –V	R–F–RP – ***VC***– TR–VB–GI–E	F – RP	R – ***VC*** – IG–V–TR–VB–E
V – R	R–F–RP – ***VC*** – TR–VB–GI–E	VB – E	R–F–RP – ***VC*** – IG–V–TR–GI
VB – F	R–F – ***VC***– IG–V–TR–GI–E	V – TR	R–F–RP – ***VG*** – IG–VB–GI–E
GI – E	R–F–RP – ***VC*** – IG–V–TR–VB		

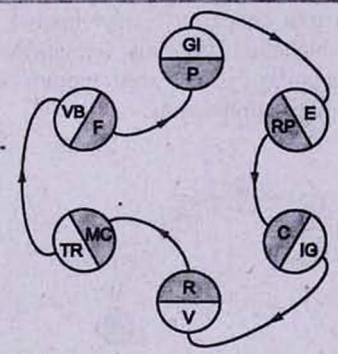


Рис.4. Трансформированный круг циркуляции энергии

Этот фрагмент выбран неслучайно, так как только в нем одновременно фигурируют все четыре варианта воздействия по «У-син». Изобразим их на ТКЦЭ, соединяя линиями те меридианы, относительно которых применяется данное правило (рис. 5,а). Три варианта правила «муж – жена»: VB–E, F–RP, IG–GI, согласно предлагаемой модели, относятся к одной категории (рис. 5,б). Четвертый вариант – V–TR на ТКЦЭ выглядит иначе, т.е. по логике графического способа описания он относится к другой категории (рис. 5,в).

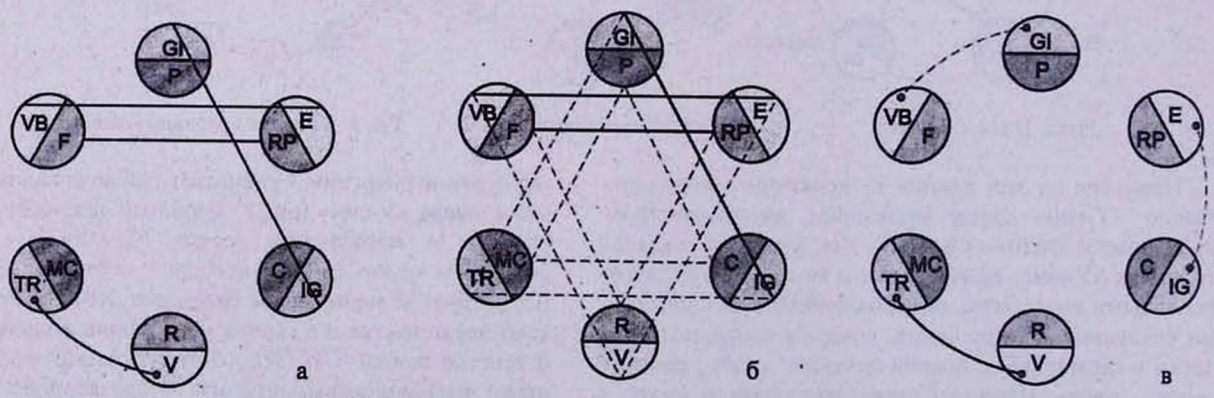


Рис.5. Воздействия по правилу «муж –жена»

Чтобы объяснить такой расклад, обратимся к таблице. В ней представлены пять вариантов воздействия по правилу «мать – сын» и четыре по правилу «муж – жена». Из таблицы следует, что во всех случаях, за исключением одного, через точку VC3 осуществляется взаимосвязь девяти основных меридианов R, F, RP, V, VB, E, TR, GI, IG и переднесрединного меридиана VC, и только при воздействии V–TR вместо переднесрединного меридиана VC во вторичных связях фигурирует заднесрединный меридиан VG.

Этот довод, косвенно подтверждающий наши предположения, и, особенно, данные относительно правила «мать – сын», на наш взгляд, свидетельствуют о том, что «большой круг циркуляции энергии» может стать реальной основой для моделирования системы меридианов. И несмотря на то, что в таблице «точек соединений», к сожалению, представлена лишь небольшая часть опыта древнекитайских врачей, тем не менее в ней в скрытой, неявной форме содержится много ценной информации о строении и функционировании данной системы, которая во многом способствовала разработке предлагаемой модели.

Поступила 06.06.05

Կետուղիների համակարգի գրաֆիկական մոդել
(հաղորդագրություն 2)

Թ. Հ. Բաքո, Ս.Գ. Գաբրիելյան

Հոդվածում ներկայացվում են փորձնական եղանակով հայտնաբերված «միացման կետերի» աղյուսակի անալիզի որոշ արդյունքներ (աղյուսակում մասնակի արտացոլված են չինացի բժիշկների բազմադարյա փորձն ու դիտարկումները): Անալիզի արդյունքների և էներգիայի «մեծ» և «փոքր» շրջապտույտների (Ու-սին) համադրման հիման վրա առաջարկվում է «էներգիայի մեծ շրջապտույտը» դիտարկել որպես կետուղիների համակարգի մոդելի հիմք:

The graphic model of the system of acupuncture channels
(communication 2)

T.U. Bako, S.G. Gabrielyan

The results of the analysis of the table of empirically discovered "points of connection" are introduced in the article (the table reflects the experience of ancient Chinese physicians' observations). Considering the results of the analysis and collation of the "big" and "small" (U-sin) energy circulations it is proposed to use the "big energy circulation" as a base for the model of the system of meridians.

Литература

1. *Лувсан Г.* Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии. М., 1986, с. 203.
2. *Бако Т.У., Габриелян С.Г.* Мед.наука Армении НАН РА, 2005, 2. с. 107.

УДК 612 + 61:7

Системный анализ и моделирование функционального профиля элитных футболистов

С.В. Григорян

Кафедра кинезиологии и адаптивной физической культуры АрмГИФК

375070, Ереван, ул. Алека Манукяна, 11

Ключевые слова: элитные футболисты, модельная характеристика спортсмена, системный функциональный профиль

Одной из основных задач медико-педагогического наблюдения в процессе подготовки высококвалифицированных спортсменов является изыскание новых методов оценки и мониторинга (динамического контроля) уровня тренированности. Изучение состояния тренированности и мастерства по результатам отдельных методов исследования весьма затруднительно, носит поверхностный характер и может привести к ошибочной интерпретации [2, 6].

Долгое время в спортивной науке господствовал преимущественно аналитический подход [13, 16]. Это означало, что исследователь избирал предметом своей работы одну из сторон подготовленности спортсмена, изучая, как правило, одну из систем его организма.

Эти данные сами по себе были весьма интересными, более того, в нашей сегодняшней работе мы в значительной мере опираемся на них. Но их практическое использование в процессе управления тренировкой затруднялось из-за фрагментарности, оторванности от исследования дееспособности других систем организма и сторон подготовленности спортсмена. Между тем системная ориентация исследования предполагает прежде всего то, что любое явление, каким бы сложным оно ни было, есть часть некоей еще более сложной системы и, в то же время, каким бы простым оно нам ни казалось, состоит из целого ряда подсистем, связанных друг с другом, зависящих друг от друга и влияющих друг на друга [4].

С начала 90-х годов появилось множество автоматизированных подходов к решению вопросов, связанных с диагностикой функционального состояния организма человека, в том числе и спортсменов [3,5,9,10].

Разработка способа количественной оценки функционального состояния организма как отражения системного подхода и наглядное графическое отображение дисбаланса между органами и системами, возникающего при динамическом контроле и характеризующего функционирование различных систем организма в их взаимосвязи для исследуемого спортсмена или группы спортсменов, позволяют выявить и оценить количественно тенденции в изменении функционального состояния, прогнозировать как дальнейшее течение тренировок, так и возможные отклонения и осложнения, отслеживать влияние физических, физиологических и иных воздействий на организм с учетом состояния различных органов и систем.

Существующие до сегодняшнего дня в спорте различного рода математические модели касаются либо игровой и тренировочной деятельности спортсмена [1, 7, 14], либо биомеханических характеристик двигательной деятельности [11], либо отдельных сторон его функционального состояния [8, 12, 15].

Совершенно отсутствуют модельные разработки, включающие интегральные показатели вегетосоматического обеспечения эффективной двигательной активности.

Мы попытались решить эту проблему путем создания модельных характеристик на основе создания динамических системных функциональных профилей (СФП) элитных футболистов, отображающих состояние игрока в каждый конкретный момент и показывающих, какие именно воздействия необходимы для достижения требуемого функционального состояния и тренировочного эффекта.

Материал и методы

Комплексное изучение функционального состояния организма методом интегральной реографии тела и интегральной двухчастотной импедансометрии проводилось на компьютеризированном аппаратно-программном комплексе «Диамант-РКСМ» для исследования кардио-респираторной системы, состава массы тела и гидратации тканей организма человека у 344 футболистов на протяжении двух игровых сезонов в 4 возрастных группах: I группа – спортсмены 15–17 лет, n=83; II – спортсмены 18–22 лет, n=102; III – спортсмены 23–27 лет, n=91; IV группа – спортсмены 28 лет и старше, n=68.

В наших исследованиях при выборе изучаемых показателей для построения модели элитного футболиста мы руководствовались принципом необходимости и достаточности для полноценной и комплексной характеристики данной функциональной системы в конкретном ее состоянии. В связи с этим в настоящей работе мы ограничились определением лишь тех показателей, которые соответствовали следующим критериям: во-первых, измеряемый параметр должен давать представление об анатомо-физиологических свойствах исследуемого аппарата; во-вторых, показатель должен достаточно легко измеряться и давать возможность судить о состоянии спортсмена; в-третьих, должен давать возможность динамического наблюдения в режиме реального времени в условиях тренировки и соревнований, что крайне важно в спортивно-медицинской практике.

В схему обследования отбирались важнейшие переменные, значимо (по величине и значению для организма) изменяющиеся у данного контингента в конкретных условиях обследования.

Используемые в оценке функционального состояния организма параметры стандартизировались путем соотношения конкретной величины показателя к границам максимального значения его нормы, что позволяет представить значения каждого параметра в виде условных единиц, когда все возможные значения параметра укладываются в промежуток от 0 до 100 с построением графика лепесткового типа и последующей его оценкой.

Величину исследуемого параметра стандартизированно выражали в виде:

$$Xs = [X \cdot 100] / \max (X),$$

где X – значение исследуемого параметра, Xs – его стандартизированное значение (в условных единицах, у.е.), max (X) – верхняя граница нормы исследуемого параметра.

По стандартизированным параметрам строится график лепесткового типа.

Результаты и обсуждение

Из множества показателей жизнедеятельности выбор ограниченного их числа, достаточного для представительного выражения состояния организма, определил выделение нужного уровня системного моделирования.

Из всех определяемых показателей в анализ были включены те из них, достоверная динамика которых наблюдается в течение всего периода наблюдения. Такими показателями функции внешнего дыхания (ФВД) были жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), максимальная объемная скорость 25% ФЖЕЛ (МОС25), максимальная объемная скорость 50% ФЖЕЛ (МОС50); показателями функции кардиогемодинамики – частота сердечных сокращений (ЧСС), пульсовое давление (ПД), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ); показателями состава массы тела – клеточная масса (КМ), жировая масса (ЖМ), объем общей воды (ООВ); количество внутриклеточной жидкости (ВКЖ) и эритроцитарный объем (ЭО); интегральными показателями сопряжения ФВД и гемодинамики – коэффициент резерва (КР), коэффициент интегральной тоничности (КИТ), показатель напряженности дыхания (ПНД), показатель гемодинамической обеспеченности дыхания (ПГО).

Используя полученные в ходе исследований результаты, нами были построены комплексные функциональные профили футболистов различного возраста и уровня подготовки. На рис. 1–4 представлены комплексные СФП футболистов различных возрастных групп.

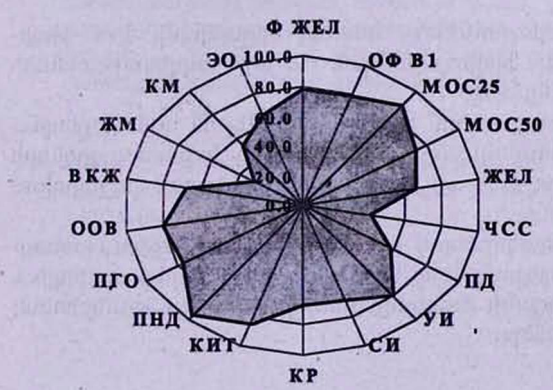


Рис. 1. Комплексный СФП футболистов I возрастной группы

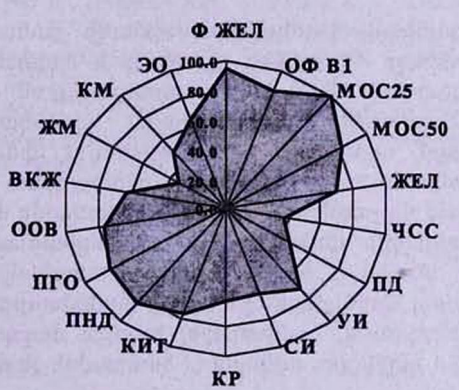


Рис. 2. Комплексный СФП футболистов II возрастной группы

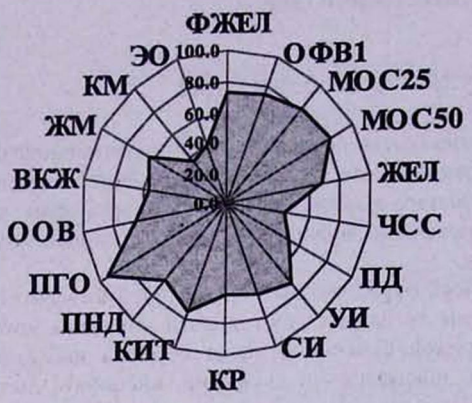


Рис. 3.Комплексный СФП футболистов III возрастной группы

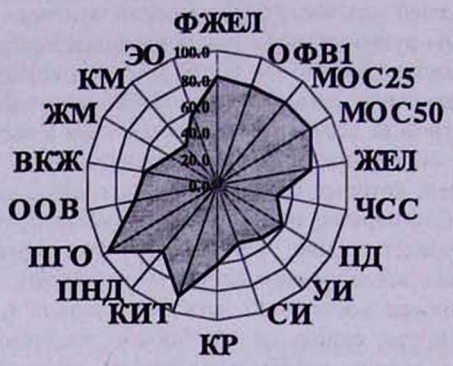


Рис. 4.Комплексный СФП футболистов IV возрастной группы

Отобранные 10–20 наиболее профессионально значимые адаптационные качества и свойства организма могут достаточно объективно отражать уровень развития тренированности и уровень мастерства спортсмена, что подтверждено результатами многолетних исследований. Количественное измерение этих уровней является методологической основой нормирования нагрузок при занятиях спортом. Созданные на их базе функциональные профили могут служить основой для создания модели элитного спортсмена с высоким уровнем спортивного мастерства.

Создание на основе комплексных СФП модели функционального состояния футболистов с включением в анализ всех количественно и качественно значимых параметров позволяет провести объективную оценку актуального состояния спортсмена и выявить слабые звенья в его подготовке. Последнее обстоятельство важно в плане индивидуализации тренировочного процесса и имеет большое прогностическое значение при подведении спортсмена к оптимальной физической форме для ответственных выступлений.

Поступила 07.10.05

Բարձրակարգ ֆուտբոլիստների ֆունկցիոնալ պրոֆիլի համակարգային վերլուծությունը եւ մոդելավորումը

Ս.Վ.Գրիգորյան

Օրգանիզմի ֆունկցիոնալ վիճակի քանակական գնահատման միջոցների մշակումը և օրգանների ու համակարգերի միջև հավասարակշռության գրաֆիկական արտահայտումը՝ որպես համակարգային մոտեցման արտացոլում, առաջանում է դինամիկական հսկողության ընթացքում և բնութագրում է մարզիկի կամ մի խումբ մարզիկների օրգանիզմի տարբեր համակարգերի փոխկապակցված գործունեությունը, թույլ է տալիս ի հայտ բերել և քանակականորեն գնահատել ֆունկցիոնալ վիճակի փոփոխությունների ուղղվածությունը, կանխորոշել ինչպես մարզումների հետագա ընթացքը, այնպես էլ հնարավոր շեղումները և բարդությունները, հետևել օրգանիզմի վրա ֆիզիկական, ֆիզիոլոգիական և այլ ազդեցությունների արդյունքները:

Հետազոտման համար ընտրվել են այն կարևորագույն ցուցանիշները, որոնք տվյալ խմբի մարզիկների մոտ որոշակի պայմաններում զգալիորեն փոփոխվում են:

Օգտագործելով հետազոտման ընթացքում ստացված արդյունքները կառուցվել են տարբեր տարիքի և մակարդակի ֆուտբոլիստների համալիր ֆունկցիոնալ պրոֆիլները:

The systemic analysis and modelling of the functional profile of elite football players

S.V.Grigoryan

Development of a way of a quantitative estimation of a functional condition of an organism as reflections of the system approach and evident graphic display of dysbalance between organs and the systems, arising at the dynamic control and describing functioning of various systems of the organism in their interrelation for the researched sportsman or group of sportsmen, allows to reveal and estimate quantitatively the tendencies in change of the functional condition, to predict both the further course of trainings, and possible deviations and complications, to trace the influence of physical, physiological and other influences on the organism in view of the condition of various bodies and systems.

In the process of inspection there were selected the major variables which significantly changed at the given contingent in concrete conditions of inspection.

Using the obtained during the researches results there have been constructed complex functional profiles of football players of various ages and levels of preparation.

Литература

1. *Баталов А.Г.* Модельно-целевой способ построения спортивной подготовки высококвалифицированных спортсменов в зимних циклических видах спорта (статья вторая). Теория и практика физической культуры, 2001, 2, с. 8.
2. *Граевская Н.Д., Долматова Д.И., Калугина Г.Е. и др.* К вопросу об унификации оценки функционального состояния спортсменов. Теория и практика физической культуры, 1995, 2, с. 11.
3. *Казин Э.М., Рифтин А.Д., Федоров А.И. и др.* Автоматизированные системы в комплексной оценке здоровья и адаптивных возможностей человека. Физиология человека, 1990, т. 16, 3, с. 94.
4. *Комаров Г.Д., Кучма В.Р., Носкин Л.А.* Полисистемный саногенетический мониторинг. М., 2001, 343 с.
5. *Молоканов Н.Я., Милягин В.А., Стельмак В.М.* Полуавтоматическая и автоматическая расшифровка реограмм. Метод. рекомен. МЗ РСФСР. Смоленск,1988, 21 с.
6. *Шаркевич И.В., Гоговадзе А.В., Коваленко Т.Г., Смеловская Е.Л.* Теоретико-системный подход к оценке уровня состояния здоровья. Модель здоровья. Теория и практика физической культуры, 2000, 1, с. 2.
7. *Bangsbo J., Norregaarg L., Thorso F.* Activity profile of competition soccer. Canadian Journal of Sport Sciences, 16, 1991, p.110.
8. *Faina M., Galozzi C., Lupo S., Colli R.., Sassi R.* & Marini C. Definition of the physiological profile of the soccer player. In: Science and Football, Reilly T., Lees A., Davies K. & Murphy W.J. 1988 eds., p. 158-163, E. & F. N. Spon, London.
9. *Gudivaka R., Schoeller D.A., Kushner R.F., Bolt M.J.G..* Single and multi-frequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments, J. App. Physiol., 1999, 87, p.1087.
10. *Jackson A.S., Pollock M.L.* Generalized equations for predicting body density of men, Br. J. Nutr., 1978, 40, p. 497.
11. *Luhtanen, P.* Development of biomechanical model of instep kicking in football players (Finnish). Report of the Finnish F.A., 1/1984. Helsinki, Finland.
12. *Mangine, R. E., Noyes, F. R., Mullen, M. P. and Barber, S. D.* A physiological profile of the elite soccer athlete, Orthop. and Sp. Phys. Ther. 1990, 12, p.147.
13. *Matthie J., Zarowitz B., De Lorenzo A., Andreoli A.* Analitic assessment of the various bioimpedance methods used to estimate body water, The American Phys. Society, 1998, p.1801.
14. *Miljkovic Z., Jerkovic S., Simenc Z.* Evaluation of a model of monitoring individual and team performance during attack in competitive soccer game, Kinesiology, 2002, 1, p.73.
15. *Rhodes E.C., Mosher R.E., McKenzie D.C., Franks I.M., Potts J.E., Wenger H.A.* Physiological profiles of the Canadian Olympic Soccer Team, Canad. J. of Applied Sp. Sci. 1986, 11, p.31.
16. *Wilmore J.H., Behnke A.R.* An anthropometric estimation of body density and lean body weight in young men, J. Appl. Physiol., 1969, 27, p. 25.

УДК 616. 314

Схема-классификация переломов средней зоны лица

Г.В. Залян

Кафедра хирургической стоматологии ЕрГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: средняя зона лица, перелом, классификация, верхняя челюсть, скуловая кость, скуловая дуга

В настоящее время в челюстно-лицевой хирургии все чаще используется термин "перелом средней зоны лица". При этом среднюю зону лица ограничивают сверху верхнеорбитальной линией, снизу – линией смыкания зубных рядов, латерально – скуловым комплексом [1, 2]. Основная масса средней зоны лица представлена парными верхнечелюстными костями. Переломы верхней челюсти впервые в литературе были описаны в 1901г. Рене Ле Фором. Предложенная им классификация до сих пор широко используется в клинической практике как отечественными специалистами, так и в странах зарубежья. К сожалению, эта классификация несовершенна вследствие огромного разнообразия переломов этой локализации [1, 3].

Целью настоящего исследования является создание новой рабочей схемы-классификации переломов средней зоны лица, которая охватила бы все возможные повреждения костей данной области. Потребность в подобной схеме-классификации вызвана необходимостью улучшения результатов лечения и снижения возможных ближайших и отдаленных осложнений.

Материал и методы

Нами использован подробный анализ специальной отечественной и зарубежной литературы, архивный материал более 200 пациентов, проходивших лечение в нашей клинике с 1992 по 1999гг., а также собственные наблюдения 56 пациентов с повреждениями средней зоны лица.

Результаты и обсуждение

Для облегчения выбора метода лечения нами разработана классификация переломов средней зоны лица с учетом максимального количества клинических признаков. В ней используются цифровые и буквенные обозначения, позволяющие отобразить четкую клинику перелома, в совокупности составляющие диагноз с исходящим из него планом лечения. Игнорирование на первый взгляд второстепенных клинических признаков часто в дальнейшем приводит к развитию осложнений, требующих длительного стационарного и амбулаторного лечения, удлинению сроков временной нетрудоспособности, увеличению финансовых затрат [4].

В приведенной схеме представлены отдельные фрагменты костей средней зоны лица, наиболее подверженные переломам. Линия перелома может проходить как по одному отдельно взятому обозначенному участку, так и по нескольким фрагментам.

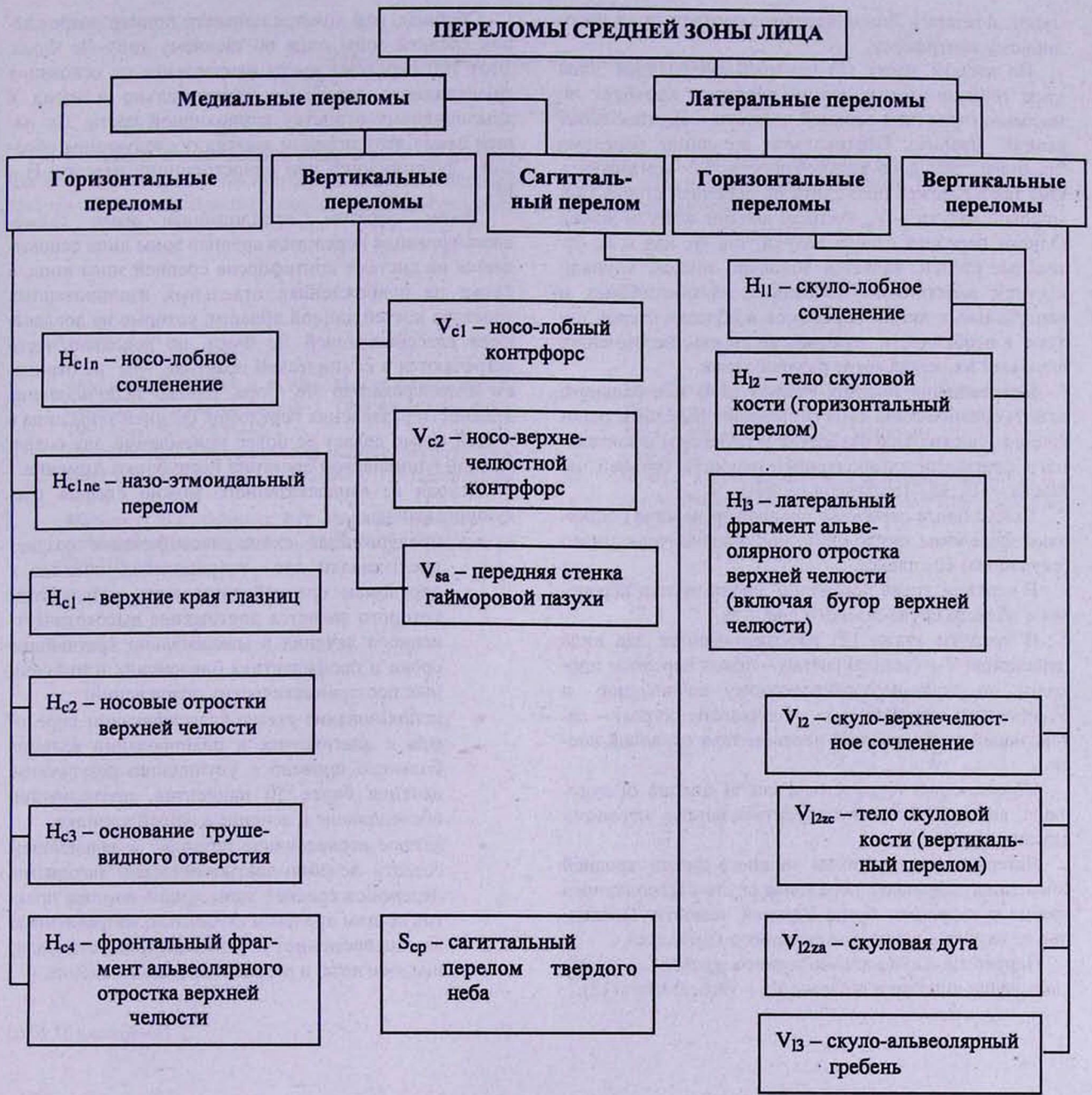
Для детального представления средней зоны лицевого черепа целесообразно выделять центральный (медиальный) и два латеральных сегмента. Границы их проходят по латеральной стенке глазницы, переходят на скуловой отросток верхней челюсти и заканчиваются в области межзубного пространства клыка и первого премоляра верхней челюсти. Такое разделение удобно в клиническом аспекте, кроме того, оно имеет также анатомические и эстетические объяснения – эта граница разделяет лицо на анфас и профиль.

Каждый сегмент рассматривается как плоская поверхность, на которой выделяются горизонтальные и вертикальные участки.

Естественно, мы не можем ограничивать череп только двумя плоскостями. Прохождение линий переломов по таким фрагментам, как полость носа, боковые стенки гайморовых пазух, стенки глазниц и т.д., должны быть охарактеризованы в каждом конкретном случае.

Смысл рабочей схемы заключается в том, что в переломах средней зоны лица большой вес занимают изолированные повреждения различных ее участков, в случаях же, когда эти повреждения не ограничиваются отдельными локализациями, их понимание, отображение и планирование дальнейшего лечения пациента гораздо проще при максимальной детализации перелома, т.е. при действии принципа от большого к меньшему [5].

В рабочей схеме горизонтальные линии возможного перелома обозначаются латинской буквой H, верти-



кальные – буквой V. Медиальные и латеральные участки обозначаются соответственно латинскими буквами c (central) и l (lateral).

Цифровые обозначения определяют этажность поражения: 1 – верхний, 2 – средний и 3 – нижний этажи, этаж 4 – соответствует альвеолярному отростку фронтальных отделов верхней челюсти.

N (nasal) – носовые, ne (naso-ethmoidal) – носорешетчатое повреждения, sa (sinus anterior wall) – перелом передней стенки верхнечелюстной пазухи. В медиальных переломах выделена графа сагиттальных повреждений – S (sagittal). В эту группу входят повреждения твердого неба – p (palatal).

В рабочей схеме в первую очередь мы считаем целесообразным описание медиальных переломов. Верхний этаж (1) центральных переломов включает следующие виды повреждений – H_{c1n} (horizontal central nasal fracture) – горизонтальный центральный перелом носовых костей; H_{c1ne} (horizontal central naso-ethmoidal fracture) – горизонтальный центральный назо-этмоидальный перелом; H_{c1} (horizontal central fracture) – переломы верхних краев глазниц.

Вертикальным центральным переломом верхнего этажа средней зоны лица является перелом V_{c1}

(vertical central). Линия перелома соответствует носолобному контрфорсу.

По втором этажу (2) центральной средней зоны лица горизонтальные линии перелома проходят по носовым отросткам верхней челюсти – H_{c2} (horizontal central fracture). Вертикальная же линия перелома проходит по носо-верхнечелюстному контрфорсу. Она так же может проходить по передней стенке гайморовой пазухи – V_{sa} (vertical anterior walls of sinus). Однако передняя стенка пазухи, так же как и ее остальные стенки, является довольно тонкой, хрупкой костной пластинкой. Сочетание горизонтальных и вертикальных линий переломов в области стенок пазухи, в особенности передней ее стенки, несомненно, вызывает их оскольчатое раздробление.

Повреждения нижних этажей (3,4) центрального отдела средней зоны лица составляют переломы основания грушевидного отверстия и переломы фронтального фрагмента альвеолярного отростка верхней челюсти – H_{c3}, H_{c4} (horizontal central).

Латеральные переломы средней зоны лица составляют переломы скуло-орбитально-верхнечелюстного (скулового) комплекса.

В верхнем этаже поражений наблюдаются переломы в области скуло-лобного шва – H_{l1}.

В среднем этаже (2) рассматриваются два вида переломов: V_{l2} (vertical lateral) – линия перелома проходит по скуло-верхнечелюстному сочленению и V_{l2zc} (vertical lateral fracture of zygomatic corpus) – латеральный вертикальный перелом тела скуловой кости.

Обозначение V_{l2za} (vertical lateral fracture of zygomatic arch) соответствует вертикальному перелому скуловой дуги.

Латеральные переломы нижнего этажа средней зоны лица занимают переломы скуло-альвеолярного гребня и переломы бугра верхней челюсти. Последние не входят в переломы скулового комплекса.

Переломы скуло-альвеолярного гребня в схеме-классификации представлены V_{l3} – vertical lateral (3).

Обобщая, нам хочется привести пример повреждения средней зоны лица по нижнему типу Ле Фора. Этот тип перелома имеет направление от основания грушевидного отверстия горизонтально и назад к крыловидному отростку клиновидной кости. По нашей схеме этот перелом выглядит следующим образом: двусторонний или односторонний перелом H_{c3}, H_{l3}.

Таким образом, предложенная нами схема-классификация переломов средней зоны лица основывается на системе контрфорсов средней зоны лица, а также на повреждениях отдельных изолированных участков костей данной области, которые не вовлекаются классификацией Ле Фора, но довольно часто встречаются в клинической практике. Мы не отрицаем классификацию Ле Фора, однако использование этажности разделения переломов средней зоны лица в нашей схеме делает ее более приемлемой для современной клинической практики Республики Армения.

Исходя из вышесказанного можно сделать следующие выводы:

- предложенная схема-классификация создает предпосылки для комплексного подхода к переломам средней зоны лица, результатом которого является достижение высококачественного лечения в максимально кратчайшие сроки и профилактика ближайших и отдаленных посттравматических осложнений;
- использование схемы-классификации переломов в диагностике и планировании ведения больного привело к улучшению результатов лечения более 50 пациентов, проходивших обследование и лечение в нашей клинике;
- данное исследование позволит в дальнейшем создать лечебно-диагностические алгоритмы переломов средней зоны лица в помощь практикующим врачам и студентам, направленные на своевременное и безошибочное установление диагноза и разработку схемы лечения.

Поступила 25.10.05

Դեմքի միջին երրորդի կոտրվածքների դասակարգում

Գ.Վ. Զալյան

Հոդվածում ներկայացված է դեմքի միջին երրորդի կոտրվածքների նոր սխեմա-դասակարգում: Այս հետազոտությունը հիմնվում է առ այժմ գոյություն ունեցող դասակարգումների և սեփական աշխատանքների արդյունքների մանրամասն ուսումնասիրության վրա: Որպես կլինիկական նյութ են ծառայել ք.Երևանի 8-րդ հիվանդանոցում հետազոտված և բուժված 56 հիվանդ:

Scheme-classification of midface fractures

G.V. Zalyan

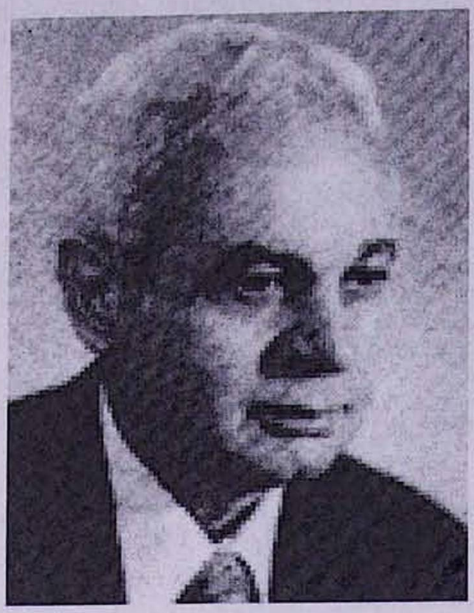
In the article a new scheme-classification of midface fractures is presented. This research is based on thorough analysis of existing classifications of maxillary and midface fractures and own investigations carried out in 56 patients with midface fractures treated in the 8th clinical hospital of Yerevan.

Литература

1. *Marciani R.D., Gonty A.A.* Principles of management of complex craniofacial trauma, J. Oral Maxillofac Surg, 1993 May; 51(5): 535-42.
2. *Marciani R.D.* Management of midface fractures: fifty years later, J. Oral Maxillofac. Surg, 1993 Sep; 51(9): 960-8.
3. *Markowitz B.L., Manson P.N.* Panfacial fractures: organization of treatment, Clin. Plast. Surg, 1989 Jan; 16 (1): 105-14.
4. *Muzaffar A.R., Adams W.P. Jr, Hartog J.M. et al.* Maxillary reconstruction: functional and aesthetic considerations, Plast. Reconstr. Surg, 1999 Dec; 104(7): 2172-83; quiz 2184.
5. *Rohrich R.J., Shewmake K.B.* Evolving concepts of craniomaxillofacial fracture management, Clin. Plast. Surg, 1992 Jan; 19(1): 1-10.

Сурен Христофорович Авдалбекян

(к 85-летию со дня рождения)



Исполнилось 85 лет со дня рождения и более 60 лет лечебной и научно-педагогической деятельности академика НАН РА, доктора медицинских наук профессора Сурена Христофоровича Авдалбекяна, хирурга-виртуоза, ученого широкого диапазона, талантливого педагога и организатора.

С.Х. Авдалбекян родился 1 июля 1920 г. в городе Сухуми. В 1943 г. с отличием окончил Ереванский медицинский институт. Еще в студенческие годы С.Х. Авдалбекян увлекался хирургией и проявлял огромный интерес к научной работе, принимал активное участие в разработке и внедрении новых методов диагностики и лечении больных с заболеваниями желудка, легких, пищевода и др. Незаурядное природное дарование, огромное трудолюбие, жажда знаний и любовь к медицине предопределили его становление как врача, ученого, педагога.

Окончил он институт теоретически и практически подготовленным хирургом. Поэтому не случайным было назначение его ведущим хирургом эвакогоспиталя Московского военного округа (1943-1945 гг.). Вдумчивость, инициативность и высокая профессиональная подготовка обеспечили молодому хирургу показательные результаты в ответственной работе ведущего хирурга крупного госпиталя с тяжелым профилем раненых. Работа эта была высоко оценена правительственными наградами.

После демобилизации с 1946 г. С.Х. Авдалбекян работал в клинике факультетской хирургии ЕрМИ ординатором, ассистентом кафедры. В эти годы он один из первых в стране внедрил в практику республики эндотрахеальный наркоз.

В 1949–1951 гг. Сурен Христофорович – главный врач, заведующий хирургическим отделением Капанской районной больницы. За короткий срок С.Х. Авдалбекяну удалось поднять хирургическую службу в районе на высокий уровень. Своим творческим трудом он вскоре снискал заслуженное уважение и любовь горняков и всего населения Капанского и близлежащих районов. Имя его внесено в "Книгу Почета " района.

В 1951–1952 гг.С.Х. Авдалбекян прошел специализацию в ведущих клиниках Москвы и начал планомерно заниматься большой грудной хирургией.

Впервые в республике им произведены резекции легких, операции на средостении, пищеводе, вживление электростимулятора в сердце, впервые в Советском Союзе использована методика транспариетальной катетеризации полостей в легком, регионарные внутриаортальные инфузии лекарственных веществ, пересадка клеток поджелудочной железы, предложен целый ряд новых диагностических и лечебных методов при заболеваниях органов грудной клетки и брюшной полости.

В 1958 г. С.Х. Авдалбекян – доцент кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей ЕрМИ, декан этого факультета, ученый секретарь УМС МЗ Армении.

В 1962 г. С.Х. Авдалбекяном создана кафедра грудной хирургии и анестезиологии ЕрМИ и клиника торакальной хирургии. Возглавляемые им клиника, кафедра и проблемная лаборатория стали тем центром в республике, где всесторонне изучались проблемы физиологии и патологии, клиники и лечения заболеваний органов дыхания. На качественно новом уровне велись фундаментальные исследования по метаболизму, структуре и функции легких и сердца при ХНЗЛ, разрабатывались новейшие методы патогенетической терапии, получено более 20 авторских свидетельств.

В 1963 г. на базе факультета усовершенствования врачей ЕрМИ С.Х. Авдалбекян создал Институт усовершенствования врачей всесоюзного значения, бессменным ректором которого он был в течение 25 лет. Его блестящие организаторские способности, личные, профессиональные качества и хорошо подобранный коллектив профессорско-преподавательского и науч-

ного состава выдвинули Институт в один из признанных научно-исследовательских и учебных заведений страны. В ГИУВ ежегодно проходили специализацию и усовершенствование до трех тысяч врачей со всех регионов Советского Союза, успешно проводилась подготовка высококвалифицированных медицинских кадров, проводились серьезные научные изыскания.

В 1968 г., обобщив многолетний опыт своей научно-практической деятельности, он успешно защитил докторскую диссертацию, ему присвоено звание профессора.

За особые заслуги в научно-практической деятельности, большой вклад, внесенный в отечественную медицину и здравоохранение, в 1977г. С.Х. Авдалбекян избран член-корреспондентом НАН Армении, а в 1990г. первым из хирургов Армении – академиком. С.Х. Авдалбекяна отличает незаурядный талант организатора, вдумчивого и разносторонне подготовленного ученого с широким диапазоном научных интересов в различных областях медицины.

Академик С.Х. Авдалбекян – неповторимый пример блистательного учителя и наставника многих поколений армянских хирургов и пульмонологов. Из его школы защищены 12 докторских и 40 кандидатских диссертаций. С.Х. Авдалбекян – автор около 200 научных трудов и монографий. Многие его ученики заведуют кафедрами в ЕрГМУ и НИЗ МЗ РА, успешно занимаются активной хирургической деятельностью в республике и за рубежом. Активная научная, практическая, педагогическая и организаторская работа получили должное признание – он избран действительным членом Международной ассоциации хирургов, почетным членом многих зарубежных и отечественных научных обществ хирургов, почетным Председателем научного общества хирургов Армении, редактором отдела кардио-васкулярной хирургии БМЭ, членом редакции ряда журналов, почетным хирургом Института хирургии им. А.Л. Микаеляна. С.Х. Авдалбекян первым в республике награжден орденом "Мхитара Гераци", восемью правительственными наградами.

В лице С.Х. Авдалбекяна и сегодня сочетаются хирург-клиницист, талантливый лектор и педагог, энергичный общественный деятель.

За высокие заслуги перед народом своей республики Национальному институту здравоохранения Армении, торакальному отделению Института хирургии им. А.Л.Микаеляна и трем хирургическим отделениям научно-медицинского центра "Святой Григорий просветитель", где он неутомимо трудится по настоящее время, присвоено почетное имя академика С.Х. Авдалбекяна. НИЗ учредил две стипендии имени академика С.Х. Авдалбекяна для студентов 5-го курса медицинского университета, отличившихся достижениями в изучении хирургических дисциплин.

Академика С.Х. Авдалбекяна отличает истинная интеллигентность, верность избранному жизненному пути, чувство прекрасного и преданность общечеловеческим идеалам.

На своем благородном жизненном пути он вернул к жизни большое количество людей. Трудно, пожалуй, невозможно измерить их благодарность и преклонение перед его умом, натруженными руками, душой. Широкая медицинская общественность у нас и за пределами республики, Институт усовершенствования врачей, народ ближнего и дальнего зарубежья высоко ценят профессиональный, организаторский, научный талант Человека-Созидателя, творящего добро в самых многообразных проявлениях. Академик С.Х. Авдалбекян стал общепризнанным классиком армянской хирургии и Патриархом медицины.

Свой 85-летний юбилей С.Х. Авдалбекян встретил полный бодрости, вдохновения и творческого поиска. Горячо поздравляя Сурена Христофоровича с юбилеем, Президиум и члены Национальной Академии Наук РА, руководство и сотрудники Национального Института Здравоохранения РА, администрация и сотрудники МЦ "Святой Григорий просветитель", правление и члены общества хирургов Армении, редакция журнала и вся медицинская общественность Республики Армения желают ему доброго здоровья, энергии и сил, успехов в его дальнейшей благородной, общественно-полезной деятельности.

Широкая общественность республики, ученые, преподавательский состав НИЗ МЗ РА и редколлегия журнала "Медицинская наука Армении" НАН РА сердечно поздравляют дорогого Сурена Христофоровича с юбилеем, желают ему здоровья и дальнейших творческих успехов.

Содержание

Обзорные статьи

Галстян А.М., Алексанян А.З.
Некоторые социально-экономические аспекты противораковых мероприятий 3

Теоретическая медицина

Апресян С.М., Симонян Р.М., Симонян Г.М., Симонян М.А., Секоян Э.С.
Особенности формирования прооксидантного потенциала крови при остром ишемическом инсульте 9

Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А. Г., Мхитарян Л.В.
Особенности психотропного спектра действия некоторых антиэпилептических препаратов..... 14

Мелконян К.В.
Нарушения сигнальной трансдукции и кооперативных липидных модификаций в коре головного мозга крыс при гипокинезии и под влиянием пирацетама 20

Байков А.В.
Чувствительность аорты крыс к папаверину, дротаверину, кофеину и нитропруссиду натрия при ранней гипокинезии..... 24

Лорян И.Ж., Соцкий О.П.
Влияние гипокинезии на постсинтетическую конформацию альбумина белых крыс 28

Оганесян А.С.
Перекисное окисление липидов в головном мозге при 45-дневной гипокинезии..... 32

Оганян В.А.
Морфогистохимические, метаболические изменения сердечной мышцы при ее адреналовом повреждении и в условиях гипервентиляции легких..... 36

Дагбашян С.С.
Некоторые стороны патогенеза легочных осложнений при ионизирующем облучении и в стадии развития признаков лейкемии..... 40

Акопян Д.Э.
Исследование комплексообразования гликолитических ферментов методом компьютерного моделирования 49

Топчян А.В., Пашаян М.М., Бадалян С.М., Агаларян С.А.
Исследование антифунгальной и фунгицидной активности тысячелистника обыкновенного флоры Армении 53

Алексанян Ю.Т., Гукасян Г.Б., Акопян Л.Г., Чарян Л.М., Акопян Ж.И., Акопян Р.Г.
Влияние молочнокислых бактерий на патогенные микроорганизмы 58

Акопян Л.Г.
Влияние антагонистической активности молочнокислых бактерий на развитие Candida albicans 64

Клиническая медицина

Хачатрян Д.Г.
Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в различных группах больных..... 68

Оганесян А.Н.
К вопросу о развитии бронхолегочной патологии у ликвидаторов Чернобыльской аварии 72

Оганнисян М.А.
Летальные исходы при казеозной пневмонии 78

Майрапетян А.Х.
О новых подходах организации и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в экстремальных условиях 82

Акопян Ц.Т., Даниелян А.К.
К некоторым особенностям галлюцинаторных, бредовых и аффективно-бредовых расстройств любовно-эротического и сексуального содержания различной природы, протекающих с сенестопатическими расстройствами 86

Матевосян С.Н.
Клинико-феноменологические особенности нарушений половой идентичности при заболеваниях шизофренического спектра..... 93

Рош Л.Т.
Никотиновая зависимость, рефрактерная к лечению: личный опыт 99

Бако Т.У. , Габриелян С.Г.
Графическая модель системы акупунктурных каналов (сообщение 2)..... 101

Григорян С.В.
Системный анализ и моделирование функционального профиля элитных футболистов 104

Залян Г.В.
Схема-классификация переломов средней зоны лица..... 108

Юбилеи

Сурен Христофорович Авдалбекян
(к 85-летию со дня рождения)..... 112

Contents

Reviews

Galstyan H.M., Alexanyan A.Z.
Some socioeconomic aspects of anticancer measures 3

Theoretical Medicine

Apresyan S.M., Simonyan R.M., Simonyan G.M., Simonyan M.A., Sekoyan E.S.
Peculiarities of formation of prooxidant blood potential at acute ischemic stroke 9

Jagatspanyan I.A., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Hakopyan A.G., Mkhitaryan L.V.
The peculiarites of psychotropic spectrum of some antiepileptic drugs 14

Melkonyan K.V.
Hypokinesia-induced changes of signal transduction and cooperative lipid modifications in brain cortex in rats and under the influence of piracetam 20

Baykov A.V.
The sensitivity of rat isolated aorta to papaverine, drotaverine, caffeine and sodium nitroprusside in conditions of early hypokinesia 24

Loryan I.Zh., Sotskiy O.P.
The influence of hypokinesia on the white rat serum albumin postsynthetic conformation 28

Hovhannesyan A.S.
Lipid peroxidation processes in the brain at 45-day hypokinesia 32

Ohanyan V.A.
Myocardial morphohistochemical, metabolic changes under influence of cardiotoxic doses of adrenalin and pulmonary hyperventilation 36

Daghbashyan S.S.
Some aspects of lung injuries after ionizing irradiation and in the stage of leukemia development 40

Hakobyan D.E.
Computer simulation of complex formation between glycolytic enzymes 49

Topchyan H.V., Pashayan M.M., Badalyan S.M., Aghalaryan S.A.
Study of antifungal and fungicid activities of Achillea millefolium(yarrow) of Armenian flora 53

Aleksanyan Yu.T., Goukasyan G.B., Hakopyan L.A., Charyan L.M., Hakopyan J.I., Hakopyan R.H.
Influence of lactic acid bacteria on special pathogenous microbes 58

Hakopyan L.H.
The antibiotic action of the lactic-acid bacteria on the growth of Candida albicans 64

Clinical Medicine

Khachatryan D.G.
Antituberculous drug resistance in different patients groups 68

Hovhannesyan A.N.
On the development of bronchopulmonary pathology in Chernobyl NPP liquidators 72

Hovannisyan M.A.
Mortality at caseous pneumonia 78

Mayrapetyan A.Kh.
New approaches towards organization and implementation of antiepidemic measures in emergency 82

Hakobyan Ts.T., Danielian A.K.
About some peculiarities of hallucinatory, delirious and affective-delusional disorders of love-erotic and sexual content of different nature, accompanied by senestopathic disorders ... 86

Matevossian S.N.
Clinco-phenomenological features of gender identity disorders at schizophrenic spectrum diseases 93

Roś L.T.
Nicotine addiction refractory to treatment: own experience 99

Bako T.U., Gabrielyan S.G.
The graphic model of the system of acupuncture channels (communication 2) 101

Grigoryan S.V.
The systemic analysis and modelling of the functional profile of elite football players 104

Zalyan G.V.
Scheme-classification of midface fractures 108

Anniversaries

Souren Avdalbekyan
(to the 85th birthday anniversary) 112

Указатель статей, опубликованных в № 1–4 за 2005 г.

Абраамян А.Г., Оганесян А.С., Паносян А.Г., Габриэлян Э.С.
Исследование биодоступности салидрозида и розавина – активных компонентов экстракта Rhodiola rosea-SHR -5 у крыс 1–24

Абраамян Н.М., Папикян А.В., Мурадян Р.Е.
Исследование возможного местнораздражающего действия препарата аргинин-ликво при воздействии на слизистую оболочку полости рта методом электрофореза 2–95

Абрамян Р.А.
Побготовка акушерско-гинекологических кадров в Ереванском государственном университете им. М. Гераци 3–50

Аветисян С.А.
Фармакологическая модуляция спонтанного и индуцированного дыхательного взрыва гранулоцитов и моноцитов при семейной средиземноморской лихорадке 1–57

Аветисян С.А., Акопян В.П., Давтян Т.К.
Модуляция йодофором (йод-литий-α-декстрин) действия тиосульфата натрия на дыхательный взрыв гранулоцитов и моноцитов больных семейной средиземноморской лихорадкой 2– 3

Агабекян В.М., Петросян З.М., Кочарян А.Р.
Опыт артериализации глубокого венозного кровотока голени и стопы при критической ишемии нижних конечностей 2–46

Агаян Г.А., Галстян С.Г. , Давидянц В.А., Асоян В.А.
Результаты математического анализа инфекционной заболеваемости среди населения, военнослужащих и лиц, отслуживших 3 месяца в Вооруженных Силах РА..... 2–112

Агаян Г.А., Зограбян А.С.
Биохирургия как метод лечения гнойно-некротических ран 1–107

Адамян К. Г.
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци и формирование кардиологической науки в Армении 3–48

Азнаурян А.В., Бахшинян М.З., Артищева М.Ю., Мкртчян Г.Л , Воскерчян В.В.
Гистологические и ультраструктурные изменения лимфатических узлов и селезенки при синдроме длительного раздавливания в эксперименте 1–34

Айрапетян А.К., Хачатрян С.А.
Исследование поло-возрастных отличий уровня и структуры смертности населения РА..... 1–102

Айриян А.П ., Агаян Г.А., Айриянц М.А.
О медико-географическом районировании Республики Армения в отношении заболеваемости глаукомой..... 2–103

Акопян А.Г.
Протезирование зубов при прогнатическом прикусе у взрослых 2–92

Акопян В.П.
Важнейшие стадии подготовки квалифицированных медицинских кадров. Достижения и перспективы 3–3

Акопян Г.С.
Состояние барьерной функции кишечника при периодической болезни 2–59

Акопян Д.Э.
Исследование комплексообразования гликолитических ферментов методом компьютерного моделирования..... 4–49

Акопян Л.Г.
Влияние антагонистической активности молочнокислых бактерий на развитие Candida albicans 4–64

Акопян Л.О.
Возможность применения кристаллографического исследования слезной жидкости с целью прогнозирования прогрессирования близорукости 1–92

Акопян Ц.Т., Даниелян А.К.
К некоторым особенностям галлюцинаторных, бредовых и аффективно-бредовых расстройств любовно-эротического и сексуального содержания различной природы, протекающих с сенестопатическими расстройствами 4–86

Алексанян Ю.Т. , Гукасян Г.Б., Акопян Л.Г. , Чарян Л.М., Акопян Ж.И., Акопян Р.Г.
Влияние молочнокислых бактерий на патогенные микроорганизмы 4–58

Апресян С.М., Симонян Р.М., Симонян Г.М., Симонян М.А., Секоян Э.С.
Особенности формирования прооксидантного потенциала крови при остром ишемическом инсульте 4–9

Аствацатрян В.А., Барсегян Р.Г., Арустамян С.С.
Роль факультета педиатрии в организации детского здравоохранения и деле подготовки педиатрических кадров в республике 3–41

Байков А.В.
Чувствительность аорты крыс к папаверину, дротаверину, кофеину и нитропруссиду натрия при ранней гипокинезии 4–24

Бако Т.У., Габриелян С.Г.
Графическая модель системы акупунктурных каналов (сообщение 1)..... 2–107

Бако Т.У., Габриелян С.Г.
Графическая модель системы акупунктурных каналов (сообщение 2)..... 4–101

Барсегян А.А., Франгулян А.Л., Арутюнян А.М., Варжапетян А.М., Шмавонян М.Г., Манукян Г.В.
Диагностика и лечение абсцессов брюшной полости методом чрескожного дренирования под контролем ком-

пьютерной томографии 1–63

Бахшинян М.З., Воскерчян В.В
Гистотопографические и цитофотометрические изменения лимфатических узлов при экспериментальном краш-синдроме 2–34

Вардазарян В.М.
Сравнительный анализ современных тенденций изменения антропометрических показателей у студентов армян 1–88

Вартазарян Н.Д., Хостикян Н.Г., Хачатрян А.С.
Многолетние динамические тенденции клинико-эпидемиологических закономерностей эхинококкоза в Армении 2–85

Верткин А.Л., Бурмистров В.А., Бадалян Р.Р.
Эректильная дисфункция у больных артериальной гипертензией 1–11

Габриелян Э.С.
Фрагменты из студенческих воспоминаний 3–77

Галоян К.А.
Мануально-детензор терапия: коррекция вегетососудистых расстройств при дискогенной поясничной радикулопатии 2–54

Галстян А.М., Алексанян А.З.
Некоторые социально-экономические аспекты противораковых мероприятий 4–3

Григорян С.В.
Гемодинамические корреляты тренированности спортсменов 2–99

Григорян С.В.
Системный анализ и моделирование функционального профиля элитных футболистов 4–104

Григорян С.В.
Системный анализ и моделирование функционального профиля элитных футболистов 4–104

Григорян. А.Р.
Методические основы создания облика медицинской службы Вооруженных Сил 2–116

Давтян Т.К., Аветисян С.А., Погосян Д.А.
Сравнительное исследование чувствительности методов проточной цитофлюорометрии и иммуномагнитной сепарации лимфоцитов в клинической иммунологии 1–50

Дагбашян С.С.
Некоторые стороны патогенеза легочных осложнений при ионизирующем облучении и в стадии развития признаков лейкемии 4–40

Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А. Г., Мхитарян Л.В.
Особенности психотропного спектра действия некоторых антиэпилептических препаратов 4–14

Дилбарян Р.К.
Комбинированное влияние лозартана и эналаприла на функции левого желудочка при артериальной гипертензии 1–84

Думанян Д.Г., Авакян А.Х., Нерсесян С.А.
Скрининговое исследование тиреоидного статуса у населения Республики Армения в условиях относительного йодного дефицита 1–74

Ерицян Н. Б.
Роль изменений кожи стопы в развитии дефицита инструментального обучения при повторной экспериментальной гипокинезии 1–16

Жамгарян А.Г., Баласанян М.Г.
Исследование антиноцицептивной активности экстрактов из различных частей лоха узколистного (Elaeagnus angustifolia L.) 2–22

Залян Г.В.
Схема-классификация переломов средней зоны лица 4–108

Зильфян А.В.
Основные направления научно-исследовательской деятельности ЕрГМУ в области теоретической медицины 3–14

Казарян А.А., Мхоян Г.Г., Казарян А.С.
Изменения длительности интервала QT ЭКГ во время индукции в анестезию 1–81

Каралян З.А., Гаспарян Н.К., Давидян С.Р., Гаспарян М.Г
Адаптация вируса кори, штамма Edmonston B, к клеткам CaCo-2 1–38

Кцоян Л.А., Гамбаров С.С., Арутюнян С.С., Акопян А.В., Габриелян А.Р., Захарян А.С.
Методы исследования в иммунологии в последние два десятилетия 1–3

Лорян И.Ж., Соцкий О.П.
Влияние гипокинезии на постсинтетическую конформацию альбумина белых крыс 4–28

Майрапетян А.Х.
О новых подходах организации и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в экстремальных условиях 4–82

Мамиконян Л.А.
Метаболические и гормонально-иммунологические особенности у больных гипотиреозом в экологически неблагоприятных регионах 1–77

Матевосян С.Н.
Клинико-феноменологические особенности нарушений половой идентичности при заболеваниях шизофренического спектра 4–93

Мелконян К.В.
Нарушения сигнальной трансдукции и кооперативных липидных модификаций в коре головного мозга крыс при гипокинезии и под влиянием пирацетама 4–20

Мирзоян Р.С.
Фармакологический анализ разнонаправленных нейромедиаторных систем регуляции мозгового кровообращения 3–66

Мкртчян А.Г.
Определение прогностических тканевых маркеров при раке молочной железы 1–45

Мкртчян Л.Н.
Новая стратегия в профилактической онкологии..... 2–71

Мурадян А.А.
Иммунотерапия при гормонорезистентном раке предстательной железы..... 2–78

Мурадян Л.К.
Влияние Stress Guard на регуляцию показателей окислительного стресса у больных с пародонтитом 1–95

Мурадян Р.Е., Арсенян Ф.Г., Агаронян Т.А., Маркарян Э.А., Гарибджанян Б.Т.
Влияние потенциального лекарственного средства фобуфол на сперматогенез у крыс 2–30

Налбандян С.Г., Мартиросян А.А.
Неинвазивный метод изучения мозговой гемодинамики для медико-биологических исследований..... 2–10

Оганесян А.Н.
К вопросу о развитии бронхолегочной патологии у ликвидаторов Чернобыльской аварии 4–72

Оганесян А.С.
Перекисное окисление липидов в головном мозге при 45-дневной гипокинезии..... 4–32

Оганесян А.С., Шахназарян С.А., Манукян Д.В., Алексанян Ю.Т., Амбарцумян А.Дз.
Экология и циркуляция арбовирусов в Аштаракском районе Арагацотнийского марза Армении..... 2–81

Оганесян О.В.
Биологическая артропластика локтевого сустава..... 3–53

Оганесян О.М.
Анализ распространенности зубо-челюстных аномалий у детей г. Еревана 1–99

Оганнисян М.А.
Летальные исходы при казеозной пневмонии 4–78

Оганян В.А.
Морфогистохимические, метаболические изменения сердечной мышцы при ее адреналовом повреждении и в условиях гипервентиляции легких..... 4–36

Пирузян Л.А.
Метаболическая этническая значимость для стратегии в токсикологии, фармакологии, гигиене, онкологии и в иммунологии у населения..... 3–74

Рош Л.Т.
Никотиновая зависимость, рефрактерная к лечению: личный опыт 4–99

Соакян А.Б., Ягджян Г.В., Даниелян А.М., Абраамян Д.О., Асатрян Т.А.
Наш опыт реконструкции носа васкуляризированными лобными лоскутами..... 2–40

Саribекян К.С.
Детская смертность в Армении по данным официальной статистики и альтернативных исследований 2–64

Саруханян О.В., Мириджанян М.М.
Роль Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци в развитии хирургии в Армении 3–35

Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А.
Образование сывороточных цитохромов B558 в результате инкубирования крови in vitro 2–26

Симонян Л.А., Симонян Г.М., Симонян А.А., Симонян М.А.
Повреждающее воздействие эпилептогена коразола на металлопротеины крови in vitro 1–30

Стамболцян Р.П.
Ереванский государственный медицинский университет и развитие терапии в Армении в течение 75 лет 3–29

Степанян А.В., Сирунян А.С.
Алгоритм ведения онкогинекологических больных с высоким риском развития локальных воспалительных процессов после экстирпации матки 2–49

Сурен Христофорович Авдалбекян
(к 85-летию со дня рождения)..... 4–112

Топчян А.В., Ревазова Л.В., Степанян Р.В.
Спектрофотометрическое и хроматографическое исследование плодов черники кавказской (Vaccinium arctostaphylos L.) 2–16

Топчян А.В., Пашаян М.М., Бадалян С.М. Агаларян С.А.
Исследование антифунгальной и фунгицидной активности тысячелистника обыкновенного флоры Армении 4–53

Тунян М.Ю., Закарян А.Е., Погосян Г.А., Закарян З.А., Мурадян Л.К., Лалаян К.В.
Исследование пероксидации при пародонтитах..... 2–89

Федоров В.Д., Адамян А.А.
Восстановление передней брюшной и грудной стенок после обширных резекций по поводу опухолей 3–60

Хачатрян Д.Г.
Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза в различных группах больных..... 4–68

Хачатрян Л.Г.
Современные подходы к иммунотерапии заболеваний, вызванных онкогенными типами вируса папилломы человека..... 1–41

Ягджян Г.В., Даниелян А.М., Шамахян О.В., Саркисян Д.А., Чалтыкян Г.В., Мурадян А.А., Калентерян Г.З.
Некротизирующий фасцит (к вопросу диагностики и лечения)..... 1–68