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

ЕРЕВАН ԵՐԵՎԱՆ YEREVAN

# "Медицинская наука Армении"

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

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

Периодичность издания 4 номера в год.

**Главный редактор**

*Акопян В.П.*

**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.*
*Sissakian S.H.*
*Vardazaryan N.D.*
*Zinkovich I.I. (Ukraine)*

© Издательство ЕрГМУ им. М. Гераци
2006 г.

**Теоретическая медицина**
УДК 577.154+547.458.63+599.323.4+616.379-008.64

# Специфика функциональной активности ферментов метаболизма гликогена в биологических системах белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном

К.Г. Карагезян, О.К. Бдоян, А.В. Казарян, С.С. Овакимян

*Институт молекулярной биологии НАН РА, Медицинский центр "Сурб Аствацамайр"*
*375014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

*Ключевые слова:* сахарный диабет, тиосульфат натрия, альфа-токоферол, гликогенфосфорилаза, фосфопротеинфосфатаза, гексокиназа, инсулиновая гипогликемия

Регуляторные механизмы ферментных систем метаболизма гликогена, их роль при сахарном диабете (СД) и при различной степени выраженности инсулиновой гипогликемии (ИГ) до сих пор недостаточно изучены. Особого внимания заслуживают функциональные изменения активностей гликогенфосфорилазы (ГФаза), фосфопротеинфосфатазы (ФПФаза) и гексокиназы (ГКаза) в скелетной мышце, миокардиальной, печеночной, почечной тканях, цельной крови и мембранах эритроцитов (МЭ). Выявление стабильно повторяющихся закономерностей в сдвигах активностей отмеченных ферментных систем углеводного обмена послужит формированию принципиально нового осмысления роли депонированных углеводов (гликогена) в своевременном их подключении в регуляторные системы энергетического обмена на различных стадиях развития СД.

## Материал и методы

Исследования проводили на 80 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г, содержавшихся в обычных условиях вивария. Моделирование СД производили внутрибрюшинным введением аллоксана из расчета 15мг/100 г массы тела. Умерщвление животных осуществляли под легким эфирным наркозом на 20–25 день после инъекции аллоксана на фоне установления стойкой картины ИГ. Определение активности тотальной ГФазы производили на основании интенсивности течения реакций синтеза гликогена по методу Иллингтона-Кюри [17], ФПФазы – по Файнштейну и Фолку [17] при использовании казеина в качестве субстрата, а ГКазы – по Саласу и соавт. [17]. Стабилизированную на оксалате, цитрате или гепарине цельную кровь забирали с помощью одноразовых шприцов проколом по биссектрисе венозного угла (angulus venosus), образованного в месте слияния подключичной и верхнеполой вен. При смешении притекающей в шприц крови с заранее забранным в него раствором известной концентрации стабилизатора строго придерживались соблюдения их объемных соотношений в пределах 9:1. Отделение эритроцитарной массы осуществляли центрифугированием при 6000 об/мин в течение 10–15 мин для последующего ее использования на предмет получения МЭ методом гипотонического шока в условиях рефрижератора в течение 24 ч. Отделение образовавшихся МЭ производили с помощью рефрижераторного центрифугирования в виде плотного хлопьевидного осадка.

Изолирование исследованных тканей, их освобождение от оболочек, капсул и кровеносных сосудов производили в предельно короткие промежутки времени в условиях холодовой комнаты.

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований, отраженные в таблице, свидетельствуют о заметном активировании ГФазы в скелетной мышце, миокарде, цельной крови и МЭ при одновременном ее ингибировании в печеночной и почечной тканях. Что касается изменений активностей ФПФазы и ГКазы, то во всех исследованных биологических объектах подопытных животных с ИГ отмечается их заметное статистически достоверное ингибирование с наибольшей степенью выраженности в миокардиальной ткани. Учитывая патогенетическую роль оксидативного стресса, как важнейшего фактора в формировании структурно-функциональных и метаболических нарушений при различных экстремальных и болезненных состояниях организма в том числе ИГ, и принимая во внимание особое значение при этом активирования процессов

прооксидантного действия, мы остановили наш выбор на специальном изучении особенностей действия на этом фоне тиосульфата натрия (ТСН) как признанного фактора, выступающего в роли синергиста эндогенного альфа-токоферола (α-Т).

Согласно данным научной литературы [12–16], медленно протекающее в животных тканях расщепление ТСН, как натриевой соли тиосерной кислоты, со провождается выделением элементарной серы и суль фата с установлением стойкой слабощелочной реак ции среды. По некоторым наблюдениям [16], в про цессе образования роданатов, являющихся мощным детонаторами серы, ТСН оказывается более чем 1000 крат эффективнее цистеина и цистина. Примеча

*Таблиц*

*Динамика изменений (в % от контроля) активностей гликогенфосфорилазы (ГФаза), фосфопротеинфосфа-тазы (ФПФаза), гексокиназы (ГКаза) в скелетной мышце, печени, миокарде, почках, цельной крови и мембранах эритроцитов при 20-дневном сахарном диабете белых крыс, моделированном аллоксаном, и эффекты сверхниз ких доз тиосульфата натрия различной продолжительности действия (5–20 дней)*

| Показатели | Диабет | % разницы от контроля | Диабет+ТСН (5 дней) | % разницы от контроля | Диабет+ ТСН (10 дней) | % разницы от контроля | Диабет + ТСН (15 дней) | % разницы от контроля | Диабет+ТСН (20 дней) | % разницы от контроля |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Скелетная мышца** | | | | | | | | | | |
| ГФаза | 165,0±1,1* | +65 | 151,0±1,3* | +51,0 | 140,0±1,5* | +40,0 | 129,0±1,3* | +29,0 | 117,0±1,1* | +17,0 |
| ФПФаза | 75,0±2.1* | -25 | 81,0±1,9* | -19,0 | 87,0±2,0* | -13,0 | 93,0±1,7** | -7,0 | 97,0±1,9*** | -3,0 |
| ГКаза | 77,0±1,7* | -23 | 86,0±1,5** | 14,0 | 89,0±1,6** | -11,0 | 91,0±1,4*** | -9,0 | 99,0±1,5*** | -1,0 |
| **Печень** | | | | | | | | | | |
| ГФаза | 51,0±1.1* | -49 | 57,0±1,3* | -43,0 | 63,0±1,7* | -37.0 | 82,0±1,7** | -18,0 | 91,0±1,3* | -9,0 |
| ФПФаза | 8,0±1,4* | -32 | 73,0±1,9* | -27,0 | 79,0±1,5* | -21,0 | 88,0±1,5** | -12,0 | 96,0±1,9*** | -4,0 |
| ГКаза | 61.0±1.3* | -39 | 76,0±1,6* | -24,0 | 81,0±1,6* | -19,0 | 89,0±1,6*** | -11,0 | 93,0±1,5*** | -7,0 |
| **Миокард** | | | | | | | | | | |
| ГФаза | 177.0±1,3* | +77,0 | 169,0±1,5* | +69,0 | 158,0±1,6* | +58,0 | 141,0±1,8* | +41,0 | 129,0±1,3* | +29,0 |
| ФПФаза | 59,0±1,9* | -41,0 | 68,0±1,9* | -32,0 | 79,0±1,9* | -21,0 | 87,0±1,5** | -13,0 | 94,0±1,9*** | -6,0 |
| ГКаза | 52.0±1,8* | -48,0 | 71.0±1,7* | -29,0 | 82,0±1.7** | -18,0 | 89,0±1,6*** | -11.0 | 97,0±1,7*** | -3.0 |
| **Почки** | | | | | | | | | | |
| ГФаза | 69,0±1,1* | -31,0 | 73,0±1,6* | -27,0 | 83,0±1,6* | -17,0 | 93,0±1,7*** | -7,0 | 97.0±1,6*** | -3.0 |
| ФПФаза | 61.0±1,4* | -39,0 | 69,0±1,7* | -31,0 | 81,0±1,7* | -19,0 | 89,0±1,6*** | -11,0 | 93,0±1,6*** | -7,0 |
| ГКаза | 65.0±1,6* | -35,0 | 73,0±1,6* | -27,0 | 86,0±1,6** | -14,0 | 91,0±1,5*** | -9,0 | 98,0±1.7*** | -2,0 |
| **Цельная кровь** | | | | | | | | | | |
| ГФаза | 130,0±1,2* | +30,0 | 121,0±1,4* | +21,0 | 117,0±1,4* | +17,0 | 109,0±1,2** | +9,0 | 104,0±1,3*** | +4,0 |
| ФПФаза | 69.0±2.04* | -31,0 | 73,0±1,6* | -27,0 | 81,0±1,9** | -19,0 | 93,0±1,8*** | -7,0 | 98,0±1,6*** | -2,0 |
| ГКаза | 65,0±1,5 | -35,0 | 77,0±1,7* | -23,0 | 83,0±1,7* | -17,0 | 95,0±1,6*** | -5,0 | 97,0±1,7*** | -3,0 |
| **Мембраны эритроцитов** | | | | | | | | | | |
| ГФаза | 179.0±1,3* | +79,0 | 170,0±1,5* | +70,0 | 150,0±1,7* | +50,0 | 143,0±1,3* | +13,0 | 134.0±1,4* | +34,0 |
| ФПФаза | 61.0±1.9* | -39,0 | 69,0±1,7* | -31,0 | 74,0±1,9* | -26,0 | 79,0±1,8** | -21.0 | 85,0±1,9*** | -15,0 |
| ГКаза | 67,0±1,6* | -33,0 | 74,0±1,5* | -26,0 | 83,0±1,6* | -19,0 | 85,0±1,6** | -15,0 | 87,0±1,7*** | -14,0 |

*p<0,001; **p<0,01; ***p>0,5; n = 80

тельно, что цианиды как ингибиторы многочисленных ферментативных реакций, катализирующие жизненно важные физиологические функции организма, приводят к их необратимому спаду, завершающемуся летальным исходом. Молекулярный механизм токсического действия цианидов состоит в их взаимодействии с $Fe^{3+}$-цитохромоксидазой, сопровождающемся образованием комплексных соединений, лишенных способности транспортировать электроны с восстановленного цитохрома С на $O_2$ и характеризующемся блокированием синтеза АТФ с вытекающими отсюда расстройствами энергогенерирующей и энерготранспортирующей функций организма. Отмеченное свойство цианидов успешно практикуется как эффективное антитоксическое мероприятие при цианистых отравлениях, при которых внутривенное введение определенных концентраций азотнокислого натрия способствует образованию значительных количеств $Fe^{3+}$- метгемоглобина в крови. Согласно принципам конкурентного торможения, образование последнего способствует переключению цианидов из их $Fe^{3+}$-цитохромоксидазных комплексов на $Fe^{3+}$-метгемоглобин с образованием аналогичного комплекса и освобождением $Fe^{3+}$- цитохромоксидазы, в чем и заключается исключительно высокая степень терапевтической эффективности описанного механизма.

Основываясь на результатах многочисленных компетентных исследований, касающихся высокопродуктивного действия сверхнизких доз факторов химической и физической природы, а также на данных наших исследований, свидетельствующих об исключительно высокой терапевтической эффективности ТСН [1–11, 18–24], мы задались целью проследить за особенностями дозо- и время-зависимости этого физиологически активного соединения при изменениях динамики активности исследованных нами ферментных систем углеводного метаболизма.

Результаты последующих исследований, направленных на выявление особенностей нормализующего действия сверхнизких доз ТСН (5–20дней) на фоне ярко выраженного диабетического синдрома, свидетельствуют об отчетливо проявляющейся тенденции к упорядочению установленных расстройств в динамике активности изученных ферментов уже на фоне 5-дневного действия указанного активного начала. Удлинение продолжительности его экспозиции до 10 дней характеризуется однотипностью установленных закономерностей в отношении активностей ГФазы и ФПФазы. Вместе с тем сдвиги активности ГФазы в скелетной мышце, миокарде, почках и цельной крови демонстрируют слабовыраженные, но статистически достоверные отклонения от величины одноименных показателей в контроле. Дальнейшее пролонгирование времени экспозиции ТСН до 15 дней, характеризуется проявлением переломных сдвигов в динамике активности всех исследованных ферментных систем в виде отчетливой тенденции к упорядочению их статуса, а в ряде случаев и картиной полного восстановления до уровней их контрольных показателей. Наконец, как показала финальная серия проведенного исследования, продление периода применения ТСН до 20 дней привело к окончательному упорядочению активности ГФазы в почках и цельной крови, в то время как во всех остальных случаях уровень активности этого фермента продолжал оставаться статистически достоверно доминирующим над его контрольными нормами. Показатели активностей ФПФазы и ГКазы на данной стадии исследования оказались полностью восстановленными.

Таким образом, и в данной серии выполненных нами исследований стал очевидным факт нормализующего действия ТСН на расстроенные стороны углеводного метаболизма, катализируемого ГФазой, ФПФазой и ГКазой, свидетельствуя тем самым о биологически обусловленной взаимосвязи и взаимообусловленности молекулярных механизмов, ответственных вкупе за реализацию единого феномена общебиологического значения как в норме, так и в условиях отклонений от нее.

*Поступила 23.12.05*

## Սպիտակ առնետների մոտ ալոքսանովռ մոդելավորած շաքարախտի պայմաններում գլիկոգենի մետաբոլիզմի ֆերմենտների ֆունկցիոնալ ակտիվության առանձնահատկությունները սպիտակ առնետների կենսաբանական համակարգերում

Կ.Գ. Ղարագյոզյան. Օ.Կ. Բդոյան. Ա.Վ. Ղազարյան. Ս.Ս. Հովակիմյան

Գլիկոգենի մետաբոլիզմի ֆերմենտային համակարգերի կարգավորման մեխանիզմների ուսումնասիրությունը շաքարային դիաբետի և տարբեր աստիճանի ինսուլինային հիպոգլիկեմիայի ժամանակ արժանի են մեծ ուշադրության: Այս տեսանկյունից առավել ուշագրավ են գլիկոգենֆոսֆորիլազի, ֆոսֆոպրոտեին-ֆոսֆատազի և հեկսոկինազի ակտիվության փոփոխությունները կմաղքային մկաններում, սրտամկանի, լյարդի, երիկամների հյուսվածքներում, ինչպես նաև ամբողջական արյան և էրիթրոցիտների թաղանթներում: Ուսումնասիրվել է նաև վերոհիշյալ հյուսվածքներում նշված ֆերմենտների ֆունկցիոնալ

կարգավորման մեջ նատրիումի թիոսուլֆատի գերցածր քանակների ազդեցությունը և հստակ նշմարվել են ֆունկցիոնալ հատկությունների կարգավորման մոտեցումները սկսած արդեն 5-րդ օրվանից, որոնց ազդեցության ներքո հետագայում (15 օր) դիտվում են շրջադարձային փոփոխություններ ուսումնասիրված գրեթե բոլոր ֆերմենտային համակարգերում: Նատրիումի թիոսուլֆատի օգտագործման ժամկետի երկարացումը մինչև 20 օր ցույց տվեց դիտարկված ֆերմենտային համակարգերի ակտիվության գրեթե ամբողջական վերականգնում:

## Characteristics of the glycogene metabolism enzymes functional activity in the biological systems of white rats with diabetes modeled by alloxan

K.G. Karageuzyan, O.K. Bdoyan, A.V. Ghazaryan, S.S. Hovakimyan

The study of regulatory mechanisms of glycogene metabolism enzymes systems is worth of a great attention during diabetes and at different levels of insulin hypoglycemia. In these conditions the most important role belongs to the changes in glycogene phosphorilase, phosphoprotein phosphatase and hexokinase activities of skeletal muscles, myocardium, liver, renal tissues, as well as in the whole blood and erythrocyte membranes. Some researches have also been carried out regarding the effect of superlow quantities of sodium thiosulphate in the functional regulation of the mentioned enzymes in the systems studied. It has been noticed a functional recovery of the mentioned enzymes conditioned by sodium thiosulphate by the 5th day until the 15th day, when the activity of all enzymes studied demonstrate a tendency to the recovery. Using sodium thiosulphate up to 20 days showed an entire restoration of the studied enzyme system.

## Литература


1. *Едоян Л.В., Карян Ш.С., Едоян А.Р., Карагезян К.Г.* Информационные технологии и управление. Ереван, 2003, т.2, с.212–218.
2. *Едоян Л.В., Карян Ш.С., Амирханян О.М., Джанполадян Е.Г., Поладян А.А., Арутюнян В.М., Едоян А.Р., Карагезян К.Г.* International Journal on Immunoreabilitation, 2003, v.5, 1, p.87. Abstr. N 121.
3. *Едоян А.Р., Овакимян С.С., Амирханян Л.Т., Василян А.В., Овсепян Л.М., Карян Ш.С., Едоян Л.В., Карагезян К.Г.* International Journal on Immunoreabilitation, 2003, v.5, 1, p.87. Abstr. N 123.
4. *Едоян А.Р., Карян Ш.С., Едоян Л.А., Арутюнян В.М., Акопян Г.С., Карагезян К.Г.* Современные вопросы сахарного диабета. Материалы VII ежегодной научной сессии. Ереван, 2003, с.62–63.
5. *Едоян А.Р., Овакимян С.С., Амирханян Л.Т., Василян А.В., Овсепян Л.М., Карян Ш.С., Едоян Л.В., Карагезян К.Г.* I Всероссийская конференция по иммунотерапии. Сочи, 2003, т.5, 1. с.87.
6. *Едоян Л.В., Карян Ш.С., Амирханян О.М., Джанполадян Е.Г., Поладян А.А., Арутюнян В.М., Едоян А.Р., Карагезян К.Г.* I Всероссийская конференция по иммунотерапии. Сочи, 2003, т.5, 1, с.97.
7. *Едоян А.Р., Карагезян М.К., Бояджян А.С., Осипян Л.Л., Овсепян Л.М.* II Международная конференция по химии органических и элементоорганических пероксидов. Пероксиды. Тезисы докл. 2003, т. 37. с.183.
8. *Карагезян К.Г., Едоян А.Р., Едоян Л.В., Овсепян Л.М.* Докл. НАН РА, 2003, т.103, 3, с.251–256.
9. *Карагезян К.Г., Едоян А.Р., Карян Ш.С., Едоян Л.В.* Докл. НАН РА. 2003, т.103, 4, с.336–341.
10. *Карагезян К.Г., Едоян А.Р., Овсепян Л.М., Едоян Л.В., Аганянц М.А., Карян Ш.С., Мартиросян Э.А.* Международная Академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности. Вестник, СПб., 2003, т.8, 4, с.194–196.
11. *Карян Ш.С., Едоян Л.В., Едоян А.Р., Овсепян Л.М., Карагезян К.Г.* Информационные технологии и управление. Ереван, 2003, т.2, с. 112–118.
12. *Матинян Г.В.* Изв. АН Арм ССР, 1959, т.12, 6, с. 33–42.
13. *Матинян Г.В.* Биол. журн. Армении, 1968, т.21, 9, с. 22–29.
14. *Матинян Г.В.* Биол. журн. Армении, 1968. т. 21, 10, с, 16–23.
15. *Матинян Г.В.* Биол. журн. Армении, 1969, т.22, 9, с.21–27.
16. *Матинян Г.В.* Изменение ферментных систем белкового обмена и функции некоторых органов при хлоропреновом отравлении и антихлоропреновое действие тиосульфата натрия. Дисс.... докт.биол. наук. Ереван, 1970, 205с.
17. *Парсаданян Г.К., Тер-Тадевосян Л.П., Мартикян А.Р., Вартанян Г.С., Карагезян К.Г.* Биол. журн. Армении, 1983, т. 36, 6, с.519–521.

18. *Karageuzyan K.G., Aganyants M.A., Martirosyan M.A., Hovsepyan L.M., Poladyan A.A., Edoyan A.R., Hovakimyan S.S.* Journal of Neurochemistry, 2003, 85. suppl. 1, abstr. N CP-01-02, p.68.
19. *Edoyan A.R., Karageuzyan K.G. Hovsepyan L.M.* Journal of Neurochemistry, 2003, v.85, suppl.1, abstr. N CP01-10, p.70
20. *Karageuzyan K.G., Elbakyan G.V., Hovakimyan S.S., Edoyan A.R., Harutyunyan V.M., Hakobyan G.S., Hovsepyan L.M.* International Congress on "Molecular Mechanisms of Neurodegeneration", Abstracts book, Milan, Italy, 2003, abstr. N P23.
21. *Edoyan A.R., Edoyan L.V., Karyan Sh.S., Hovsepyan L.M., Karageuzyan K.G.* International Congress on "Molecular Mechanisms of Neurodegeneration", Abstracts book, Milan, Italy, 2003, abstr. N P24.
22. *Aganyantz M.A., Edoyan L.V., Karyan Sh.S., Edoyan A.R., Hovsepyan L.M., Karageuzyan K.G.* IST International Society for Neurochemistry and the APSN Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Hong Kong, 2003, abstr. N 10285.
23. *Khachatryan A.R., Aganyantz M.A., Martirosyan H.A., Poladyan A.A., Edoyan A.R., Hovakimyan S.S., Karageuzyan K.G.* First International Medical Congress of Armenia, 2003, p. 28.
24. *Karageuzyan K.G., Edoyan A.R., Hovsepyan L.M., Aganyantz M.A., Edoyan L.V., Martirosyan H.A., Karyan Sh.S.* First International Medical Congress of Armenia, 2003, p. 37.

УДК 577. 112+591.11+539.383

# Действие природного гипоталамического цитокина на регуляцию уровня металлопротеинов в крови крыс при экспериментальном синдроме длительного раздавливания

А.А. Галоян, М.А. Симонян, Н.Г. Мосторян, Дж.Л. Барсегян, Г.А. Геворкян
Институт биохимии им. Г. Х. Бунятяна НАН РА
375014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1

*Ключевые слова:* синдром длительного раздавливания, металлопротеины, активные формы кислорода, цитохром $b_{558}$

Экспериментальный синдром длительного раздавливания (СДР) сопровождается активацией метаболических процессов, протекающих под воздействием ИЛ1-β и матричной РНК- ИЛ10, активность которых начинает снижаться через две недели после компрессии, что и является одной из причин патогенеза повреждения периферической нервной системы и играет значительную роль в развитии Валериановой дегенерации [13]. Спустя 4 дня после снятия компрессии развивается NO-зависимая критическая телеангиэктазия, в результате чего активируется индуцибельная NO-синтаза, сопровождающаяся интенсивно развивающимся гиповолемическим шоком [12]. Имеющиеся клинические данные показывают, что смертельный исход больных, находившихся под раздавливаним в результате землетрясений или техногенных аварий, начинается в период декомпрессии, когда почки и поврежденная некрозированная мышечная ткань начинают продуцировать токсины пептидной природы в кровяное русло. Эти токсины, присоединив к своему N-концу аргинин в виде так называемых аргинино-белков начинают поступать в мозг по периферической нервной системе, проходя через гематоэнцефалический барьер, вызывая серьезные морфологические и биохимические повреждения [7]. В экспериментах на линейных мышах, генетически нокаутированных с нейрональной NO-синтазной активностью, была зарегистрирована глубокая церебральная ишемия [11]. При СДР у крыс наблюдается активирование NO-синтазной активности мозга с подавлением белоксинтезирующей активности субклеточных систем, нарушением спектра мембранных белков эндоплазматического ретикулума, митохондрий и цитозоля на фоне активных процессов белковой деградации [8]. Оксидативный стресс и повышение уровня металлопротеинов вызывают активацию глутатион-S-трансферазы и аденозиндифосфатазы в сыворотке крови, что может отрицательно воздействовать на развитие патогенеза при СДР [9].

Выявление методов и подходов для восстановления нарушенных звеньев метаболизма при СДР является актуальной задачей современной практической и экспериментальной медицинской науки. Исследования СДР на экспериментальной модели, начатые нами в конце 70-х годов прошлого столетия, выявили новые данные по уровню повреждения ткани мозга вплоть до картины, характерной для нейродегенерации мозга [10]. В этом аспекте особая роль придается действию гипоталамического цитокина – пролином богатого полипептида (ПБП), открытого акад. А. Галояном, восстанавливающего поврежденные звенья метаболизма и, в особенности, морфологическую картину ткани мозга вплоть до интактного уровня [8]. С другой стороны, при СДР и различных ревматических заболеваниях развивается оксидативный стресс с вовлечением металлопротеинов, обусловленный повышением в сыворотке крови глутатион-S-трансферазы, аденозиндифосфатазы, перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клетках печени и сердца, увеличением агрегации эритроцитов [6,9,10]. При этом противовоспалительный, антигипоксический и регулирующий эффект оказывают лецитиновые липосомы, полиэтокс (полиэтилен оксид) и др.

Патогенез СДР заключает в себе элементы болевого стресса, шока и др. проявлений [1], при которых наблюдается нарушение физиологического равновесия между продуцированными и утилизированными активными формами кислорода (АФК) металлопротеинами крови. Это создает определенный фон оксидативного стресса. Однако молекулярно-биохимические механизмы оксидативного повреждения элементов крови при СДР остаются еще нерешенными.

Целью настоящей работы является определение количественных и качественных сдвигов анти- и прооксидантой активности металлопротеинов крови при 2-часовой компрессии с последующей 4-часовой декомпрессией и воздействия природного гипоталамического цитокина ПБП.

## Материал и методы

СДР у белых половозрелых крыс (220–250г) вызывали путем раздавливания бедренной мышцы на специальной установке, с силой раздавливания 100 кг/кг массы животного и продолжительностью 2 ч с последующей 4-часовой декомпрессией. Кровь забирали после декапитирования животных, стабилизировали 2% оксалатом натрия. Экспериментальные животные были разделены на четыре группы: I – интактная, II – контрольная (2-часовая компрессия) и две опытные: III – без лечения и IV – 4-часовая декомпрессия после введения ПБП. В каждой группе было 8 животных. ПБП вводили внутримышечно за 2 часа перед декомпрессией в количестве 10 μг на 100 г массы животного. Металлопротеины антиоксидантной активности – МАА (Cu,Zn-СОД, каталаза, церулоплазмин и трансферрин, полученные из сыворотки крови и растворимой фракции эритроцитов) и металлопротеины прооксидантной активности – МПА (цит. $b_{558}$, цит. $b_{558}$ I и II из сыворотки крови, нейтральные цит. $b_{558}$ III и IV и цит. $b_{558}$ из эритроцитарных мембран (ЭМ), супероксидпродуцирующий липопротеин сыворотки – супрол, а также цит. $b_5$, полученный из растворимой фракции эритроцитов в высокоочищенном виде [3], цит. $b_{558}$ из ЭМ, без использования детергента для солюбилизации цирохромов [4]). Белковые фракции сыворотки, растворимой части эритроцитов и ЭМ подвергали ионообменной хроматографии на целлюлозах DE-52, KM-52 ("Whatman", Англия) и сефадексе DEAE A-50 ("Pharmacia", Швеция).

Количество металлопротеинов определяли путем измерения плотности характерного металлопротеинового оптического поглощения, которое имеется для цит. $b_5$ при 525 нм, изоформ цит. $b_{558}$ – 530 нм, церулоплазмина (ЦП) – 610 нм, трансферрина (ТФ) – 470 нм и супрола – 430 нм.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности.

## Результаты и обсуждение

В результате раздавливания в течение 2 часов с дальнейшей 4-часовой декомпрессией у крыс наблюдается заметное изменение эндогенных уровней металлопротеинов – регуляторов метаболизма АФК (табл. 1).

При этом существенно повышается уровень сывороточных цитохромов $b_{558}$, которые защищают биосистемы крови от повреждающих эффектов $H_2O_2$ [5]. Одновременное повышение уровня супрола сопровождается увеличением уровня ЦП белка острой фазы [2]. Однако уровень ТФ снижен наполовину, что свидетельствует о заметном нарушении метаболизма железа в сыворотке крови. Уровень цит. $b_5$ (основной электрон-переносчик в системе метHb редуктазы) не изменяется. В приведенном режиме раздавливания

*Таблица 1*

*Относительные изменения (%) уровней активности МПА и МАА при раздавливании крыс по сравнению со 100% контрольными показателями*

| Металлопротеины | 2 ч раздавливания, % | Через 4ч после 2 ч раздавливания, % | Через 4ч после 2 ч раздавливания + ПБП, % |
|---|---|---|---|
| Цитохром $b_5$ | нет изменения | -33,3 ± 2,6 | -6,7 ± 0,4 |
| ∑Цитохром $b_{558}$ I, II | +100,0 ± 6,1 | +30,0 ± 2,4 | -15,0 ± 2,3 |
| ∑Цитохром b | -31,5 ± 2,7 | нет изменения | -30,0 ± 1,9 |
| Цитохром $b_{558}$ III | -17,7 ± 1,4 | -14,2 ± 1,3 | -3,6 ± 0,1 |
| Цитохром $b_{558}$ IV | -60,6 ± 4,1 | +49,1 ± 3,9 | +4,4 ± 0,2 |
| Нейтральный цитохром $b_{558}$ | -18,3 ± 2,2 | -31,1, ± 2,0 | +7,1 ± 0,2 |
| Супрол | +91,1 ± 5,8 | +27,4 ± 3,2 | +31,9 ± 2,1 |
| $O^{-2}$- продуцирующая активность супрола | -25,3 ± 5,1 | -38,6 ± 2,7 | -51 0 ± 5,1 |
| $O^{-2}$- продуцирующий цитохром $b_{558}$ III | -19,3 ± 2,4 | -14,4 ± 1,7 | -8,3 ± 1,1 |
| Церулоплазмин | -18,3 ± 1,3 | -9,2 ± 0,2 | -4,5 ± 0,3 |
| Трансферрин | -50,3 ± 3,4 | -30,0 ± 1,1 | +15,3 ± 1,9 |
| Cu,Zn-СОД | -8,9 ± 1,1 | -5,6 ± 0,2 | -20,0 ± 1,9 |
| Каталаза | +52,8 ± 3,6 | -88,1 ± 5,4 | -88,6 ± 4,9 |

*Примечание.* + возрастание, - убывание; $p<0,05$; $n=8$,

наблюдается снижение уровня цит. $b_{558}$ ЭМ с небольшим увеличением его $O^{-2}$ - продуцирующей активности в гомогенной фазе, что свидетельствует об определенном нарушении состава и соответственно функции ЭМ. Такое снижение уровня цит.$b_{558}$, возможно, связано с увеличением самоагрегации этих гемопротеинов в гетерогенной фазе в ЭМ, что в свою очередь может вызывать снижение естественной текучести ЭМ и в целом увеличение агрегированности эритроцитов и вязкости крови. Приведенные факторы могут отрицательно влиять и на гемодинамику крови. Уровень МАА – Cu,Zn-СОД и каталазы изменяется различным образом: небольшое снижение активности Cu,Zn-СОД в эритроцитах компенсируется увеличением каталазной активности (табл. 1).

*Таблица 2*

*Относительные изменения антиоксидантного* и прооксидантного** статуса в сыворотке крови и эритроцитах (%) после 2-часовой компрессии и 4-часовой декомпрессии по сравнению с интактными животными*

| Компоненты крови | Антиоксидантный статус | Прооксидантный статус |
|---|---|---|
| Сыворотка | +50,0 ± 3,4 | +311,8 ± 14,3 |
| Эритроциты | +49,9 ± 4,7 | -31,5 ± 2,8 |

*расчетный суммарный уровень МАА(антиоксидантный статус), **расчетный суммарный уровеньМПА (прооксидантный статус), $p < 0,05$; $n = 8$

В целом молекулярно-биохимические механизмы оксидативного повреждения компонентов крови в контрольной группе обусловлены резким изменением прооксидантного статуса (расчетный суммарный уровень МАА) в сыворотке крови и эритроцитах, хотя антиоксидантные статусы в них практически совпадают (табл. 2). В экспериментальной группе в результате 2 ч компрессии и 4 ч декомпрессии динамика изменений уровней МАА и МПА существенно отличается от таковых в контрольной. Через 2 ч компрессии и 4 ч декомпрессии на фоне снижения уровня цит. $b_5$, изоформ цит. $b_{558}$, цит. $b_{558}$ IV, нейтрального цит. $b_{558}$ наблюдается повышение уровня сывороточных цит $b_{558}$ и цит. $b_{558}$ III, ЭМ со снижением $O^{-2}$ продуцирующей активности. Наблюдается снижение уровня ТФ и резкое снижение уровня каталазы, хотя уровни ЦП и Cu,Zn-СОД практически не изменяются. Происходит повышение уровня супрола на фоне снижения его $O^{-2}$-продуцирующей активности. Это может быть связано со снижением липидной пероксидации фосфолипидных остатков супрола, приводя к некоторой стабилизации этого липопротеина. В группах животных с 2-часовой компрессией и 4-часовой декомпрессией и после введения ПБП наблюдается некоторое регулирование уровней отдельных МАА и МПА (в частности цит. $b_5$, цит. $b_{558}$I, цит. $b_{558}$II, цит. $b_{558}$ III и ТФ), однако уровень и активность остальных металлопротеинов еще отстают от нормы. Можно констатировать, что в приведенном режиме ПБП проявляет регуляторное воздействие, но не полностью восстанавливает нарушенный баланс между МАА и МПА.

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что в механизмы индукции стресса, вызванного СДР, вовлечены цитокиназы и прооксидантный статус сыворотки крови.

*Поступила 15.07.05*

## Հիպոթալամուսային ցիտոկինի ներգործությունը առնետների արյան մետաղապրոտեինների մակարդակի կարգավորման վրա փորձարարական երկարատև ճմլման համախտանիշի ժամանակ

Ա.Ա. Գալոյան, Մ.Ա. Սիմոնյան, Ն.Գ. Մոսոյան, Ջ.Լ. Բարսեղյան, Գ.Ա.Գևորգյան

Հետազոտվել են երկժամյա ճմլման և նրան հաջորդող չորսժամյա հետճմլման ժամանակ առնետների արյան հակա- և պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների քանակական և որակական տեղաշարժերը: Հետճմլման 4-րդ ժամում ներարկվել է պրոլինով հարուստ պոլիպեպտիդ (ՊՀՊ):

Երկժամյա ճմլման և հաջորդող չորսժամյա հետճմլման ընթացքում առնետների մոտ դիտվում են թթվածնի ակտիվ ձևերի նյութափոխանակության կարգավորիչների՝ մետաղապրոտեինների քանակական նկատելի փոփոխություններ, որն էլ բերում է օքսիդատիվ սթրեսի առաջացմանը: Ընդ որում, էապես բարձրանում է $H_2O_2$-ի վնասակար ազդեցությունից արյան կենսահամակարգերը պաշտպանող շիճուկային $b_{558}$ ցիտոքրոմների մակարդակը: Դրա հետ միաժամանակ բարձրանում են նաև սուպրոլի և

ցերուլոպլազմինի մակարդակները, մինչդեռ ցիտոքրոմ $b_5$-ի քանակը չի փոխվում:

Նշված ճգմման ռեժիմում հոմոգեն ֆազում և էրիթրոցիտային թաղանթներում (ԷԹ) նկատվում է ցիտոքրոմ $b_{558}$-ի մակարդակի ցածրացում՝ $O_2^-$ գոյացնող ակտիվության ոչ շատ մեծացումով, կապված հետերոգեն ֆազում հեմոպրոտեինների ինքնաագրեգացիայի ավելացման հետ, որը վկայում է ԷԹ-ի ֆունկցիայի խախտման մասին: Սա էլ իր հերթին առաջացնում է ԷԹ-ի քնական հոսունության ցածրացում, էրիթրոցիտների ագրեգացում:

Բերված գործոնները բացասաբար են ազդում արյան հեմոդինամիկայի վրա:

## Effect of natural hypothalamic cytokine on regulation of metalloproteins level in rat blood at experimental prolonged crush syndrome

A.A. Galoyan, M.A.Simonyan, N.G. Mostoryan, J.L. Barsegyan, G.A. Kevorkian

The qualitative and quantitative shifts of anti- and prooxidative metalloproteins in rat blood have been studied at two hours compression and following it four hours post-compression, as well as after PRP (proline-rich polypeptide) administration.

At two hours compression and following it four hours post-compression period there are observed essential changes in internal level of metalloproteins the regulators of metabolism reactive oxygen species (ROS), which induce oxidative stress. Hence, a significant increase takes place at the level of serum cyt.$b_{558}$,which protects the blood biological systems from harmful impact of $H_2O_2$. Simultaneously, the levels of suprol and ceruloplasmin increase. Cyt.$b_5$ level remains unchanged.

Under the indicated compression and post-compression conditions in the homogenous phase there is observed in the erythrocyte membranes (EM) a decrease of cytochrome $b_{558}$ level with a slight increase in its $O^-_2$ producing activity, which indicates to the EM function disturbance and relates with increase of self-aggregation of hemoproteins at heterogeneous phase. In its turn it induces decrease of EM natural flow, aggregation of erythrocytes.

The obtained data make a negative effect on the blood hemodynamics.

## Литература

1. *Манукян А.А., Симонян М. А., Симонян Р.М., Симонян Г. М.* Эксп. клин. фармакол., 2004, т. 1, с. 28-31.
2. *Мжелская Т. И.* Бюлл. эксп. биол. мед., 2000, т. 130 (8), с. 124-132.
3. *Симонян М. А.,Симонян Г. М.* Лиц. изобрет. N311 Армпатента. Ереван, 1997.
4. *Симонян М. А., Симонян Г. М., Симонян Р. М.* Лиц. изобрет. N908 Армпатента, Ереван, 2001.
5. *Симонян М. А., Симонян Г. М., Симонян Р. М.* В кн.: Актуальные вопросы военной медицины", 1999, Ереван, с. 48-51.
6. *Elskii V. N., Stefanov A.V.,Mareeva T.E.* Ukr.Biokhim. Zh., 1993, 65(5), p. 109-112.
7. *Galoyan A.A., Gevorkian G.A., Voskanyan L.H., Alexanyan S.S., Muradyan M. Sh.* Neurochem. Res., 1988, 13, p. 493-498.
8. *Gevorkian G.A., Kanayan A.S., Hayrapetyan H.L., Guevorkian A.G., Marukhyan G.L., Avagesyan S.A., Manukyan L.O., Voskanian L.H., Galoyan A.A.* Neurokimia (Neurochemistry, Joint Journal of Russian Acad. of Sci. and Armenian Natl. Acad. of Sci., in Russian). 2002, 19, p. 297-303.
9. *Kumagai S.* Rinsho Byori., 1998, 46(6), p. 574-580.
10. *Plotnikov M.B., Chernyshova G.A., Smoliakova V.T., Aliev J.T., Sutormina T.G.* Eksp. Klin. Farmakol., 2004. 67(3), p. 21-25.
11. *Rubinstein I., Abassi Z., Coleman R., Milman F., Winaver J., Better O.S.* J. Clin. Invest., 1998, 101, p. 1325-1333.
12. *Westphalen R.A., Dood P.R.* J. Neurochem., 1998, 71, suppl. 49., p. 231.
13. *Yoles E., Hauben E., Palgi O. et al.* J. Neurosci. 2001, 21, 1a, p. 142.

УДК 611-018.2+61

# Морфология рыхлой соединительной ткани при экспериментальном краш-синдроме

А.В. Азнаурян, Дж.А. Саркисян, А.С. Азнаурян, А.З. Азнаурян

*Кафедры гистологии и патологической анатомии ЕрГМУ им. М. Гераци*

*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова*: синдром длительного раздавливания, строма, клетка, волокна, микро циркуляторное русло

Синдром длительного раздавливания (СДР), синдром длительного сдавления, краш-синдром (КС) – это далеко не полный перечень терминов, применяемых для названия тяжелой патологии, возникающей при различных катаклизмах и несчастных случаях – землетрясениях, войнах, террористических актах. Вероятность стихийных бедствий и катастроф по-прежнему сохраняется на высоком уровне, и поэтому проблема изучения КС не только не потеряла своей актуальности, но в последние годы выдвигается в число приоритетных в связи с высокой сейсмической активностью на Земле и повышением роли антропогенных факторов. Разрушительное Спитакское землетрясение 1988 года, повлекшее за собой многочисленные человеческие жертвы, сделало эту проблему особенно актуальной для Республики Армения, в связи с чем изучение механизмов, клеточных ультраструктурных основ поражения внутренних органов при КС является сегодня одной из наиболее важных задач теоретической и практической медицины Армении.

СДР – сложный симптомокомплекс, развивающийся после возобновления кровотока в поврежденных тканях, характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов и систем организма, механической травмой, интоксикацией, острой почечной, печеночной и сердечной недостаточностью [5].

За последние годы выполнен ряд важнейших экспериментальных исследований на моделях, имитирующих СДР. Исследованы и описаны гистологические и ультраструктурные изменения в сердце, почках, печени, легких, а также в поврежденных скелетных мышцах при экспериментальном СДР [2]. Несмотря на достигнутые успехи в изучении структурных и ультраструктурных изменений жизненно важных органов в ранние сроки СДР, в литературе отсутствуют данные, посвященные изучению изменения рыхлой соединительной ткани в различных органах при экспериментальном СДР. При этом важное значение имеет структурно-функциональное состояние тех клеточных структур соединительной ткани, которые являются источником синтеза многих биологическ активных веществ, использующихся при образовани основного вещества и волокнистых структур рыхло соединительной ткани. Вместе с тем деполимеризаци отмеченных структур, которая наблюдается при раз личных патологических состояниях (инфекция стресс, гипоксия и др.), способствует развитию орга нопатологии и иммунопатологии.

Исходя из вышеизложенного целью настоящег исследования является комплексное гистологиче ское, гистохимическое, электронно-микроскопическо исследование рыхлой соединительной ткани в дина мике до одного месяца после декомпрессии при экспе риментальном СДР.

## Материал и методы

Объектом исследования послужили белые беспо родные крысы-самцы массой 130–150 г. Животны были подвергнуты экспериментальному СДР, кото рый воспроизводили на специальной установке в вид локальной компрессии силой одной тазовой конечно сти [1]. Длительность экспозиции составляла 1 час Для всех серий опытов материал брался после одно моментной декапитации животных. Для морфологиче ского исследования были приготовлены пленчаты препараты из подкожной рыхлой соединительной тка ни по методу Ясвоина. Были взяты также кусочки ор ганов: печени, легкого, сердца, почек, селезенки лимфатических узлов. Образцы ткани, а также пленча тые препараты брали на 1, 7, 30-е дни после деком прессии.

Препараты окрашивались гистологическими, гис тохимическими методами.

Часть материала была подвергнута электронно микроскопическому и биофизическому исследованию в те же сроки после одночасовой экспозиции на уста новке.

Были произведены измерения вязкоупруги

свойств волокнистых структур рыхлой соединительной ткани при экспериментальном СДР. Для характеристики вязкоупругих свойств волокнистых структур использовались величины – модуль Юнга (модуль одноосного сжатия) и логарифмический декремент затухания, характеризующий внутреннее трение молекул.

## Результаты и обсуждение

*Фибробласты.* В результате исследований у интактных крыс в подкожной рыхлой соединительной ткани на светооптическом уровне при окраске пленчатых препаратов гематоксилин-эозином выявляется большое количество клеточных элементов, среди которых преобладают фибробласты. Выявляются фибробласты с множеством отростков со светлым ядром, овальной формы. Контуры ядра ровные. Выявляются также малоотростчатые юные фибробласты, веретеновидной или звездчатой формы, ядра которых светлые, овальной формы, занимают большую часть клеток, содержат несколько ядрышек. Цитоплазма юных фибробластов резко базофильная. Наблюдаются фиброциты с крыловидными отростками, ядра занимают большую часть объема цитоплазмы. Объем цитоплазмы значительно меньше, чем в зрелых фибробластах. Среди разных форм фибробластов в поле зрения значительную часть клеток составляют зрелые, активно функционирующие фибробласты.

На 1-е сутки после индуцированного КС у подопытных животных в подкожной рыхлой соединительной ткани отмечаются изменения конфигурации фибробластов, при этом контуры клеток более извилисты, четко выражаются набухшие отростки клеток, вследствие чего фибробласты хорошо выявлялись. Цитоплазма клеток наиболее базофильна, выглядит пенистой, от нее отделяются мелкие фрагменты (клазмоцитоз). Ядро клеток несколько увеличено, контуры ядра неровные. Выявляются также юные фибробласты с двумя или тремя отростками. Ядра юных фибробластов светлые, овальной формы.

На 7-е сутки после декомпрессии в подкожной рыхлой соединительной ткани подопытных животных выявляется резкий полиморфизм фибробластов. Выявляются крупные и мелкие клетки, а также гипертрофированные фибробласты (рис.1). Контуры клеток и их ядра неровные, цитоплазма клеток менее базофильна. Преобладают молодые формы фибробластов [4].

На 30-е сутки после экспериментального КС у подопытных животных в пленчатых препаратах подкожной рыхлой соединительной ткани выявляются фибробласты, морфологически сходные с фибробластами подкожной рыхлой соединительной ткани интактных животных. Отмечается также наличие гипертрофированных фибробластов.

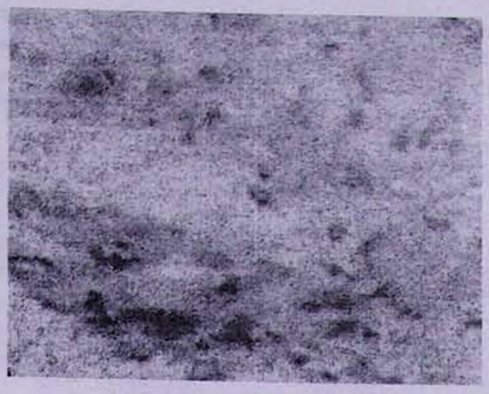


Рис. 1. Гипертрофированные фибробласты в подкожной рыхлой соединительной ткани (7-е сутки после декомпрессии); окраска гематоксилин-эозином, х 400

*Тучные клетки.* В подкожной рыхлой соединительной ткани интактных животных выявляются тучные клетки крупных размеров с короткими чуть широкими отростками. Лаброциты равномерно расположены между другими клеточными элементами, насыщены гранулами, равных размеров, которые β-метахроматичны при окраске толлуидиновым синим, пиронинофильны при окраске по Браше . Тучные клетки постоянно встречаются вблизи кровеносных сосудов. Выявляются также тучные клетки, расположенные цепочками (5–10 клеток) с наименьшим расстоянием между ними [3].

На 1-е сутки после декомпрессии у подопытных крыс в пленчатых препаратах из подкожной рыхлой соединительной ткани выявляется активная дегрануляция тучных клеток. Часто встречаются глыбчатые формы тучных клеток. Выявляется дегрануляция с выбросом одиночных гранул, затем в поле зрения встречались также активно дегранулированные клетки до полного ее распада (рис.2). Сохранившиеся лаброциты выглядят рыхлыми, интенсивность окраски снижена. Выявляются массивные участки сплошь усеянные метахроматическими гранулами. Морфометрические исследования свидетельствуют, что уже на данном сроке эксперимента выявляется уменьшение количества тучных клеток по сравнению с количеством тучных клеток у интактных животных, а также снижается диаметр клеток.

На 7-е сутки после экспериментального КС вновь наблюдается активная дегрануляция. Встречаются также "беззернистые" клетки с мелкой зернистостью, интенсивность окраски снижена. Подавление количества лаброцитов выявляется и на 7-е сутки после декомпрессии. Выявляются молодые тучные клетки более малых размеров с четкими контурами и с множеством ортохроматических гранул в цитоплазме. Такие клетки расположены периваскулярно.

Количество тучных клеток в подкожной рыхлой соединительной ткани на 30-е сутки эксперимента приближается к количеству тучных клеток в подкожной рыхлой соединительной ткани интактных крыс. Выявляются дегранулированные лаброциты, ядра которых не различимы.

Рис.2. Подкожная рыхлая соединительная ткань. Активная дегрануляция тучных клеток на 1-е сутки после декомпрессии; окраска толлуидиновым синим, х 400

*Макрофаги.* При введении туши в пленчатых препаратах подопытных животных выявляются макрофаги крупных размеров с множеством отростков, с одним ядром. Гистиоциты расположены небольшими группами или поодиночке. Ядра макрофагов небольшого размера, округлые, реже бобовидные. Цитоплазма клеток базофильная [7].

*Плазматические клетки.* Морфометрические исследования показали, что на 1-е сутки после декомпрессии в пленчатых препаратах подопытных животных определяется угнетение синтеза РНК в клетках плазмоцитарного ряда по сравнению с контрольной группой животных, что определялось при цитофотометрировании.

На 7-е сутки после декомпрессии основную массу антителообразующих клеток составляют плазматические клетки. Зрелые плазмоциты характеризуются низкой интенсивностью окраски ядер, цитоплазма менее базофильна. Большинство плазмоцитов гипертрофированные [9]. В пленчатых препаратах подкожной рыхлой соединительной ткани отмечается угнетение синтеза РНК в клетках плазмоцитарного ряда по сравнению с контрольной группой животных.

Исследование межклеточного вещества рыхлой соединительной ткани на светооптическом уровне показало, что при окраске контрольных препаратов гематоксилин- пикрофуксином по Ван-Гизону выявляются коллагеновые волокна в виде волнообразно изогнутых, лентовидных тяжей, расположенных мощными пучка (рис.3) [10].

На 1-е сутки после декомпрессии в пленчатых препаратах подопытных животных выявляется набухание, гомогенизация, а также резорбция коллагеновых волокон. При этом выявляется переход структурированного белка в подвижную и легко резорбирующуюся жидкость, что выявляется при окраске препаратов

Рис. 3. Волнообразно изогнутые лентовидные тяжи коллагеновых волокон в подкожной рыхлой соединительной ткани у контрольных животных; окраска по Ван-Гизону, х 400

по Ван- Гизону. Указанные изменения персистируют на 7-е сутки после экспериментального КС, а на 30-е сутки наблюдается частичное восстановление данных структур.

В подкожной рыхлой соединительной ткани интактных животных хорошо выражены эластические волокна при окраске пленчатых препаратов орсеином. Густо расположенные и идущие в различных направлениях, они представлены большей частью тонкими волокнами, анастамозирующими друг с другом и образующими широкопетлистую сеть.

Через сутки после декомпрессии при окраске по Массону выявляется выпрямление эластических волокон и распад их на фрагменты (рис.4). Выявляются эластические волокна в виде коротких обрывов и фрагментов. Определялись также эластические волокна в виде спиралевидных нитей, зерен, глыбок, волоконец. На 7-е сутки выявляется зернистая фрагментация эластических волокон. По ходу эластических волокон определяются спирали, завитки, клубочки.

На 30-е сутки наблюдается частичное восстановление данных структур.

При биофизическом исследовании волокнистых образований было установлено, что на 7-е сутки после декомпрессии у подопытных животных в пленчатых препаратах выявляется повышение модуля одноосного сжатия волокнистых образований и снижение логарифмического декремента затухания, что свидетельствует о механическом нарушении волокнистых образований. Через месяц после декомпрессии определялось

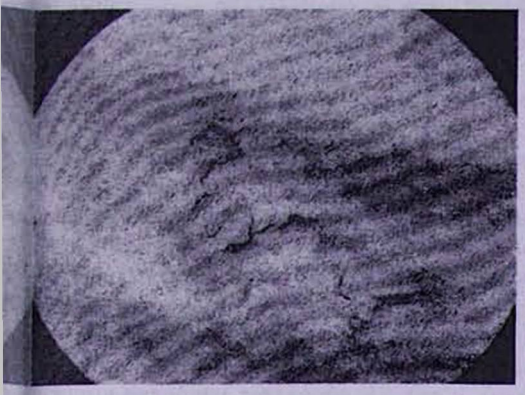


Рис.4. Распад эластических волокон на фрагменты в подкожной рыхлой соединительной ткани на 1-е сутки после декомпрессии; окраска по Массону, х 630

Рис. 5. Нарушение непрерывности капиллярной сети подкожной рыхлой соединительной ткани на 1-е сутки после декомпрессии; окраска по методу Чилингаряна, х 400

эластичное восстановление модуля Юнга и логарифмического декремента затухания.

Полученные данные свидетельствуют об изменениях структурной организации волокнистых образований рыхлой соединительной ткани при экспериментальном СДР.

В проведенных нами исследованиях микроциркуляторного русла рыхлой соединительной ткани при экспериментальном СДР в пленчатых препаратах подкожной рыхлой соединительной ткани подопытных животных уже через сутки после декомпрессии выявлялись структурно-функциональные изменения, которые выражались в виде нарушения непрерывности капиллярной сети, а также в интенсивности окрашивания, и некоторые морфометрические изменения (рис.5).

На 1-е сутки после декомпрессии увеличение диаметра составляло 50%. В отличие от этого плотность капилляров увеличивалась незначительно (на 11%). За счет увеличения среднего диаметра капилляров отмечалось увеличение объемной поверхности капилляров и их емкости соответственно на 65,8 и 160%.

На 7-е сутки после декомпрессии подкожной рыхлой соединительной ткани подопытных животных выявляются единичные мелкие капилляры, которые не имеют анастомозов с окружающей капиллярной сетью. Стенки капилляров окрашиваются более интенсивно. Наблюдалось также увеличение как объемной поверхности капилляров (на 10,9%), так и емкости капиллярного русла (на 34%). Увеличивается диаметр и общая длина капиллярного русла.

На 30-е сутки после экспериментального КС в подкожной рыхлой соединительной ткани подопытных крыс выявлялась почти непрерывная капиллярная сеть, контуры всех капилляров ровные. Морфометрические данные приближаются к результатам, полученным от интактных животных [8].

Исследования стромы внутренних органов показали, что через сутки после индуцированного КС у подопытных крыс в строме сердца выражено набухание коллагеновых волокон со сглаживанием фибриллярности и гомогенизацией отдельных пучков. В миокарде выявляется расплавление соединительной ткани и превращение ее в аморфное, пестро окрашенное, выделяющееся на фоне мышечных волокон вещество. Выявляется фрагментация ретикулярных волокон.

На 7-е сутки после экспериментального СДР у подопытных животных в строме сердца замечается утолщение коллагеновых волокон в эндо- и эпикарде. Отмечается набухание коллагеновых волокон с ослаблением тинкториальных свойств. Отмечалась гомогенизация коллагеновых волокон с потерей способности воспринимать фуксин. При импрегнации препаратов по методу Гомори выявляется очаговая фрагментация и распад нежных ретикулиновых волокон.

Аналогичные картины в динамике после раздавливания наблюдаются в строме легких, что проявляется в виде выпрямления эластических волокон, распада последних, набухания и гомогенизацией коллагеновых волокон. На 1-е и 7-е сутки выявляются разорванные межальвеолярные перегородки [2], снижение численности макрофагов в легких. В строме почки определяются указанные изменения, однако в капсуле они распознаются с меньшей отчетливостью [6].

В стенках желчных протоков наблюдаются набухание, гомогенизация, распад коллагеновых волокон. Эластические волокна в стенках сосудов при окраске орсеином не выявлялись. В печени отмечается незначительное увеличение количества макрофагов на 1-е и 7-е сутки у подопытных животных, на 30-е сутки наблюдается снижение численности макрофагов.

В селезенке через сутки, а также через 7 дней и

месяц наблюдается резкое уменьшение количества активных макрофагов по сравнению с макрофагами контрольной группы.

Гистохимические исследования показали, что отмечается подавление активности кислой фосфатазы в селезенке и печени по сравнению с контрольной группой [11]. Слабая активность проявляется бледной окраской цитоплазмы макрофагов и их гранул, ориентированных по внутреннему периметру клеточных мембран, а также в полученных морфометрических данных. Отмечается подавление активности катионных белков в лейкоцитах периферической крови на 1-е сутки после декомпрессии.

На 30-е сутки после декомпрессии у подопытных крыс в строме внутренних органов выявляется разрастание соединительной ткани и частичное восстановление.

Таким образом, изучение функциональной морфологии рыхлой соединительной ткани, ее гистологических и ультраструктурных изменений в динамике (1,7 и 30-е дни) при экспериментальном КС показало, что компоненты рыхлой соединительной ткани в организме подопытных животных активно реагируют на 1-часовую компрессию задней конечности. Реакция рыхлой соединительной ткани выявляется уже в 1-е сутки после декомпрессии и выражается в морфологической деструкции соединительной ткани, в химической декомпозиции составляющих компонентов и в изменениях структурной организации волокнистых образований. Значительным морфологическим изменениям подвергается также микроциркуляторное русло рыхлой соединительной ткани. Наиболее важным являются изменения стромы исследуемых органов при экспериментальном СДР. При этом соединительная ткань сердца и легких проявляет наиболее высокую чувствительность по сравнению с соединительной тканью печени и почек, что связано с особенностью строения соединительной ткани в различных органах. Значительным изменениям подвергаются органы иммунной системы, так как нарушаются сосудисто-тканевые взаимоотношения в указанных органах и соответственно угнетение их функций.

*Поступила 01.11.05*

## Փուխր շարակցական հյուսվածքի ձեւաբանությունը փորձարարական կրաշ-համախտանիշի ժամանակ

Ա.Վ. Ազնաուրյան, Ջու.Ա. Սարգսյան, Ա.Ս. Ազնաուրյան, Ա.Զ. Ազնաուրյան

Աշխատանքում ուսումնասիրվել են փուխր շարակցական հյուսվածքի հյուսվածաբանական, հիստոքիմիական, մորֆոմետրիկ փոփոխությունները փորձարարական կրաշ-համախտանիշի տարբեր ժամանակներում:

Փորձից հետո I և VII օրերին փորձարարական կենդանիների երիկամների, թոքերի, լյարդի հենքային հյուսվածքում հայտնաբերվել են փուխր շարակցական հյուսվածքի բջիջների և միջբջջային նյութի ձևաբանաֆունկցիոնալ փոփոխություններ, որոնք դրսևորվում են ֆիբրոբլաստների ձևաբանական, պլազմացիտար շարքի բջիջներում ՌՆԹ-ի սինթեզի ընկճման ձևով, ինչպես նաև կոլագենային, էլաստինային և ռետիկուլյար թելերի քայքայումով:

Որոշակի կառուցվածքաֆունկցիոնալ փոփոխություններ են հայտնաբերվել նաև ենթամաշկային փուխր շարակցական հյուսվածքի միկրոցիրկուլյատոր հունում: Փորձի 30-րդ օրը հայտնաբերվել բջիջների և միջբջջային նյութի ոչ լրիվ վերականգնում

## The morphology of loose connective tissue at experimental crush syndrome

A.V. Aznauryan, J.A. Sarkisyan, A.S. Aznauryan, A.Z. Aznauryan

The histological, histochemical, morphometric peculiarities of loose connective tissue were studied at different stages of experimental crush- syndrome.

On the 1st and 7th days after the experiment we revealed morphofunctional changes of loose connective tissue cells and extracellular substance in the subcutaneous loose connective tissue, stromal tissues of heart, kidneys, lungs and liver of the experimental animals. These changes were expressed by structural changes of fibroblasts, quantitative changes and degranulation of mast cells, histological and histochemical changes of macrophages, inhibition of the RNA synthesis in plasmoblast

and lymphoblasts, and destruction of collagen, elastic, reticular fibers.

Some structural-functional changes of the microcirculatory bed of subcutaneous loose connective tissue were revealed in conditions of crush-syndrome.Partial restoration of loose connective tissue components was revealed on the 30th day of the experiment.

## Литература


1. *Абгарян Г.А., Зильфян А.В., Оганесян О.В.* Установка для воспроизведения и изучения в эксперименте патогенеза и терапии синдрома длительного раздавливания. Рац. предложение, выданное ЕрГМУ, N158, 1990, с. 60.
2. *Азнаурян А.В., Саакян К.Т.* Морфофункциональная характеристика легких при синдроме длительного раздавливания. Рос. Морф. вед. 2001, 1-2, с.175–178.
3. *Афанасьева Ю.И., Юрина Н.А.* Гистология, цитология и эмбриология. М., 1999, с. 430.
4. *Горбунов Н.С., Чукун В.И., Илларионова А.В.* Соединительнотканый остов передней брюшной стенки. Красноярская мед. академия. 2003, с. 88.
5. *Дубицкий А.Е., Семенов И.А., Ченкий Л.П.* Синдром длительного раздавливания тканей. Медицина катастроф, 1993, с. 292–303.
6. *Петросян Н.Р.* Морфологическая характеристика реактивных изменений в почках, печени, селезенке в ранней стадии синдрома длительного раздавливания (Краш- синдром) в эксперименте. Дисс. канд. мед. наук. 1995, 25 с.
7. *Серов В.В., Шехтер А.Б.* Соединительная ткань. М., 1981, 313 с.
8. *Сисакян С.А.* Новый микроскопический метод выявления капилляров сердца. Кровообращение, 1973, т. 4, 6, с. 3–9.
9. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия ГНЦ. М., 2000, 313 с.
10. *Aglimov S.R., Skovoroda A.R.* Mechanical properties of soft biological tissues, Biofizika, 2000, Nov-Dec. 45(6), p. 1137-1145, Review. Russian PMID, 11155246.
11. *Bainton D.F., Ulluot J., Farquhan M.G.* The development of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow. Origin and content of azurophil and specific granules, J. Expl. Med., 1971, 4, p. 134.

УДК 611.8:546.171.1

# Роль ингибиторов синтеза окиси азота в предотвращении токсического действия аммиака и глутамата в головном мозгу

Г.С.Мисакян, Ж.А.Паронян, Г.А.Туршян, Г.В.Априкян

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

*375014, Ереван, ул.П. Севака, 5/4*

*Ключевые слова*: окись азота, нейродегенеративные заболевания, образование и обезвреживание аммиака

В последние десятилетия было выяснено, что лечебный эффект нитроглицерина и других нитросоединений сводится к образованию в организме окиси азота (NO радикала). NO является релаксирующим фактором гладких мышц, сосудов через образование цГМФ [9–13, 16]. NO образуется в эндотелиоцитах кровеносных сосудов, в ЦНС и других органах из аргинина под действием NO-синтазы (NOS) [2, 8].

Существуют 3 изоформы NOS: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). nNOS $Ca^{2+}$-зависимая, экспрессируется в нейронах при активировании глутаматных NMDA рецепторов и наличии избыточного количества аммиака. iNOS индуцируется под действием бактериального эндотоксина липополисахарида и цитокинов [17], является одним из эффекторов клеточного иммунитета, активируется при хронических инфекциях, аутоиммунных болезнях и способна продуцировать NO в течение длительного времени (до нескольких дней) [5]. Однако разные клеточные типы мозга могут одновременно проявлять активность разных видов NOS [6, 7].

Хотя немногие нейроны (1–2%) могут содержать nNOS, однако, они сильно разветвлены системой отростков, вследствие чего соседствующие нейроны, не содержащие NOS, находятся в сфере влияния нейронов, продуцирующих NO цитозольной nNOS [12]. Открытие NO в качестве сигнальной молекулы явилось демонстрацией нового типа нейропередачи. NO путем простой диффузии легко переходит в соседние и более далеко расположенные клетки (в виде Hb-NO), осуществляя межклеточную коммуникацию и регуляцию в различных тканях, в первую очередь в ЦНС, через систему цГМФ, инозитолтрифосфата, диацилглицерола, $Ca^{2+}$, ГК- и ГАМК-рецепторы, а также ацетилхолин, дофамин, АТФ-азу [18]. Избыточное образование NO в условиях накопления в организме токсического количества аммиака (цирроз печени, гепатиты, врожденный дефицит аргиназы, недостаточность почечной функции и др.) и глутамата (гипоксические, ишемические и другие патологические состояния), вследствие чрезмерного активирования глутаматных NMDA рецепторов, становится причиной развития многих патологических процессов и нейродегенеративных заболеваний с фатальным исходом (болезни Альцгеймера, Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др.) через образование агрессивных радикалов [18]. NO не резервируется в синаптических везикулах нервных окончаний и высвобождается в синаптическую щель путем свободной диффузии без механизма экзоцитоза. nNOS присутствует в первую очередь в ГК- и ГАМК-ергических нейронах [11]. Особенно чувствительны к действию NO клетки мозга, миокарда и эндотелия [21]. Сегодня трудно назвать функцию организма, в регуляции которого NO не принимала бы участия.

При концентрации 10–100 нМ NO обеспечивает процессы клеточной и межклеточной сигнализации. При повышении концентрации NO до 2–4 мкМ (ишемия мозга и другие гипоксические и патологические состояния) или даже до 10 мкМ, как это бывает в макрофагах при активации iNOS, превращение NO в токсические ($ONOO^-$) и другие продукты усиливается, так как способность супероксиддисмутазы конкурировать с NO за супероксид анион резко падает [14, 15]. Нитрирование белков увеличивает их антигенность и способствует развитию аутоиммунных процессов в нервной системе [14].

Многие животные белки и ферменты инактивируются нитрированием и нитрозилированием. Среди них тирозингидроксилаза [20] и глутаминсинтетаза [10, 20]. Ингибирование NOS нитроаргинином приводит к выраженному активированию глутаминсинтетазы. В нашей лаборатории было показано, что под действием ингибиторов NOS аминогуанидина и L-NAME (N-нитро-L-аргинин метил эстер) в гомогенатах печени количество свободного аммиака снижается, соответственно усиливается синтез глутамина, что указывает на активирование глутаминсинтетазы. В связи с этим представляло интерес изучение образования аммиака из эндогенных источников и через ГК-дегидрогеназный путь, влияния ингибиторов NOS на

этот процесс, а также на синтез глутамина с использованием образовавшегося из указанных источников аммиака.

## Материал и методы

Опыты были поставлены на половозрелых белых крысах популяции Вистар массой 120–130 г. Животных быстро декапитировали, извлекали головной мозг без мозжечка и после удаления кровеносных сосудов и остатков крови готовили 10% гомогенат в К-фосфатом буфере (мкМ): $KH_2PO_4$-$K_2HPO_4$-16, $MgSO_4$-5, KCl-20 и NaCl-76. Молярность буфера доводили сахарозой 0,32М. Для каждой пробы брали 2 мл гомогената. В качестве ингибиторов NOS использовали аминогуанидин и L-NAME. Реакционную смесь инкубировали при 37° в течение 30 мин в атмосфере воздуха. По окончании инкубации белки осаждали 40% трихлоруксусной кислотой (конечная концентрация составляла 4%), спустя 30 мин пробы центрифугировали при 3,5 тысяч об/мин в центрифуге К-24 в течение 15 мин. В надосадочной жидкости определяли активность ГК-дегидрогеназы ранее описанным методом [1, 3], содержание аммиака и глутамина определяли микродиффузионным методом [4], белок определяли по Лоури и соавт.[19]. Содержание реагентов в инкубационной среде составляло в конечных концентрациях (мМ): ГК – 10, малоната – 20, витамина $K_3$ (менадиона) – 0,02, аминогуанидина – 0,9 и L- NAME – 0,9. Указанные реагенты были приобретены из Sigma Chemical Company, остальные являлись коммерческими.

## Результаты и обсуждение

Исследования показали, что при 30-минутной инкубации гомогенатов головного мозга количество эндогенного свободного аммиака составляет 128,28 γN/100 мг белка, а глутамина – 26,03 γN/100 мг белка (табл.1). Под действием аминогуанидина – ингибитора NOS резко снижается количество эндогенного аммиака (-34,78) и часть его используется для синтеза глутамина (+11,19).

Данные табл.2 показывают, что под действием аминогуанидина количество суммарного аммиака (аммиак + амидоазот глутамина) значительно уменьшается (-23,58). Известно, что в условиях *in vitro* в мозгу и других органах содержание свободного аммиака увеличивается в 10–15 раз. В условиях повышенного содержания свободного аммиака происходит увеличение количества NO в головном мозгу, под действием которого нитрируется и нитрозилируется глутаминсинтетаза со снижением ее активности [18]. В этих условиях под действием ингибитора NOS нитроаргинина ингибируется образование NO и модификация глутаминсинтетазы, в результате чего происходит активирование фермента. По мнению авторов, причиной активирования этого фермента является денитрирование и денитрозилирование его молекулы с участием неидентифицированного фермента [18]. Наши исследования показали, что под действием ингибитора NOS аминогуанидина значительно снижается количество эндогенного свободного аммиака, часть которого расходуется на синтез глутамина в результате активирования глутаминсинтетазы, а остальная часть может уменьшаться либо в результате активирования других путей обезвреживания аммиака, либо ингибирования его образования (табл.1,2). Так как NADPH является коферментом NOS [22], а окисленная его форма коферментом ГК-дегидрогеназы для прямой реакции, то ингибирование NOS является причиной подавления ГК-дегидрогеназы и, следовательно, снижения образования свободного аммиака через ГК-дегидрогеназный путь. В наших исследованиях снижение образования свободного аммиака под действием ингибитора NOS аминогуанидин-

*Таблица 1*

*Влияние аминогуанидина на содержание аммиака из эндогенных источников (γN/100мг белка) в гомогенатах головного мозга*

| Состав инкубационной смеси | Свабодный аммиак | | Глутамин | |
|---|---|---|---|---|
| | количество | разница | количество | разница |
| Гомогенат | 128,28±0,87 (11) | | 26,03±0,91 (9) | |
| Гомогенат +аминогуанидин | 93,5±1,31 (9) p*<0,001 | -34,78 | 37,22±0,43 (12) p<0,001 | +11,19 |

*Здесь и в последующем значение p – по сравнению с предыдущим опытом

*Таблица 2*

*Влияние аминогуанидина на содержание эндогенного суммарного аммиака ( γN/ 100мг белка) в гомогенатах головного мозга белых крыс*

| Состав инкубационной смеси | Суммарный аммиак | Разница |
|---|---|---|
| Гомогенат | 154,3±1,06 (9) | |
| Гомогенат+ аминогуанидин | 130,72 ± 1,72 (9) p<0,001 | -23,58 |

на можно объяснить как активированием глутаминсинтетазы, так и ингибированием образования аммиака через ГК-дегидрогеназный путь (табл.1, 2).

Следует иметь в виду, что ингибиторы NOS активируют глутаминсинтетазу не только в условиях *in vitro* при повышении содержания свободного аммиака, но и в условиях *in vivo* у интактных животных с нормальным содержанием свободного аммиака [18]. Эти данные указывают, что в нормальных физиологических условиях глутаминсинтетаза весьма чувствительна к действию NO и в определенной степени находится в модифицированном состоянии, в результате чего полностью не используется ее активность для синтеза глутамина. С другой стороны, в условиях избыточного активирования глутаматных NMDA рецепторов (аммонийная интоксикация, врожденный дефицит аргиназы, заболевания печени и почек, гипоксия, ишемические и нейродегенеративные заболевания) резко возрастает количество NO и токсические продукты его превращений, которые сильно модифицируют глутаминсинтетазу, снижают ее активность и способность мозговой ткани и других органов к обезвреживанию аммиака – токсического для организма вещества.

Наши исследования показали (табл.3), что в условиях, способствующих образованию аммиака через ГК-дегидрогеназный путь (в присутствии малоната + вит. $K_3$) в гомогенатах головного мозга не происходит образования аммиака из ГК, а, наоборот, образование аммиака из эндогенных источников заметно снижается. Это находится в противоречии с нашими прежними результатами о том, что в митохондриях мозга в условиях, способствующих образованию аммиака через ГК-дегидрогеназный путь, происходит дезаминирование некоторого количества ГК [1], хотя в гомогенатах печени происходит ее активное дезаминирование. Однако нужно иметь в виду, что в мозговой ткани существует целый ряд природных ингибиторов и активаторов ГК-дегидрогеназы и дезаминирование ГК во многом зависит от их наличия и соотношения [1]. Противоречия результатов в гомогенатах и митохондриях мозга можно объяснить тем, что при выделении митохондриальной фракции из гомогенатов удаляются указанные соединения и меняется их соотношение. Об этом свидетельствует и то, что при дальнейшем очищении митохондриальной фракции в аналогичных условиях усиливается дезаминирование ГК [3].

*Таблица 3*

*Влияние аминогуанидина на глутаматдегидрогеназную активность (γN/100мг белка) гомогенатов головного мозга белых крыс*

| Состав инкубационной смеси | Свабодный аммиак | Разница |
|---|---|---|
| Гомогенат | 91,28±1,03 (14) | |
| Гомогенат+ ГК+ малонат+ вит.$K_3$ | 74,18±0,87 (14) p<0,001 | -17,1 |
| Гомогенат+ГК+ малонат+вит. $K_3$+ аминогуанидин | 41,32±2,65 (15) p<0,001 | -32,86 |

Под действием аминогуанидина в условиях, благоприятствующих дезаминированию ГК (в присутствии малоната + вит. $K_3$), содержание свободного аммиака продолжает снижаться (с 74,18 до 41, 32). Это снижение составляет 32,86 g N/100 мг белка (табл.3).

*Таблица 4*

*Влияние L-NAME на ГК- дегидрогеназную активность (γN/100 мг белка) гомогенатов головного мозга белых крыс*

| Состав инкубационной смеси | Свободный аммиак | | Глутамин | |
|---|---|---|---|---|
| | количество | разница | количество | разница |
| Гомогенат | 88,44±2,03 (12) | | 29,51±2,21 ( 12) | |
| Гомогенат+ГК+малонат+ вит.$K_3$ | 62,56±1,26 (12) p<0,001 | -25,88 | 41,48±2,32 (12) p<0,005 | +11,97 |
| Гомогенат+ГК+ малонат+вит.$K_3$+L-NAME | 41,56±0,68 (13) p<0,001 | -21,0 | 46,11±1,32 (12) p<0,05 | +4,63 |

Данные табл. 4 показывают, что в условиях, способствующих окислительному дезаминированию ГК (в присутствии малоната + вит. К3), количество свободного аммиака значительно снижается (-25,88) и часть его (+11,97) используется для синтеза глутамина. В указанных условиях под действием ингибитора NOS L- NAME количество свободного аммиака продолжает уменьшаться (-21,0), однако лишь часть его (+4,63) используется для синтеза глутамина. В этих экспериментах количество суммарного аммиака (свободный аммиак + амидоазот глутамина), с учетом синтеза глутамина, значительно снижается (-13,91) в условиях, благоприятствующих окислительному дезаминированию ГК, и продолжается под действием L-NAME (-16,37; табл.5). Нам представляется, что снижение количества свободного аммиака, с учетом синтеза глутамина, можно объяснить положительным соотношением количества ингибиторов и активаторов в гомогенатах мозга [3]. Подавление образования свободного аммиака, с учетом синтеза глутамина, под действием ингибиторов NOS аминогуанидина и L-NAME, является результатом снижения окисленного кофермента ГК-дегидрогеназы для прямой реакции. В заключение следует отметить, что при совместном применении ингибиторов аминогуанидина и L-NAME подавление образования свободного аммиака через ГК-дегидрогеназный путь не усиливается (сравни табл.3 и 4 с табл.6).

*Таблица 5*

*Влияние L-NAME на ГК- дегидрогеназную активность гомогенатов головного мозга белых крыс по суммарному аммиаку (γ N/100 мг белка)*

| Состав инкубационной смеси | Суммарный аммиак | Разница |
|---|---|---|
| Гомогенат | 117,95±2,45 (12) | |
| Гомогенат+ГК+ малонат+вит.$K_3$ | 104,04± 2,23 (12) p<0,005 | -13,91 |
| Гомогенат+ГК+ малонат+вит.$K_3$+ L-NAME | 87,67±1,96 (12) p<0,001 | -16,37 |

*Таблица 6*

*Влияние совместного применения аминогуанидина и L-NAME на ГК-дегидрогеназную активность по выходу свободного аммиака (γ N/100мг белка) в гомогенатах головного мозга белых крыс*

| Состав инкубационной смеси | Свободный аммиак | Разница |
|---|---|---|
| Гомогенат | 79,42 ± 0,47 (15) | |
| Гомогенат+ГК+ малонат +вит.$K_3$ | 62,08 ±1,32 (15) p<0,001 | -17,34 |
| Гомогенат+ГК+малонат+вит.$K_3$+аминогуанидин+L-NAME | 27,93 ± 0,82 (15) p<0,001 | -34,15 |

Обобщая результаты наших исследований, можно прийти к выводу, что под действием ингибиторов NOS происходит подавление образования аммиака из эндогенных источников и через ГК-дегидрогеназный путь и активирование глутаминсинтетазы, что может предотвратить токсическое действие аммиака и других продуктов превращений NO при различных патологических состояниях, сопровождающихся избыточным накоплением NO.

Возникает необходимость поиска безвредных ингибиторов NO и их применения с целью профилактики и лечения различных нейродегенеративных и связанных с ними заболеваний, получивших распространение во многих странах мира.

*Поступила 20.02.06*

## Ազոտի օքսիդի սինթեզի արգելակիչների դերը գլխուղեղում ամոնիակի եւ գլուտամինաթթվի թունավոր ազդեցության կանխարգելման մեջ

Գ.Ս. Միսակյան, Ժ.Ա. Պարոնյան, Գ.Հ. Թուրշյան, Գ.Վ. Ասլրիկյան

Հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ազոտի օքսիդի սինթեզի արգելակիչներ ամինագուանիդինը և L-ՆԱՄԷ-ն գլխուղեղի հոմոգենատներում ճնշում են ամոնիակի առաջացումը էնդոգեն աղբյուրներից և գլուտամինաթթվից գլուտամատդեհիդրոգենազային ուղիով և ուժեղացնում են

ամոնիակի չեզոքացումը գլուտամինսինթետազի ակտիվացման շնորհիվ, կանխարգելելով ամոնիակի ու գլուտամինաթթվի թունավոր ազդեցությունը՝ զանազան հիվանդագին վիճակների ժամանակ նրանց մեծ քանակների կուտակման դեպքում:

Հեռանկարային է համարվում համապատասխան անվնաս արգելակիչների որոնումը և օգտագործումը նշված հիվանդությունների կանխարգելման ու բուժման ժամանակ:

## The role of inhibitors of nitric oxide synthesis in prevenion of toxic effect of ammonium and glutamate in brain homogenates

G.S.Misakyan, Zh.A.Paronyan, G.H.Torshyan, G.V.Aprikyan

It has been suggested that inhibition of nitric oxide synthesis by aminoguanidine and L-NAME leads to decrease in ammonium formation from endogen sources and glutamate by inhibition of glutamate dehydrogenase, increases ammonium detoxication by activation of glutaminsynthetase and finally prevents toxic effect of ammonium and glutamate at its accumulation in pathological situation.

Pharmacological correction of nitric oxide formation by its inhibitors can have a good perspective in prevention and treatment of pathological conditions.

## Литература

1. *Априкян Г.В., Шагинян В.А.* Вопр. биох. мозга. 1973, т.8, с.91–105.
2. *Барсегян К.А., Геворкян Г.А., Мовсесян Н.О. и др.* Вестник МАНЕБ, 2003, т. 8 (7), с. 215–218.
3. *Паронян Ж.А., Априкян Г.В., Мкртчян Г.А., Мусаелян С.С.* Вопр. биох. мозга, 1976, т.11, с.41–48.
4. *Силакова А.И., Труш Г.П., Явилякова А.* Вопр. мед. химии, 1962, т.5, с.538–545.
5. *Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G.* Biochem. J., 2001, 358 (3), p.593–615.
6. *Beckman J., Beckman T., Chen J. et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1990, 87, p.1620–1622.
7. Beckman J.S., Smith C.D., Koppenol W.H. Nature, 1993, 364, p. 584.
8. *Bruhwyler J., Chleide E., Liegeois J.F.* Neurosci. Behav. Rev., 1993, 17, p.373–385.
9. *Forchgott R.F., Zavadzki I.V.* Nature, 1980, 288, p.313–376.
10. *Garthwaite J., Garthwaite G., Palmer R.C., Moncada S.* Eur. J. Pharmacol.,1989, 172, p.413–416.
11. *Hermenogildo C., Marcaida G., Montoliu C.* Neurochem. Res. ,1996, 21, p.1237–1244.
12. *Hermenogildo C., Monfort P., Felipo V.* Hepatology, 2000, 31, p.709–715.
13. *Ignarro L.J.* Pharmacol. and Toxicol., 1990, 67, p.1–7.
14. *Ischiropoulus H., Zhu L., Chenet J. et al.* Acta Biochem. Biophys., 1972, 298, p.431–437.
15. *Ischiropoulus H., Zhu L., Beckman J.S.* Arch. Biochem. Biophys., 1992, 298, p. 446–451.
16. *Kimura H., Murad F.* Life Science, 1975, 17 (6), p.837–843.
17. *Knowles R.G., Moncada S.* Biochem. J.,1994, 298, p.249–258.
18. *Kosenko E., Liansola M., Montoliu C. et al.* Neurochem. Internat., 2003, 43, p.493–499.
19. *Lowry O.H., Rosebrough H.G., Farr A.L., Ranadall R.G.* J.Biol. Chem., 1951, 193, p.265–275.
20. *Moncada S., Higgs E.A.* Faseb J., 1995, 9, p.1312–1330.
21. *Tannenboum S.R.* Lancet, 1983, 8325, p.629–632.
22. *Yamada K., Nabeshima T.* Neurosci. Res., 1997, 28, p.93–102.

УДК 615.462:678.03.617

# Экспериментальное исследование антидотной активности поливинилимидазола при свинцовых отравлениях

С.Ф. Хачатрян,[1] М.С. Мацоян, [2] А. С. Канаян,[3] О.С. Аттарян,[4]
Г.В. Асратян,[4] М.И. Агаджанов[2]

*[1]Лаборатория "Экслаб" Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий АОЗТ,*
*[2]кафедра биохимии ЕрГМУ им. М. Гераци,*
*[3]отделение клинической патологии Университетской клиники ЕрГМУ им. М. Гераци,*
*[4]Институт органической химии НАН РА*

*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова*: поливинилимидазол, антидоты, свинцовые отравления

Свинец и его соединения среди представителей многочисленного класса тяжелых металлов считаются одними из наиболее токсичных [3,6–9]. Попадая в организм человека, соединения свинца нарушают обмен веществ и являются ингибиторами ферментов, вызывая у детей умственную отсталость и заболевания мозга. Свинец оказывает необратимое воздействие на нервную и репродуктивную системы, вызывает анемию. Свинец накапливается в организме, заменяя кальций в костях, становясь постоянным источником отравления [11, 13,14, 18,19].

При отравлениях свинец из организма выводят методом хелатотерапии, используя такие препараты, как тетацин кальция, унитиол, пентацин, D- пеницилламин, сукцимер и др. [1,4,5]. Однако профилактическая эффективность этих препаратов мала, так как, с одной стороны, они связывают депонированный в организме свинец, с другой – увеличивают всасываемость свинца из кишечника в кровь [1]. Более целесообразным для профилактики свинцовой интоксикации является применение препаратов, направленных на связывание и удаление металлов из ЖКТ, таких как альгопект, медетопект [12, 15,17].

Для увеличения эффективности и расширения ассортимента лечебно-профилактических препаратов нами был синтезирован сорбент на основе поливинилимидазола [16].

Цель настоящего исследования – создание нерастворимого сорбента, образующего стойкий и малодиссоциирующий нетоксичный комплекс с ионами свинца для их более эффективного связывания и выведения.

## Материал и методы

Исходным материалом для получения сорбента служил N-винилимидазол, который был получен алкилированием имидазола дихлорэтаном с последующим дегидрохлорированием в условиях межфазного катализа [16].

Эксперименты проводили на белых крысах обоего пола линии Wistar массой тела 200±20 г.

Подопытные животные были разделены на 2 группы по 7 крыс в каждой. Первая группа животных, являясь контролем, каждый день, в течение одного месяца, перорально с помощью желудочного зонда получала 1мл 0,5% уксуснокислый свинец. Крысы второй группы кроме уксуснокислого свинца ежедневно получали также поливинилимидазол из расчета 250 мг на кг массы животного. Определялось содержание свинца в суточном объеме мочи и фекалий животных, которые собирали согласно общепринятому методу [20]. Через 30 дней после начала эксперимента животных декапитировали и отбирали пробы крови, печени, почек и легких. Отобранные органы фиксировали в 96 % этаноле и сохраняли при -20 °С до начала измерений.

Кусочки органов заливали в парапласт. Парапластовые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, для выявления гликогена ставили ШИК-реакцию по Лилли с предварительной обработкой контрольных срезов в амилазе.

Определялось также содержание свинца в костях подопытных крыс. Концентрацию ионов свинца в моче, фекалиях, крови и костях определяли методом пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрофотометре "Chem Tech Analytical ALFA 4" (Chem Tech Analytical, Англия) [2,10] согласно общепринятой методике.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы "GrafPad Software Prism" (version 3.03, 2002, США).

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у животных контрольной группы, получавших свинец, развилась свинцовая интоксикация: агрессивность, выпадение волос, нарушение координации, свинцовая кайма – лиловато-серая полоска по краю десен. В отличие от них у животных экспериментальной группы визуальных признаков отравления не наблюдалось.

У крыс контрольной группы было отмечено также преимущественное выведение свинца почками и незначительное выведение кишечником. В течение суток выведение свинца с мочой контрольных животных составляло 0,049 ± 0,03 мг/сут, за тот же период с фекалиями выводилось 0,21 ± 0,06 мг/сут. Введение поливинилимидазола уменьшило выведение свинца почками в 1,8 раза, но в 5,2 раза увеличило его экскрецию кишечником (табл. 1).

*Таблица 1*

*Количественные показатели свинца в суточной моче и фекалиях при использовании поливинилимидазола*

| Статистические параметры | I группа | II группа |
|---|---|---|
| Среднее значение | Содержание свинца в моче, мг/сут | |
| | 0,0493 | 0,0272 |
| Стандартное отклонение | 0,0021 | 0,0038 |
| Стандартная ошибка | 0,0008 | 0,0014 |
| P | < 0,001 | |
| Число измерений | 7 | 7 |
| Среднее значение | Содержание свинца в фекалиях, мг/сут | |
| | 0,212 | 1,1075 |
| Стандартное отклонение | 0,0154 | 0,0612 |
| Стандартная ошибка | 0,0058 | 0,0232 |
| P | < 0,001 | |
| Число измерений | 7 | 7 |

По сравнению с контрольной группой содержание свинца в крови экспериментальной группы через месяц после применения поливинилимидазола уменьшилось на 91,2% (табл. 2).

*Таблица 2*

*Данные по содержанию свинца в крови опытных животных при использовании поливинилимидазола*

| Статистические параметры | I группа | II группа |
|---|---|---|
| Среднее значение | Уровень свинца в крови, мкг/мл | |
| | 6,22 | 0,545 |
| Стандартное отклонение | 0,2046 | 0,0854 |
| Стандартная ошибка | 0,0772 | 0,0321 |
| P | < 0,001 | |
| Число измерений | 7 | 7 |

Применение сорбентов приводит к достоверному снижению содержания свинца в костях, что является результатом более интенсивного выведения его из организма (табл. 3). Содержание свинца в костях крыс, получавших поливинилимидазол, по сравнению с контрольными животными снизилось на 66,1%.

*Таблица 3*

*Данные по содержанию свинца в костях опытных животных при использовании поливинилимидазола*

| Статистические параметры | I группа | II группа |
|---|---|---|
| Среднее значение | Уровень свинца в кости, мг/% | |
| | 3,16 | 1,07 |
| Стандартное отклонение | 0,1398 | 0,0786 |
| Стандартная ошибка | 0,0531 | 0,0298 |
| P | < 0,001 | |
| Число измерений | 7 | 7 |

При отравлении свинцом органами-мишенями являются печень, легкие, почки, кроветворная и нервная система [8]. Морфологические изменения печени, почек и легких могут послужить одним из признаков, формирующих картину отравления.

В результате исследования морфологических изменений было установлено, что у контрольных крыс дольчатая и пластинчатая структура печени нарушена. Часто замечаются участки дискомпенсации пластинок. Гепатоциты имеют весьма полиморфную структуру. Они преимущественно крупные с гиперхромными ядрами, иногда встречаются атипичные клетки. Обнаруживаются гепатоциты в состоянии апоптоза. Цитоплазма гепатоцитов преимущественно лишена гликогена. По ходу портальных трактов и в паренхиме печени обнаруживаются множественные, разного размера, мононуклеарные (лимфоциты, плазматические клетки) инфильтраты с цитотоксическим (цитолитическим) эффектом по отношению к гепатоцитам (рис. 1).

У крыс, получавших поливинилимидазол, структура печени сохранена. Цитоплазма гепатоцитов просветленная, содержит небольшое количество базофильных зерен. Она насыщена зернами и глыбками гликогена (рис. 2).

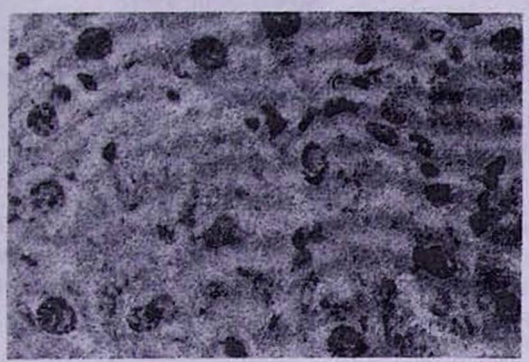


Рис. 1. Набухание цитоплазмы и перинуклеарные зоны просветления у контрольных крыс; окраска гематоксилином и эозином, х 1000

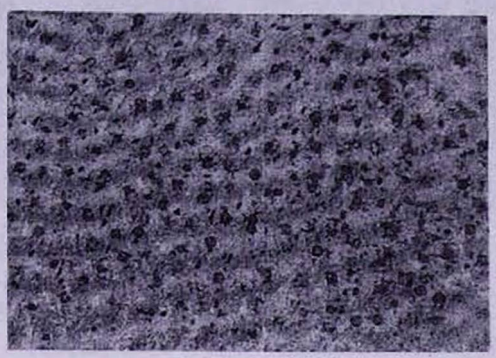


Рис. 2. При использовании S цитоплазма гепатоцитов преимущественно просветлена, местами содержит базофильную зернистость; окраска гематоксилином и эозином, х 400

Сравнительный анализ состояния почек животных контрольной и экспериментальной групп через месяц после введения свинца крысам показал, что у контрольных крыс клубочковый аппарат преимущественно сохранен. Местами, в результате отложения гликопротеидов, замечается утолщение базальных мембран клубочковых капилляров, клубочковой капсулы, канальцевого аппарата. В полости капсулы отдельных клубочков выявляется серозный экссудат. Имеется выраженная дистрофия эпителия проксимального отдела нефрона с деструкцией щеточной каймы и уплощением эпителия. В почечной паренхиме, и особенно в собственной пластинке лоханки, выявляются мононуклеарные инфильтраты, содержащие скудную примесь нейтрофилов (рис. 3).

Клубочковый аппарат у крыс, получивших поливинилимидазол, без патологических изменений. Местами замечается набухание эпителия проксимального отдела нефрона. Щеточная кайма преимущественно сохранена. Воспалительная инфильтрация слабо выражена и выявляется в виде мелких очажков исключительно в собственной пластинке лоханки (рис. 4).

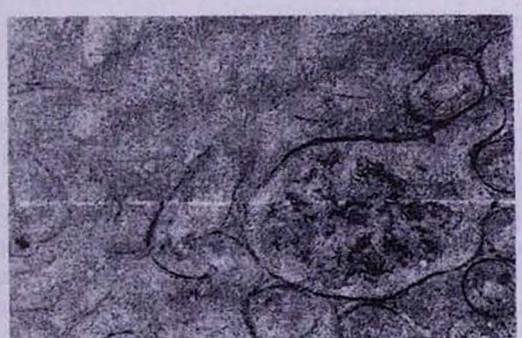


Рис. 3. Утолщение базальных мембран клубочковых капилляров капсулы клубочка и проксимальных канальцев у контрольной крысы; ШИК-реакция, х 400

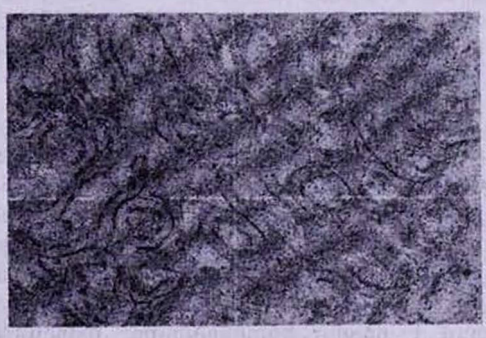


Рис. 4. При использовании поливинилимидазола имеет место преимущественная сохранность щеточной каймы в проксимальном отделе нефрона, базальные мембраны канальцев тонкие, нежные; ШИК-реакция, х 400

У контрольных крыс местами замечается деструкция бронхиального эпителия. Имеется выраженная гиперплазия перибронхиальных и периваскулярных лимфоплазмоцитарных скоплений. Межальвеолярные перегородки преимущественно утолщены, инфильтрированы мононуклеарами (лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги), выявляются очаги пневмосклероза (рис. 5).

По сравнению с этой группой, у леченных поливинилимидазолом крыс выстилка бронхов сохранена. Наблюдается нерезко выраженная гиперплазия перибронхиальных и периваскулярных лимфоидных скоплений. Межальвеолярные перегородки тонкие, нежные (рис. 6).

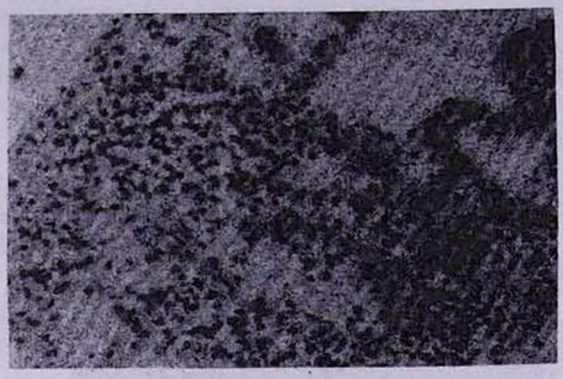


Рис. 5. Очаговая лимфоплазмоцитарная и макрофагальная инфильтрация межальвеолярных перегородок у контрольной крысы; окраска гематоксилином и эозином, х 400

Рис. 6. На фоне применения поливинилимидазола межальвеолярные перегородки в легких подопытных крыс сохраняют свою структуру; окраска гематоксилином и эозином, х 400

Результаты исследований свидетельствуют о высокой детоксикационной активности поливинилимидазола, который как связывает поступающие извне в желудочно-кишечный тракт ионы свинца, так и предупреждает резорбцию металла. Ежедневное введение поливинилимидазола экспериментальным животным в течение 30 дней приводит к усиленному выводу свинца, на 91,2% уменьшая содержание свинца в крови по сравнению с контрольными крысами и на 66,1% уменьшая количество депонированного в костях свинца по сравнению с контролем.

Проведенные исследования позволяют заключить, что поливинилимидазол может быть рекомендован для профилактики свинцовой интоксикации.

*Поступила 02.03.06*

## Պոլիվինիլիմիդազոլի անտիդոտային ակտիվության փորձարարական ուսումնասիրումը կապարի աղերով թունավորումների ժամանակ

Ս.Ֆ.Խաչատրյան, Մ.Ս.Մացոյան, Ա.Ս. Կանայան, Ն. Ս.Աթթարյան,
Գ. Վ. Հասրաթյան, Մ.Ի. Աղաջանով

Հետազոտության նպատակն է ստեղծել չլուծվող սորբենտներ, որոնք կապարի իոնների հետ կարող են առաջացնել կայուն, չդիսոցվող, ոչ թունավոր կոմպլեքսներ՝ դրանց ավելի արդյունավետ միացման և դուրս բերման համար: Պոլիվինիլիմիդազոլը կապում է և՛ արտաքին միջավայրից աղեստամոքսային համակարգում հայտնված կապարի իոնները, և՛ կանխում է դրանց հետներծծումը: Փորձակենդանիների մոտ 30 օր սորբենտի ընդունելու ընթացքում մեծանում է օրգանիզմից դուրս բերվող կապարի քանակը, փոքրանում է ոսկորներում կուտակված և արյան մեջ պարունակվող կապարի քանակը ստուգիչ կենդանիների համեմատ: Ուսումնասիրությունները թույլ են տալիս առաջարկել պոլիվինիլիմիդազոլը որպես կապարով թունավորումների կանխարգելման միջոց:

## Experimental study of antipillbox activity of polyvinylimidazole at plumbism

S.F. Khachatryan, M.S. Matsoyan, A.S. Kanayan, H.S. Attaryan, G.V. Hasratyan, M.I. Aghadjanov

The purpose of the present research is to create unsolvable sorbents, forming nonperishable and less dissociated nontoxic complexes with the ions of lead for their more efficient linkage and deducing. Polyvinylimidazole binds the ions of the lead arrived from the outside in the gastrointestinal path, as well as prevents the resorbtion of the metal. Administration of sorbent to experimental animals within 30 days results in strengthened deducing of the lead, reducing the maintenance of lead in blood and the amount of deposited in bones lead in comparison with the control. The carried out research allows to conclude that polyvinylimidazole can be recommended as a preventive measure against of lead intoxication.

## Литература


1. *Архипова О.Г., Зорина Л.А., Сорокина Н.С.* Комплексоны в клинике профессиональных болезней. М., 1975, 62 с.
2. Государственная Фармакопея, XI изд. М., 1987, т. 1, 42 с.
3. *Курляндский Б.А.* Основные направления международной деятельности по медицинским проблемам химической безопасности и возможность их реализации в Российской Федерации. Токсикол. вестник, 2001, 6, с. 2–5.
4. *Лубянова И.П.* Функциональное состояние миокарда у больных микросатурнизмом в процессе лечения дитиоловыми соединениями. Врачебное дело, 1978, 5,с. 123–126.
5. *Лубянова И.П.*Особенности фармакодинамики дитиоловых соединений и D-пеницилламина при микросатурнизме. Врачебное дело, 1979, 11, с. 103.
6. *Пурмаль А. П.* Антропогенная токсикация планеты. Часть 1, М.,1998.
7. Свинец: Научный обзор советской литературы по токсичности и опасности химических веществ. Вып. 42, МРПТХВ:Центр международных проектов ГКНТ, М., 1983.
8. *Скальный А. В.* Свинец и здоровье человека. Руководство для врачей и студентов медицинских вузов. М., 1997.
9. *Скальный А.В., Есенин А.В.* Мониторинг и оценка риска воздействия свинца на человека и окружающую среду с использованием биосубстратов человека. Токсикол. вестник, 1996, 6, с. 16–23.
10. Спектрофотометрические методы определения следов элементов. М., 1979, 494 с.
11. *Стежка В.А.,Дмитруха Н.Н., Покровская Т.Н. и др.* Сравнительная оценка иммунотоксического действия свинца на нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты периферической крови крыс в опытах in vivo и in vitro. Проблеми медицини праці. Киев, 1998, 149 с.
12. *Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Лампека Е.Г.* К механизму материальной кумуляции тяжелых металлов в организме белых крыс. Гигиена труда, Киев, 2001, вып. 32, 219 с.
13. *Талакин Ю.Н.* Ранние проявления воздействия на организм низких концентраций свинца, ртути, марганца (к проблеме патогенеза, диагностики и профилактики микроинтоксикации тяжелыми металлами). Дисс. ... докт. мед.наук. Киев, 1979, 339с.
14. *Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П.* Тяжелые металлы во внешней среде. Минск, 1994, 388 с.
15. *Трахтенберг И.М., Луковенко В.П., Короленко Т.К. и др.* Профилактика применения пектина при хроническом воздействии свинца на производстве. Врачебное дело, 1995, 1, с. 132–135.
16. *Хачатрян С.Ф., Аттарян О.С., Мацоян М.С. и др.* Новый метод синтеза N-винил-имидазола. Хим. журнал Армении 2005, т. 58, 1-2, с. 13.
17. *Akers C.G., Zellows R.* Review of the probem of lead in drinking water, Enwironm., 1979, 87, 7, p. 148–152.
18. *Elinder C.G., Friberg L., Kjeiisstrom T., Nordberg G., Oberdoerstser J.* Biological monitoring of metals, Geneve, WHO, 1994, p. 78.
19. International programme on chemical safety (UNEP-ILO-WTO). Working group on the effects of chemicals on the human immune system, Prague, 1989.
20. *Wagner J.G.* Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Drug Intelligence Pub., Hamilton, 1975.

УДК 616-092 + 612.827 + 59

# Շարժումների համակարգման եւ շարժողական ուսուցման փեղաշարժերը սակավաշարժության պայմաններում

Ա.Ս. Գրիգորյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ախտաֆիզիոլոգիայի ամբիոն*

*375025, Երևան, Կորյունի 2*

*Բանալի բառեր.* սակավաշարժություն, ուղեղիկ, շարժումների համակարգում, շարժողական ուսուցում

Վերջին տարիներին զգալի թվով աշխատանքներ են նվիրվել օրգանիզմի տարբեր օրգան-համակարգերի վրա սակավաշարժության ազդեցության ուսումնասիրությանը: Ակներև է նրա՝ որպես կարևոր ռիսկի գործոնի, դերը սիրտ-անոթային, գլխուղեղանոթային հիվանդությունների զարգացման մեջ [2,3]: Միևնույն ժամանակ գնալով ստվարանում են մարդու կյանքի որակին և առողջ ապրելակերպին վերաբերող ուսումնասիրությունները: Շարժումների ճիշտ համակարգումը, նուրբ ղեկավարում պահանջող գործողությունների ճշգրիտ և արագ իրականացումը, լինելով կյանքի որակի կարևոր բաղադրիչներ, պահանջում են կենտրոնական նյարդային համակարգի համապատասխան բաժինների համագործակցված գործունեություն, որում առանձնակի կարևորություն ունի ուղեղիկը:

Հարկ է նշել, որ ներկայումս աճել է հետաքրքրությունը ուղեղիկի և նրա տարբեր գործառույթների նկատմամբ: Ուղեղիկը և նրա հետ կապված կառույցները ներառնված են նյարդային գործունեության ինտեգրացիան ապահովող զգայաշարժական գործընթացներում՝ ներառյալ նաև վարքը [4]: Պարզվել է, որ այն հանդես է գալիս ոչ միայն որպես շարժումների կարգավորիչ, այլ նաև երկարաժամկետ ընկճման մեխանիզմի (long-term depression) գործարկման շնորհիվ դիտարկվում է որպես շարժողական ուսուցման, հիշողության կարևորագույն կառույց [4,11,15]: Մարդկանց վրա կատարված կլինիկական հետազոտությունները, ինչպես նաև ուղեղիկի գենետիկ անոմալիաներով առնետների մոդելները վկայում են իմացական և վարքային պրոցեսներում (ուշադրություն, ընկալում, լեզու, աշխատանքային հիշողություն, պրոցեդուրալ հիշողություն և տարածական կողմնորոշում) նրա դերի մասին [7,14–16,18,19]: Որոշ հետազոտողներ էլ պնդում են, որ ուղեղիկը առավելապես ընդգրկվում է հիշողության օգտագործման, արդեն ձեռք բերված ունակության դրսևորելու մեջ [17]: Նշվածի կտրվածքով արդիական նշանակություն է ձեռք բերում սակավաշարժության (ՍԸ) պայմաններում զարգացող վարքի փոփոխությունների համալիրում ուղեղիկի դերի մասնաբաժնի վերհանումը:

Հաշվի առնելով վերոնշյալը, ինչպես նաև այն, որ ՍԸ պայմաններում ուսուցման մասին տվյալները գրականության մեջ խիստ սակավ են [3], իսկ շարժողական ուսուցման վերաբերյալ ընդհանրապես բացակայում են, ներկա աշխատանքում նպատակադրվել ենք փորձարարական սակավաշարժության պայմաններում վարքային թեստերի մարտկոցի միջոցով վերհանել առնետների շարժողության համակարգմանն ու շարժողական ուսուցմանն առնչվող տեղաշարժերը:

## Նյութեր և մեթոդներ

Օգտագործվել են 14 սպիտակ արու սեռահասուն առնետներ 160±10գ քաշով: Փորձերը սկսելուց 2 շաբաթ առաջ կենդանիները ընտելացվել են փորձարարի ձեռքին (handling): Այնուհետև բոլոր կենդանիները անցել են ստորև նկարագրված մարտկոցի միջոցով նախաթեստավորում, որից հետո պատահական սկզբունքով բաժանվել երկու խմբի՝ ՍԸ և ստուգիչի:

Կրկնվող սակավաշարժությունը առաջ է բերվել առնետներին տեղադրելով նեղ անհատական վանդակների մեջ՝ օրական 22 ժամով: Սնունդը և ջուրը տրվել է առանց սահմանափակման:

Շարժողական կոորդինացիան և ուսուցումը ուսումնասիրվել է վարքային թեստերի մարտկոցի միջոցով, որը ներառել է «քայլք կամրջի վրա», «պտտաձող», «փոսիկավոր տախտակ» և «շարժման նախաձեռնություն» թեստերը: Թեստավորման հերթականությունը բերված է աղյուսակ 1-ում:

Մեր կողմից մոդիֆիկացված «քայլք կամրջի վրա» թեստում [10] առնետը տեղադրվել է երկու ապահով հարթակների միջև (հեռավորությունը՝ 95 սմ) ձգվող նեղ կամրջի մեջտեղում՝ ջրով լցված ավազանից 45-50 սմ բարձրության վրա: Օգտագործվել են 3 կամուրջներ, որոնք տարբերվել են իրարից հատույթի ձևով (կլոր ու ուղղանկյուն) և տրամագծով (նեղ՝ 10մմ ու լայն՝ 13մմ), արդյունքում ունենալով բարդության 3

*Աղյուսակ 1*

*Շարժողական կոորդինացիայի թեստավորման ժամանակացույց ըստ սակավաշարժության օրերի*

| Վարքային թեստ | Սակավաշարժության ժամկետը (օրեր) | | |
|---|---|---|---|
| | վաղ շրջան (7-13) | միջին շրջան (39-45) | ուշ շրջան (64-70) |
| Շարժման նախաձեռնություն | 7,8 | 39,40 | 64,65 |
| Փոսիկավոր տախտակ | 9 | 41 | 66 |
| Քայլք կամրջի վրա | 10,11,12 | 42,43,44 | 67,68,69 |
| Պտտաձող | 13 | 45 | 70 |

Մեր կողմից մոդիֆիկացված «քայլք կամրջի վրա» թեստում [10] առնետը տեղադրվել է երկու ապահով հարթակների միջև (հեռավորությունը՝ 95 սմ) ձգվող նեղ կամրջի մեջտեղում՝ ջրով լցված ավազանից 45-50 սմ բարձրության վրա: Օգտագործվել են 3 կամուրջներ, որոնք տարբերվել են իրարից հատույթի ձևով (կլոր ու ուղղանկյուն) և տրամագծով (նեղ՝ 10մմ ու լայն՝ 13մմ), արդյունքում ունենալով բարդության 3 աստիճան: Որպես շարժողության կոորդինացիայի չափորոշիչ որոշվել է վայրէջքի գաղտնի շրջանը (առավելագույնը՝ 120 վայրկյան), այսինքն՝ այն ժամանակը, որի ընթացքում կենդանին ունակ է պահպանել հավասարակշռությունը մինչև վայր ընկնելը: Կամուրջներից յուրաքանչյուրն առաջադրվել է առանձին՝ 3 հաջորդական օրերի ընթացքում: Յուրաքանչյուր փորձաշրջանի արդյունք է դիտարկվել այդ 3 օրերի արդյունքների միջինը:

«Շարժման նախաձեռնություն» թեստում [10] կենդանին տեղադրվել է հորիզոնական հարթակի վրա և չափվել է այն ժամանակը (առավելագույնը՝ 60 վայրկյան), որի ընթացքում առնետը դուրս կգա 10 սմ տրամագծով շրջանակից: Յուրաքանչյուր փորձաշրջանի արդյունք է դիտարկվել երկու հաջորդական օրերի արդյունքների միջինը:

«Պտտաձող» թեստում [10,14] առնետը տեղադրվել է 40 սմ երկարությամբ, 5 սմ տրամագծով հավասարաչափ արագությամբ պտտվող փայտյա ձողի կենտրոնում (պտտման արագությունը՝ 30 պտույտ/րոպե): Պտտաձողը ծածկվել է վիբրաթուժական սպեղանիով՝ շփումը մեծացնելու նպատակով: Առնետի մարմնի ուղղությունը հակառակ է եղել ձողի պտտման ուղղությանը, այնպես որ վայր չընկնելու համար կենդանին պետք է վազի դեպի առաջ: Չափվել է վայր ընկնելու գաղտնի ժամանակը (առավելագույնը՝ 120վ): Եթե առնետը վայր չի ընկել, նրա արդյունքը գրանցվել է որպես 120 վ: Յուրաքանչյուր փորձաշրջանի ընթացքում կենդանիները կատարել են 2 փորձ (5 րոպե ընդմիջումով)՝ փորձաշրջանի արդյունք է դիտվել ավելի հաջող փորձի ընթացքում գրանցված արդյունքը:

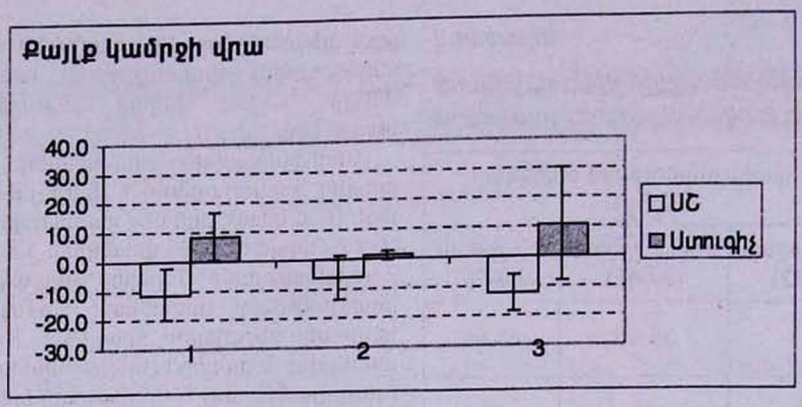
Մոդիֆիկացված «փոսիկավոր տախտակը» [9] իրենից ներկայացնում է փայտյա քառակուսի հարթակ (60ճ 60սմ), որի մեջ կանոնավոր ընդմիջումներով (6 x 6) արված են 36 փոսիկներ 3.5 սմ տրամագծով և 2 սմ խորությամբ: Եզրերից հարթակը պատվել է 20 սմ բարձրությամբ պատերով: Առնետը տեղադրվել է հարթակի մեջտեղում, որից հետո 5 րոպեի ընթացքում գրանցվել է ակտիվ տեղաշարժման ժամանակը՝ t (վայրկյաններով) և սայթաքումների (գրանցվել է երբ առնետի թաթը հպվել է փոսիկի հատակին) քանակը՝ N: Յուրաքանչյուր թեստավորումից հետո հարթակը մաքրվել է: Շարժումների կոորդինացիան գնահատող ելքային ցուցանիշ է համարվել սայթաքման K գործակիցը. K = N×100/t:

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է Ստյուդենտի t և ANOVA եղանակներով՝ անհրաժեշտ դեպքերում post-hoc համեմատություններով:

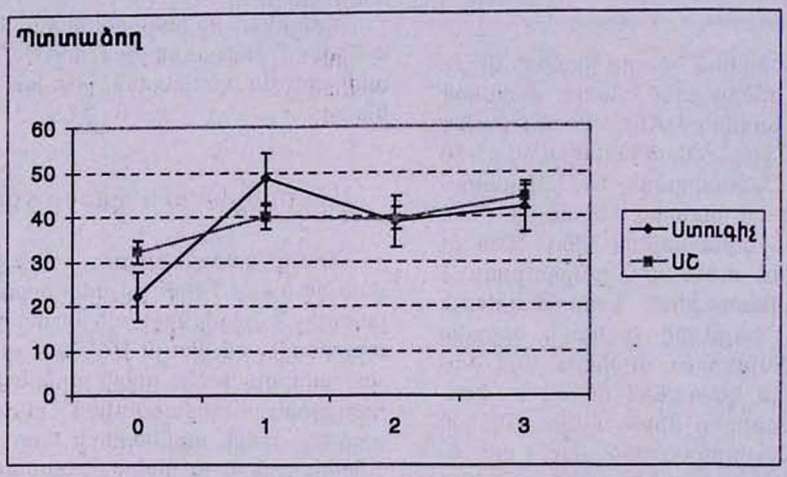
## Արդյունքները և դրանց քննարկումը

«Քայլք կամրջի վրա» թեստի արդյունքները բերված են նկար 1-ում: Ինչպես երևում է նկարից, ՍԾ և ստուգիչ խմբերի միջև տեղաշարժերը հավաստիորեն տարբերվել են միայն ՍԾ վաղ շրջանում: Ըստ էության ստուգիչ և ՍԾ խմբի առնետների ցուցանիշները հակառակ ուղղվածություն ունեն: Այսինքն, եթե ստուգիչ խմբի առնետների մոտ վայրէջքի գաղտնի շրջանը գրեթե չի փոխվել, ցուցաբերելով մեծացման հակում, ապա ՍԾ խմբի մոտ վաղ և ուշ շրջաններում այն նկատելիորեն նվազել է: Հատկապես ակնառու է վաղ շրջանում ՍԾ և ստուգիչ խմբերի ցուցանիշների տարամիտումը:

«Պտտաձող» թեստում ստացված արդյունքները բերված են նկար 2-ում: Ինչպես երևում է նկարից, այս թեստում ևս առավել արտահայտված տեղաշարժեր դիտվում են վաղ շրջանում: Կարևոր է նշել, որ այս թեստում կատարողականությունը զգալիորեն պայմանավորված է մոտոր ուսուցման հնարավորություններով: Ստացված տվյալներից ելնելով՝ կարելի է եզրահանգել, որ ստուգիչ և ՍԾ խմբերի առնետներին ի վերջո հաջողվում է հասնել գրեթե նույն արդյունքներին: Սակայն, ստուգիչ խմբի կենդանիները փորձարկման վաղ ժամկետում են հասնում այդ ցուցանիշին, իսկ ՍԾ խմբի համար ավելի երկար ժամանակ է պահանջվում նույն մակարդակին հասնելու համար: Նշված տվյալներից ելնելով կարելի է դատել ՍԾ պայմաններում շարժողական ուսուցման որոշակի թուլացման, բայց ոչ դրա կոպիտ խաթարումների մասին:

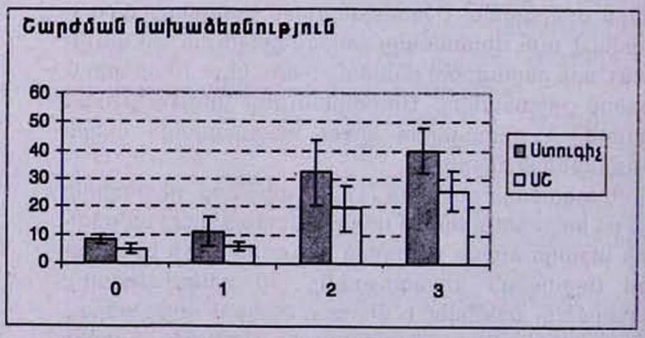



Նկար 1. «Քայլք կամրջի վրա» թեստում առնետների վայրէջքի գաղտնի շրջանի փոփոխությունները (վայրկյաններով) ելակետային թեստավորմնան համանման ցուցանիշների համեմատությամբ:
* 1,2,3 – թեստավորման համապատասխանաբար վաղ, միջին և ուշ շրջաններ (միջխմբային համեմատություններում՝ 1 – $p<0.05$; 2,3 – $p>0.05$): Ցուցանիշների վրա նշված է միջինի ստանդարտ սխալը:



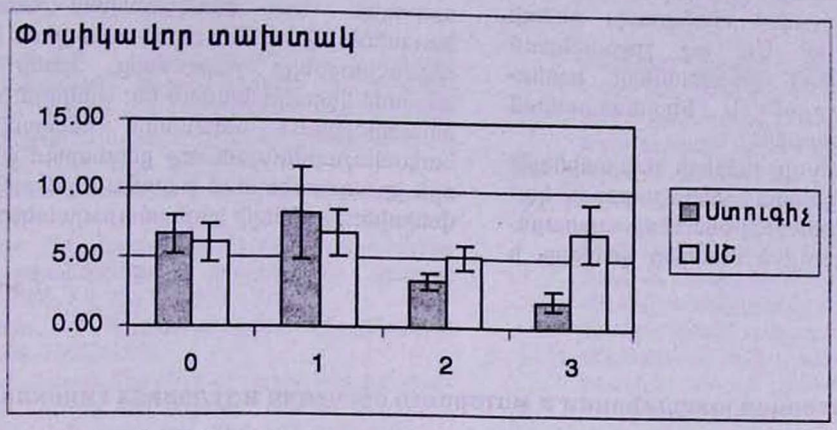

Նկար 2. «Պտտաձող» թեստում առնետների վայրէջքի գաղտնի շրջանի փոփոխությունները (վայրկյաններով)
* 0,1,2,3 – համապատասխանաբար նախաթեստավորման և ՍՇ վաղ, միջին ու ուշ շրջաններ (միջխմբային համեմատություններում՝ 1 – $p<0.05$; 0,2,3 – $p>0.05$): Ցուցանիշների վրա նշված է միջինի ստանդարտ սխալը

«Շարժման նախաձեռնություն» թեստի արդյունքները ներկայացված են նկար 3-ում: Այս թեստում չի արձանագրվել որևէ էական տարբերություն ՍՇ և ստուգիչ խմբերի միջև: Սակայն, հետաքրքիր է նշել, որ փորձաշրջանի միջին և ուշ ժամկետներում հայտնաբերվում է առնետների՝ 10 սմ տրամագծով շրջանակից դուրս գալու գաղտնի շրջանի զգալի մեծացում՝ ելքային (նախաթեստավորման շրջանի) ցուցանիշների համեմատությամբ, ինչպես ՍՇ ($p=0.014$), այնպես էլ ստուգիչ խմբում ($p=0.004$): Սրանից ելնելով՝ կարելի է ենթադրել, որ երկու խմբերում էլ զարգանում է որոշակի տոլերանտություն այս թեստի նկատմամբ՝ անկախ շարժողական ակտիվության սահմանափակումից:




Նկար 3. «Շարժման նախաձեռնություն» թեստում առնետների շրջանակից դուրս գալու գաղտնի շրջանի փոփոխությունները (վայրկյաններով)
* 0,1,2,3 – համապատասխանաբար նախաթեստավորման և ՍՇ վաղ, միջին ու ուշ շրջաններ: (միջխմբային համեմատություններում՝ $p>0.05$): Ցուցանիշների վրա նշված է միջինի ստանդարտ սխալը

«Փոսիկավոր տախտակ» թեստում առնետների վարքի արդյունքները ներկայացված են նկար 4-ում:




Նկար 4. «Փոսիկավոր տախտակ» թեստում առնետների շարժումների կոորդինացիան արտացոլող K գործակցի (սայթաքումների հարաբերությունը ակտիվ տեղաշարժման ժամանակին) փոփոխությունները
* 0,1,2,3 – համապատասխանաբար նախաթեստավորման և ՍԾ վաղ, միջին ու ուշ շրջաններ (միջխմբային համեմատություններում՝ 0,1,2 շրջաններում $p>0.05$, 3 շրջանում $p<0.05$): Ցուցանիշների վրա նշված է միջինի ստանդարտ սխալը:

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ այս թեստում ՍԾ խմբի կատարողականությունը գրեթե չի փոխվել, մինչդեռ ստուգիչ խմբում դիտվում է սայթաքումների քանակի նվազման միտում: Վերջինս հավաստի է դառնում փորձարկման ուշ շրջանում, երբ ստուգիչ խմբի կատարողականությունը շուրջ 3 անգամ գերազանցում է ՍԾ խմբին ($p<0.05$):

Այսպիսով, ՍԾ վաղ ժամկետներում դիտվում է շարժողական կոորդինացիայի խաթարում «քայլք կամրջի վրա» և «պտտաձող» թեստի արդյունքներով: Պետք է նկատի ունենալ այն հանգամանքը, որ «քայլք կամրջի վրա» թեստը հատկապես սելեկտիվ է համարվում ուղեղիկի վնասման համար, քանզի պահանջում է էքստերո- և պրոպրիոցեպտիվ ինֆորմացիայի միաժամանակյա համակարգում: Գրականության տվյալները վկայում են, որ նման տեղաշարժերը կապված են օքսիդատիվ սթրեսի հետ [5, 10]: Մեր նախորդ հետազոտության արդյունքները նույնպես ցույց են տվել, որ ՍԾ հենց վաղ ժամկետներում դիտվում է լիպիդային գերօքսիդացման արգասիք հանդիսացող՝ մալոնային երկալդեհիդի քանակի մեծացում [1]:

Շարժողական ուսուցման դասական՝ «պտտաձող» թեստում, նույն այս ժամկետում նկատվող խանգարումը ևս ընդգծում է ՍԾ վաղ շրջանի առավել մեծ ազդեցությունը շարժողական համակարգի վրա: Միջին և ուշ ժամկետներում, սակայն, ՍԾ խմբի ցուցանիշները մոտեցել են ստուգիչին: Այստեղ կարևոր է նշել նաև այն, որ այս թեստում կատարողականության համար պատասխանատու են նաև ուղեղի այլ բաժիններ, ինչպես օրինակ քալամուսի վենտրոլատերալ և վենտրոմեդիալ կորիզները [12], կողմնային պալիդար կորիզները [13]: Հետևաբար այս կառույցները կարող են որոշակի դեր խաղալ վերոնշյալ ցուցանիշների հարաբերական քարելավման հարցում:

Այսպիսով, շնորհիվ ուղեղիկը ներառող հարմարվողական մեխանիզմների գործարկման՝ ՍԾ միջին և ուշ ժամկետներում առնետներին հաջողվում է ձեռք բերել այն շարժողական հմտությունները, որոնք անհրաժեշտ են պտտաձողի և կամրջի վրա համակարգված գործունեության համար: Այս իմաստով ուղեղիկը և շարժումների կարգավորմանը մասնակցող այլ կառույցներ հանդես են բերում բավական արտահայտված պլաստիկ հատկություններ: Միևնույն ժամանակ «փոսիկավոր տախտակի թեստի արդյունքները ցույց են տալիս, որ 70 օրյա ժամկետում զարգացող հարմարվողականությունը, այնուամենայնիվ, չի կարելի լիարժեք համարել, քանի որ այս պայմաններում ՍԾ առնետները կատարողականությամբ զգալիորեն զիջում են ստուգիչ խմբին:

Ստացված տվյալների մեկնաբանման համար բանալի կարող են ծառայել գրականության այն տվյալները, որոնք վկայում են շարժողական ակտիվության և շարժողական ուսուցման ազդեցության ներքո ուղեղիկում տարաբնույթ տեղաշարժերի առաջացման մասին: Այսպես, ուսուցումը առավելապես նպաստում է ուղեղիկի կեղևում նոր սինապսների գոյացմանը, դրանց խտության վերաբաշխմանը [8], իսկ շարժողական ակտիվությունը նպաստում է անգիոգենեզին [6]: Ըստ երևույթին, ՍԾ վաղ ժամկետներում առկա որոշակի օքսիդատիվ վնասման պայմաններում [1] սինապտոգենեզը խաթարվում է՝ առաջ բերելով «քայլք կամրջի վրա» և «պտտաձող» թեստերում կատարողականության նվազում: Հետագայում շարժողական ուսուցման գործընթացը մասնակիորեն վերականգնվում է, որը համահունչ է այդ ժամկետներում

նաև հակաօքսիդանտային պաշտպանության ակտիվացման պատկերին: Սակայն, շարժողական համակարգման մյուս՝ «փոսիկավոր տախտակ» թեստի արդյունքները խոսում են ՍՇ ուշ շրջաններում փորձնական կենդանիների շարժումների համակարգման անկատարության և հետազոտական ակտիվության նվազման մասին:

Ի մի բերելով ՍՇ և ստուգիչ խմբերի կենդանիների՝ վարքային մարտկոցում դիտված տեղաշարժերը՝ կարելի է եզրակացնել, որ վերոնշյալ թեստերը, արտացոլելով վարքային ակտիվության տարբեր կողմերը, ի հայտ են բերում առնետների շարժողական համակարգի ժամկետ-կախյալ տեղաշարժերի խայտաբղետ պատկեր: Վաղ ժամկետներում առավել արտահայտված են շարժողական ուսուցման հետ կապված գործընթացների շեղումները, որոնք հետագայում մասամբ վերականգնվում են: Սակայն, շարժողության համակարգման աղապտիվ հնարավորությունները սակավաշարժության ողջ ընթացքում մնում են իջած, որն իր արտացոլումն է գտնում կենդանիների վարքի փոփոխությունների ընդհանուր պատկերում:

*Поступила 29.05.06*

## Изменения моторной координации и моторного обучения в условиях гипокинезии

А.С. Григорян

Адекватная координация движений является необходимой составляющей качества жизни. Мозжечок, играющий важную роль в координации движений и моторном обучении, может подвергаться как оксидативному повреждению, так и сдвигам всилу изменения афферентации в гипокинетических условиях. С целью проверки этого предположения были исследованы координация движений и моторное обучение в ранние (7–13 дней), средние (39–45 дней) и поздние (64–70 дней) сроки гипокинезии (ГК). Крысы были подвергнуты тестированию до ГК (претестирование), а также в течение каждого из вышеупомянутых сроков с помощью поведенческой батареи, состоящей из тестов: "инициация движения", "ямчатая доска", "шагание на мосту" и "ротород". Результаты тестов "ротород" и "шагание на мосту" указывают на нарушение моторного обучения в ранние сроки ГК. Нарушение координации движений было выявлено в тесте "ямчатая доска" в поздние сроки ГК. Результаты теста "инициация движения" у гипокинетических животных не отличались от контрольных. В целом можно заключить о снижении адаптивных возможностей системы моторной координации в условиях ГК.

## Changes in motor coordination and motor learning in hypokinesia

A.S. Grigoryan

The adequate motor coordination is an important component of proper quality of life. Cerebellum plays an important role in motor coordination and motor learning, and the hypokinetic conditions might lead to its oxidative damage accompanied by diminution of its afferentiation, thus causing impairment in motor learning and/or coordination. To test this hypothesis we assessed motor learning and coordination abilities of rats during early (7-13 days), middle (39-45 days) and late (64-70 days) terms of experimental hypokinesia (HK). A behavioral battery consisting of walking initiation, hole-board, bridge-walking, and rotorod was presented before the start of hypokinesia (pretesting) and during each of the mentioned above experimental periods. The results of rotorod running and bridge-walking tests revealed impairment in motor learning abilities in the early terms of HK. Motor coordination impairment in the hole-board test was significant in the late terms of HK. Walking initiation of hypokinetic animals did not differ from that of intact animals. A decrease in the abilities of motor coordination system in hypokinesia was demonstrated by the conducted experiment.

## Գրականություն


11. *Գրիգորյան Ա.Ս., Նավասարդյան Գ.Ա., Սիմոնյան Մ.Ա.* Լիպիդային գերօքսիդացումը առնետների ուղեղիկում փորձարարական սակավաշարժության պայմաններում: Հայաստանի բժշկագիտություն, ՀՀ ԳԱԱ, 2006, XLVI, 1, էջ. 31–35:
12. *Акопян В.П.* Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999, с. 240.
13. *Навасардян Г.А., Ерицян Н.Б.* Влияние гипокинезии на условнорефлекторную деятельность. Вестник МАНЭБ, 2003, т.8, 7, с.167–171.
14. *Фанарджян В.В.* Избранные главы нейрофизиологии. Ереван, 2002, с. 285.
15. *Abidin I.P., Agar A.* The effect of chronic restraint stress on spatial learning and memory: relation to oxidant stress, Intern. J. Neuroscience, 2004, 114, p.683–699.
16. *Black J.E., Isaacs K.R., Anderson B.J., Alcantara A.A.,* Greenough *W.T.* Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, July 1990, 87, p. 5568–5572.
17. *Boyden E.S., Katoh A., Raymond J.L.* Cerebellum-dependent learning: the role of multiple plasticity mechanisms, Ann. Rev. Neurosci., 2004, 27 p.581–609.
18. *Brunell N., Hakim V., Isope P, Nadal J.*-P *and Barbour B.* Optimal information storage and the distribution of synaptic weights: perceptron versus Purkinje cell, Neuron, September 2, 2004, 43, p. 745–757.
19. *Colambel C., Lalonde R., Caston J.* The effects of unilateral removal of the cerebellar hemospheres on motor functions and weight gain in rats, Brain Research, 2002, v.950. p. 231–38.
10. *Forster M.J., Dubey A., Kimberly M.D., Stutts W.A., Lal H., Sohal R.S.* Age-related losses of cognitive function and motor skills in mice are associated with oxidative protein damage in the brain, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, May 1996, 93, p. 4765–4769.
11. *Ito M.* Mechanisms of motor learning in the cerebellum, Brain Research, 2000. 886, p.237–245
12. *Jeljeli M., Strazielle C., Caston J., Lalonde R.* Effects of ventrolateral-ventromedial thalamic lesions on motor coordination and spatial orientation in rats, Neuroscience Research, 2003, 47, p.309–316.
13. *Jeljeli M., Strazielle C., Caston J., Lalonde R.* Effects of electrolytic lesions of the lateral pallidum on motor coordination, spatial learning, and regional brain variations of cytochrome oxidase activity in rats, Behavioural Brain Research, 1999, 102, p.61–71.
14. *Lalonde R., Strazielle C.* Motor coordination, exploration, and spatial learning in a natural mouse mutation (nervous) with Purkinje cell degeneration,Behavior. Genetics, January 2003, 33, 1., p. 59–66.
15. *Linden D.J.* From molecules to memory in the cerebellum, Science, 19 September 2003, 301, p.1682–1685.
16. *Martin L.A., Goldowitz D., Mittleman G.* The cerebellum and spatial ability: dissection of motor and cognitive components with a mouse model system, Eur. J. Neurosci., 2003 Oct;18(7), p.2002-10.
17. *Seidler R.D., Purushotham A., Kim S.* J., Ugurbil K., Willingham D., Ashel J. Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning, Science, 2002, 296, p. 2043–46.
18. *Thach W.T., Bastian A.J.* Role of the cerebellum in the control and adaptation of gait in health and disease, Prog. Brain Res., 2004, 143, p.353–66.
19. *Thompson R.F. and Kim J.J.* Memory systems in the brain and localization of a memory, PNAS, Nov. 1996, 93, p.13438–13444.

УДК 611-018.5

# Структурные особенности макрофагов дермы

М.З. Бахшинян, А.В. Азнаурян, А.Л. Минасян

*Кафедра гистологии, кафедра топографической анатомии ЕрГМУ им. М.Гераци*

*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова*: макрофаг, дерма

Кожа обладает своей собственной иммунной системой, которая заключает в себе макрофаги (МФ), кератиноциты, клетки Лангерганса, тучные клетки, мигрировавшие в кожу лимфоциты и эндотелиальные клетки. Взаимодействие этих клеток обеспечивает очень важную и уникальную способность кожи реагировать на антигенные стимулы как на поверхности, так и в толще кожи [4].

Исследование МФ кожи в норме имеет важное научно-практическое значение, поскольку МФ дермы, являясь основным звеном неспецифической иммунной системы покровных тканей, ответственны за первичный контакт без предварительной иммунизации с носителем антигена, за его репрезентацию иммунокомпетентным клеткам специфического звена иммунитета. Следовательно, именно от состояния этих клеток в значительной мере зависит возникновение нормального иммунного ответа на инфекцию [3,5].

Известно, что макрофаги не обладают специфической памятью, поэтому их активизация не приводит к развитию аллергической реакции. С возрастом МФ кожи становятся менее активными и вследствие этого происходит дисбаланс секретируемых ими регуляторных молекул – цитокинов, что приводит к снижению защитных свойств кожи и неправильному поведению других иммунокомпетентных клеток, зависящих от сигналов, посылаемых МФ [2,6].

Несмотря на очевидную важность изучения данного типа клеток, в современной литературе практически не встречается морфологических исследований, посвященных данной проблеме [1].

Цель нашей работы – восполнить этот пробел и продемонстрировать структурные особенности МФ дермы.

## Материал и методы

В качестве подопытных животных использовались беспородные белые крысы-самцы (n=30), прошедшие 30-дневный карантин.

Для подсчета количества МФ за 2 часа до забоя животным (n=10) внутрибрюшинно вводили 50% раствор коллоидного угля. Затем подсчитывали количество макрофагов в 50 полях зрения и выводили средние данные. Также изучалась фагоцитарная активность МФ путем определения фагоцитарного показателя (подсчитывалось количество гранул угля, приходящихся на одну клетку в 50 полях зрения в препаратах от каждого животного). МФ со сверхинтенсивным фагоцитозом определялись в клетках, где количество гранул угля сосчитать не удавалось из-за их многочисленности. Указанные подсчеты проводились под иммерсионным объективом (х900).

Для изучения в трансмиссионном электронном микроскопе кусочки кожи не менее 1 мм толщины фиксировали в 2% растворе глютаральдегида на 0.2М какодиловом буфере при температуре $+4^0$C с последующей фиксацией на том же буфере. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB, контрастировали 0,5% раствором цитратом свинца по Рейнолдсу и просматривали в электронном микроскопе JEM-100B при ускоренном напряжении 80 кВ.

## Результаты и обсуждение

МФ дермы отличаются от всех остальных МФ вытянутой формой клетки, сравнительно слабо выраженными цитоплазматическими отростками, умеренным содержанием лизосом (рис. 1), вакуолей (рис.2,3), обилием рибосом. МФ дермы в основном располагаются в непосредственной близости от фибробластов, коллагеновых фибрилл, причем иногда коллагеновые фибриллы бывают вплетены в их цитоплазму (рис. 4, 5). Следует отметить слабо выраженный полиморфизм дермальных МФ. Наряду с преобладающей формой типичных дермальных МФ – вытянутых, длинных клеток, иногда встречаются клетки менее вытянутые, почти овальной формы. В цитоплазме этих МФ вакуоли более многочисленны (рис. 3). Встречаются также МФ с развитым гранулярным эндоплазматическим ретикулумом (ГЭР) (рис. 7, 8). По сравнению с другими МФ, МФ дермы менее активны – уступают остальным в содержании кислой фосфатазы, по фагоцитозу, их меньше в количественном отношении [1]. Однако в

МФ дермы, как и в других МФ, встречаются отдельные клетки со сверхинтенсивным фагоцитозом (рис. 6).

МФ располагаются во всех слоях дермы поодиночке, иногда небольшими группами. На рис. 1–5 демонстрируются наиболее типичные МФ интактной дермы беспородных белых крыс.

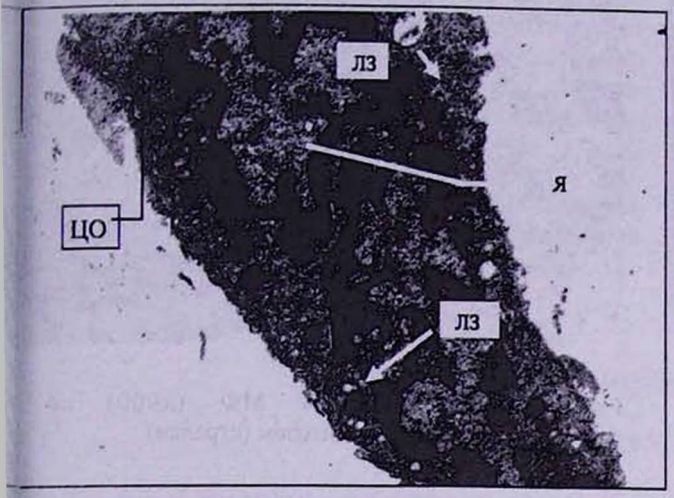



Рис. 1. Макрофаг дермы (х 11 000) с гладкой поверхностью; видны единичные цитоплазматические отростки (ЦО), лизосомы (ЛЗ, стрелки) немногочисленны, ядро (Я)

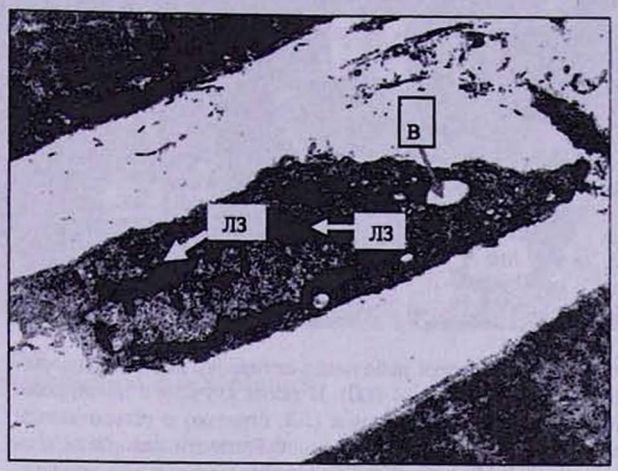



Рис. 2. Макрофаг дермы (х 11 000) с умеренно выраженной складчатостью цитолеммы, единичными лизосомами (ЛЗ, стрелки) и большой вакуолью (В)

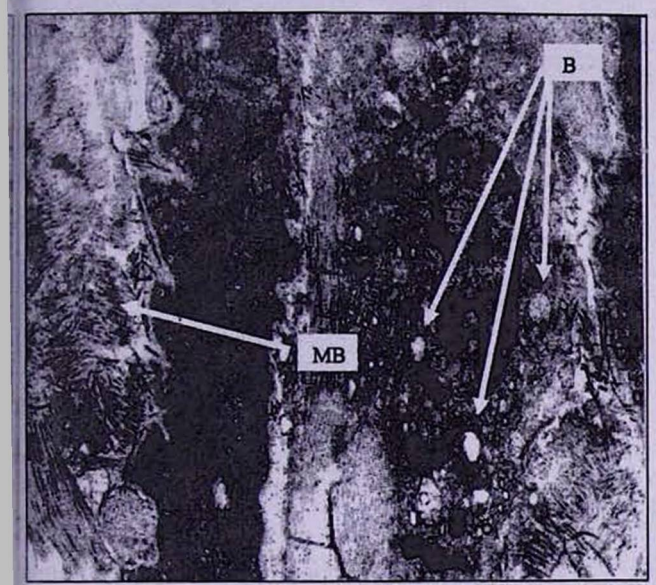



Рис. 3. Макрофаг дермы (х 10 000) с менее вытянутой формой (по сравнению с рис. 1 и 2) и более многочисленными вакуолями (В), по сравнению с предыдущими МФ; в непосредственной близости от МФ – поперечно-полосатое мышечное волокно (МВ)

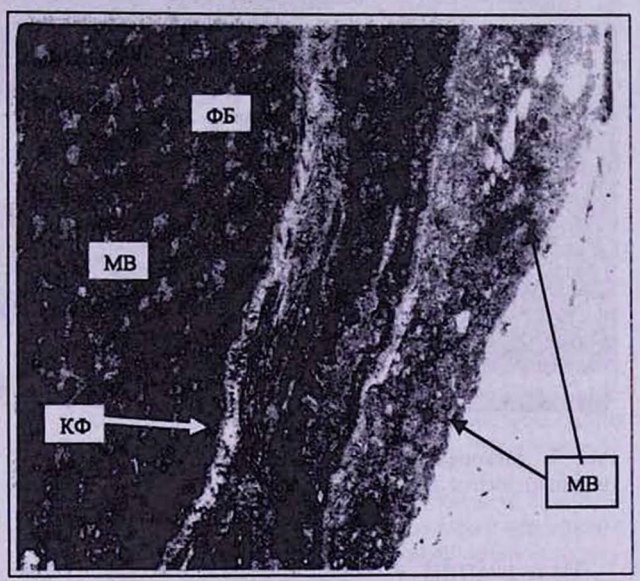



Рис. 4. Макрофаг дермы (х 11 000) с гладкой поверхностью; в непосредственной близости от фибробласта (ФБ) с вплетенными в его цитоплазму коллагеновыми фибриллами (КФ), наблюдаются также мышечные волокна (МВ)

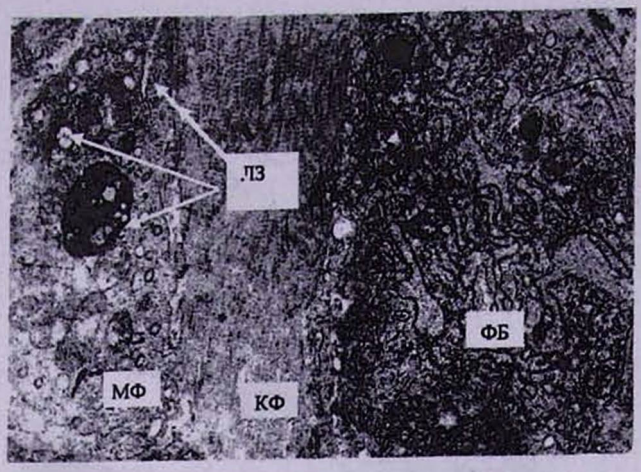



Рис. 5. Наблюдается небольшая активация дермальных макрофагов в норме (х 14 000). В таких случаях в цитоплазме МФ наблюдаются лизосомы (ЛЗ, стрелки) с гетерогенным содержимым; в непосредственной близости находятся коллагеновые фибриллы (КФ), с другой стороны к ним прилегает фибробласт (ФБ)

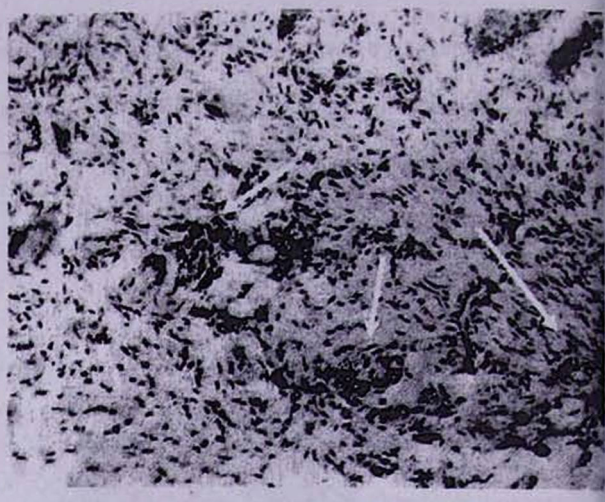


Рис. 6. Наблюдаются МФ (х900) со сверхинтенсивным фагоцитозом (стрелки)

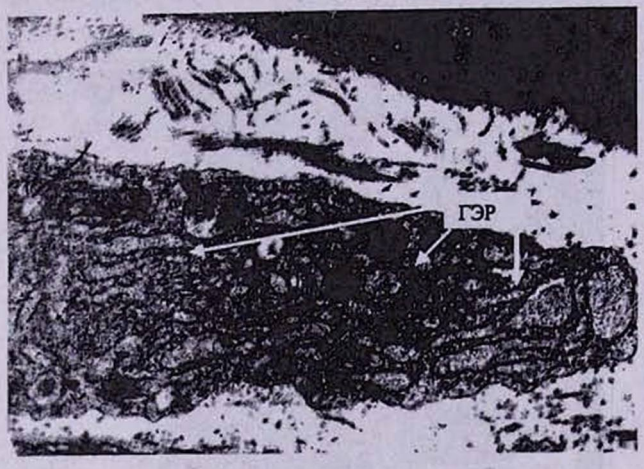



Рис. 7. Макрофаг дермы (х 14 000) с развитым ГЭР (стрелки), видны лизосомы

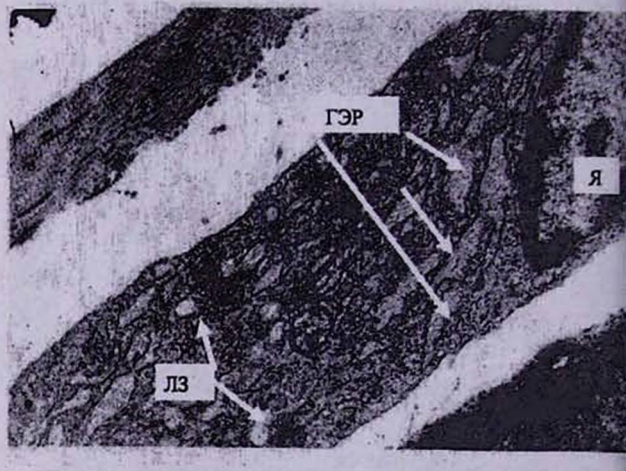



Рис. 8. Макрофаг дермы (х 11 000) со слегка расширенными цистернами ГЭР (стрелки), видны единичные лизосомы (ЛЗ), ядро (Я)

Надо заметить, что зачастую наблюдаемые контакты МФ с фибробластами и коллагеновыми фибриллами свидетельствуют о важной органоспецифической способности МФ дермы, а именно они принимают участие в локальной регуляции местного гомеостаза, принимая вместе с фибробластами участие в синтезе межклеточного вещества дермы [1].

Таким образом, из проведенного исследования следует, что МФ дермы в норме являются весьма активными клетками, участвующими в поддержании местного гомеостаза. Об этом свидетельствует наличие в цитоплазме, помимо типичных для МФ органоидов, лизосом, а также вакуолей и развитого гранулярного эндоплазматического ретикулума.

*Поступила 12.12.05*

## Մաշկի մակրոֆագերի անդրկառուցվածքային առանձնահատկությունները

Մ. Ջ. Բախշինյան, Ա. Վ. Ազնաուրյան, Ա. Լ. Մինասյան

Մաշկի մակրոֆագերը մնացած մակրոֆագերից տարբերվում են բջջի ձգված ձևով, համեմատաբար թույլ արտահայտված ցիտոպլազմատիկ ելուստներով, լիզոսոմների և վակուոլների չափավոր պարունակությամբ, ռիբոսոմների առատությամբ: Մաշկի մակրոֆագերը հիմնականում տեղադրված են ֆիբրոբլաստների, կոլագենային ֆիբրիլների անմիջական հարևանությամբ, նույնիսկ կոլագենային ֆիբրիլները երբեմն լինում են միահյուսված մակրոֆագերի ցիտոպլազմային: Այլ մակրոֆագերի համեմատ, մաշկի մակրոֆագերը, քիչ ակտիվ են, բթու ֆոսֆատազայի պարունակությամբ և ֆագոցիտոզով զիջում են մյուս մակրոֆագերին, քանակական հարաբերությամբ դրանք քիչ են: Սակայն մաշկի մակրոֆագերում կան և առանձին բջիջներ՝ գերինտենսիվ ֆագոցիտոզով:

## Ultrastructural peculiarities of dermal macrophages

M.Z. Bakhshinyan, A.V. Aznauryan, A.L. Minasyan

The dermal macrophages differ from all other macrophages by the extended form of the cell, rather feebly marked cytoplasmic processes, the moderate contents of the lisosomes and vacuoles, an abundance of ribosomes. The dermal macrophages mainly settle down in immediate proximity from the fibroblasts, collagenic fibrils. The collagenic fibrils are sometimes twisted in their cytoplasm. In comparison with other macrophages, the dermal ones are less active - concede to the rest by the contents of acid phosphatase, phagocytic index, and total quantity of this cells is less. However, in dermal macrophages as well as in other macrophage there are separate cells with superintensive phagocytosis.

## Литература

1. *Бахшинян М. З.* Органоспецифическая характеристика макрофагов в норме, при злокачественном росте и при стимуляции иммунной системы антигеном и ретиноидами. М., 1989. Автореф. докт. дис. 38 с.
2. *Chong B.F., Murphy J.E., Kupper T.S., Fuhlbrigge R.C.* E-selectin, thymus- and activation-regulated chemokine/CCL17, and intercellular adhesion molecule-1 are constitutively coexpressed in dermal microvessels: a foundation for a cutaneous immunosurveillance system, J. Immunol., 2004, 1,172(3):1575–81.
3. *de la Fuente M., Hernanz A., Guayerbas N., Alvarez P., Alvarado C.* Changes with age in peritoneal macrophage functions. Implication of leukocytes in the oxidative stress of senescence, Cell Mol. Biol., 2004; 50: OL 683–90.
4. *Luttikhuizen D.T., Harmsen M.C., de Leij L.F., van Luyn M.J.* Expression of P2 receptors at sites of chronic inflammation, Cell Tissue Res., 2004, 317(3):289–98.
5. *Kissenpfennig A., Henri S., Dubois B., Laplace-Builhe C.* Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells, Immunity, 2005; 22(5):643–54.
6. *Meller S, Winterberg F, Gilliet M, Muller A, Lauceviciute I.* Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous, lupus erythematosus, Arthritis Rheum., 2005; 52(5):1504–16.

УДК 577.11+616–001.28

# Антиоксидантная активность производного 4-бутанолидов в кардиомиоцитах при облучении

Р.Х.Саакян, П.А.Казарян, В.С.Арутюнян, Т.В.Кочикян

*Гематологический центр МЗ РА, Ереванский государственный университет*

*375014, Ереван, ул. Нерсисяна, 7*

*Ключевые слова:* ионизирующее облучение, перекисное окисление липидов, фосфолипаза $A_2$

В связи с развитием атомной энергетики, изменением радиоэкологической обстановки вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, использованием малых доз облучения в практической медицине и научно-исследовательских целях в последние годы заметно возрос интерес к изучению роли перекисного окисление липидов (ПОЛ) в повреждении отдельных органов и систем, в том числе и ткани миокарда после лучевого воздействия [1, 2, 13].

Исследование сердечно-сосудистой системы после действия на организм проникающей радиации свидетельствует о функциональных изменениях важнейших показателей деятельности аппарата кровообращения (артериальное давление, пульс, электрокардиограмма, изменения в миокардиальной жидкости, увеличение потока коронарной артериальной крови [15], снижение сердечного выброса минутного объема крови, быстрое падение плотности в капиллярах). Однако механизмы, обусловливающие молекулярные изменения метаболизма миокарда при ионизирующем облучении, освещены недостаточно.

В последнее время в формировании современных представлений о механизмах биологического действия ионизирующих излучений большое значение приобретает мембранный аппарат клетки.

По мнению подавляющего большинства авторов [6,18], свободнорадикальному окислению липидов принадлежит решающая роль в развитии первичных биофизических процессов лучевого поражения.

Имеющиеся литературные данные [4,5] позволяют предположить, что положительный радиобиологический и терапевтический эффект на организм больных с лучевой патологией могут оказать синтезированные на кафедре органической химии ЕГУ академиком А.А. Аветисян, проф. В.С.Арутюняном и доц. Т.В. Кочикяном производные карбоксилактонов, в частности ВАС-167. Последний получен с помощью взаимодействия амина с хлорангидридом карбоксилактона, строение которого подтверждено инфракрасными спектрами. Скрининговые испытания амидов 2-карбоксиметил(этил) лактонов показали, что эти соединения проявляют гипотензивный, слабо выраженный гемолитический эффект, активность против вирусов герпеса, мышечно-расслабляющее и противосудорожное действие [12]. Однако в спектре биологических свойств соединений выраженной является противоопухолевая активность, а наиболее активным является соединение ВАС-167.

Оценку противоопухолевой активности ВАС-167 производили в соответствии с методическими указаниями [12]. После обнаружения противоопухолевого эффекта на модели лимфолейкоза Р-388 соединение ВАС-167 испытывалось на расширенном спектре штаммов, включающих в себя как сингенные, так и аллогенные опухолевые системы – лимфоидная лейкемия L1210, аденокарцинома молочной железы Са 755, карцинома легкого Льюиса, меланома В-16, саркома S-45, асцитная опухоль Эрлиха. Ежедневно соединение в крахмальном геле вводили мышам линии С 57В1/6, гибридам первого поколения $ВДГ_1$, аутобредным мышам и крысам.

Проведенные исследования показали наличие широкого спектра противоопухолевого действия ВАС-167 на всех использованных модельных системах [3]. Процент торможения роста опухолей варьировал от 59 до 90 %. При лечении мышей с лейкозами средняя продолжительность жизни животных увеличивалась на 53,7–65 %. На основании полученных результатов авторы [4] пришли к заключению, что достаточно высокий противоопухолевый эффект на перевиваемых опухолевых системах, а также низкие показатели острой токсичности [13] ($ЛД_{50}$ при однократном внутрибрюшинном введении белым мышам равняется 1860 мг/кг) и незначительные отрицательные коэффициенты роста животных позволяют считать соединение ВАС-167 перспективным противоопухолевым веществом.

Как известно, ведущим звеном формирования общей неспецифической реакции организма на факторы внешнего воздействия является изменение биологических мембран. В связи с этим важное значение приобретает изучение нарушений метаболизма мембранных

липидов в различных тканях и разработка способов коррекции метаболизма компонентов биомембран при ионизирующем облучении и после применения производного карбоксилактона – ВАС-167 [9].

Цель настоящего исследования – изучение роли активации процессов ПОЛ и деградации мембранных липидов при ионизирующем облучении путем определения интенсивности течения свободнорадикального окисления липидов и активности фосфолипазы $A_2$, а также изучение действия производного 4-бутанолидов (ВАС-167) на ПОЛ и деградацию мембранных липидов в кардиомиоцитах при ионизирующем облучении.

## Материал и методы

В опытах использовали 20 белых крыс-самцов линии Вистар массой 160–180 г. Облучение проводили на аппаратах РУМ–17 в дозе 3 Гр, мощность дозы – 0,26 Гр/мин, кожно-фокусное расстояние – 60 см.

В исследованиях использовали микросомальную фракцию кардиомиоцитов, полученную методом дифференциального центрифугирования при 15000 G [10].

Активность ПОЛ определяли по реакции малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой [11], а активность фосфолипазы $A_2$ – спектрофотометрическим методом [14].

ВАС-167 в виде 0,2 % водного раствора вводили внутрибрюшинно ежедневно (3 дня по одной инъекции в день) из расчета 10 мг/кг массы, начиная с 7-го дня облучения.

Цифровой материал подвергался статистической обработке с использованием критерия достоверности и различий Фишера-Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Известно, что стационарный уровень ПОЛ присущ всем нормально функционирующим тканям и имеет важное значение в формировании адекватных изменений метаболических процессов и функциональной активности клеток, органов и систем организма в ответ на изменение внешней среды [16]. При этом как высокий, длительно сохраняющийся уровень ПОЛ, так и чрезвычайно низкий уровень приводит к развитию патологии. Это обусловлено прежде всего тем, что процессы ПОЛ необходимы для обновления липидного слоя мембраны, поддержания устойчивого состояния мембранозависимых образований и ферментов, таких как аденилат- и гуанилатциклазы, АТФазы, ДНК-мембранный комплекс, рецепторы, в том числе и иммунные [6–8].

Полученные нами данные (рис. 1) указывают на резкое (четырехкратное) усиление процессов ПОЛ в кардиомиоцитах при лучевой патологии, что, по-видимому, можно объяснить снижением уровня антиоксидантов в кардиомиоцитах.

Предполагается, что усиление ПОЛ, вызывающее существенные нарушения в легочном метаболизме, влечет за собой и нарушение мембранной проницаемости для ионов кальция и тем самым способствует активации фосфолипазы $A_2$, что приводит к удалению токсичных переокисленных жирнокислотных остатков фосфолипидов. Как известно, образующиеся в результате действия фосфолипазы $A_2$ лизофосфатиды (лизофосфатидилхолины и лизофосфатидилэтаноламины) в определенной концентрации могут оказывать цитотоксическое действие, повреждая мембранные структуры клетки. Следует подчеркнуть тесную взаимосвязь перекисного и фосфолипазного гидролиза фосфолипидов. Молекулы с перекисными группировками с большей эффективностью атакуются фосфолипазами, чем интактные [17].

Согласно результатам проведенных нами исследований (рис. 2), ионизирующее облучение сопровождается двукратным усилением активности фосфолипазы $A_2$. Можно предположить, что повышение активности фосфолипазы $A_2$ в кардиомиоцитах, катализирующей

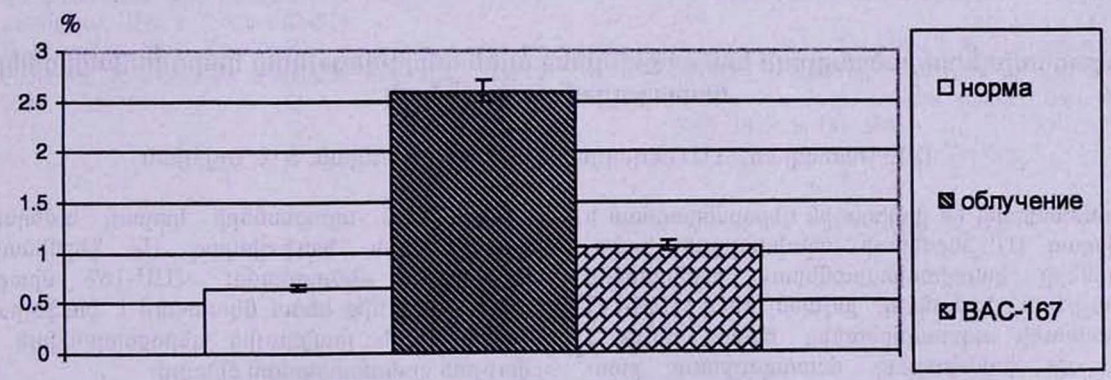



Рис. 1. Активность ПОЛ (усл. ед.) в кардиомиоцитах в норме, при ионизирующем облучении и после применения ВАС-167

реакции деацилирования фосфатидов-глицеридов, приводит к повышению пула неэстерифицированных жирных кислот (преимущественно полиеновых жирных кислот), в частности арахидоновой, которая вовлекается в различные метаболические процессы, в том числе и в реакции свободнорадикального окисления с выходом большого количества липидных перекисей.

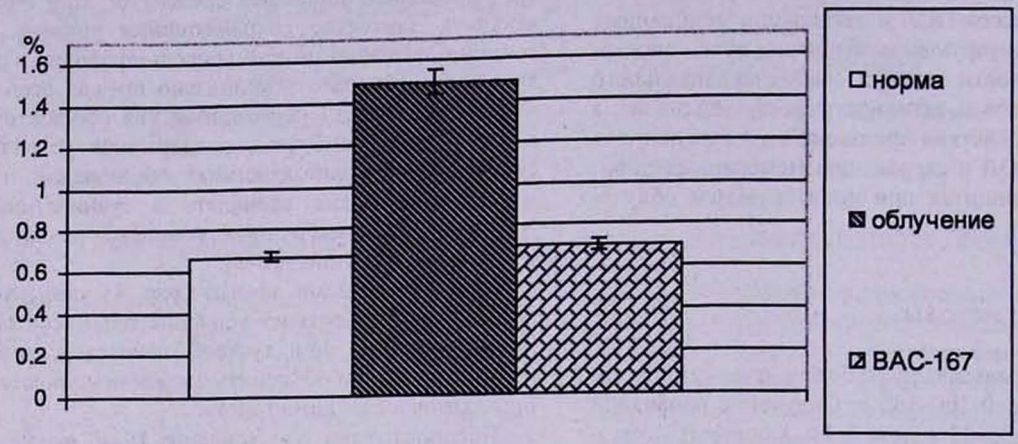



Рис. 2. Активность фосфолипазы $A_2$ (усл. ед.) в кардиомиоцитах в норме, при ионизирующем облучении и после применения ВАС-167

Таким образом, развитие лучевой патологии характеризуется выраженными признаками структурно-функциональной дезорганизации кардиомиоцитов, обусловленными усилением ПОЛ и повышением фосфолипазной активности в этом органе. Изменения указанных биохимических показателей со всей очевидностью позволяют говорить об их существенном патогенетическом значении в развитии почечных нарушений при ионизирующем облучении.

Исходя из установленных выраженных мембранодестабилизирующих процессов свободнорадикального окисления, представляется целесообразным купирование данных изменений использованием соединений, обладающих антиоксидантными свойствами.

Согласно нашим данным, ВАС-167 обладает определенным нормализующим действием на ПОЛ и фосфолипазный гидролиз при облучении. После применения ВАС-167 наблюдается выраженная тенденция к нормализации активности фермента и стабилизации перекисеобразования, что в определенной степени можно объяснить его мембраностабилизирующим свойством.

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что ВАС-167 характеризуется мембраностабилизирующим свойством и определенной эффективностью в плане регуляции нарушенных метаболических процессов при ионизирующем облучении.

*Поступила 03.08.05*

## 4-բութանոլիդների ածանցյալի հակաօքսիդանտային ակտիվությունը կարդիոմիոցիտներում ճառագայթման ժամանակ

Ռ.Խ.Սահակյան, Պ.Ա.Ղազարյան, Վ.Ս.Հարությունյան, Տ.Վ.Ղչիկյան

Ուսումնասիրվել են լիպիդային գերօքսիդացման և ֆոսֆոլիպազ $A_2$ ֆերմենտի ակտիվության փոփոխությունները կարդիոմիոցիտներում իոնիզացնող ճառագայթման ժամանակ, ինչպես նաև ՎԱՍ-167 պատրաստուկի օգտագործումից հետո: Ցույց է տրված, որ իոնիզացնող ճառագայթումը բնութագրվում է կարդիոմիոցիտների լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսների կտրուկ ուժեղացմամբ, ինչպես նաև ֆոսֆոլիպազ $A_2$ ֆերմենտի ակտիվության մեծացմամբ: ՎԱՍ-167 միացության օգտագործումից հետո նկատվում է ֆոսֆոլիպազ $A_2$ ֆերմենտի և լիպիդային գերօքսիդացման ակտիվության կանոնավորման միտում:

## The antioxidant activity of 4-butanolide derivative in cardiomyocytes at irradiation

R.Kh.Sahakyan, P.A.Ghazaryan, V.S.Harutunyan, T.V.Kochikyan

It is shown that ionizing irradiation is characterized by stimulation of the lipid peroxidation reaction and of phospholipase A2 activity in membranes of cardiomyocytes. Using VAS-167, normalization of the lipid peroxidation and phospholipase activity was demonstrated.

## Литература


1. *Абакумов Г.З., Галицкий Э.А., Селевич М.И.* Перекисное окисление липидов в крови людей, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами. Радиобиологический съезд. Киев, 20–25 сентября 1993. Тез. докл., Пущино, 1993, с. 3.
2. *Алехина С.М., Дробнинская Л.В., Халавко И.П.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система крови у лиц, подвергающихся радиационному воздействию в связи с аварией на ЧАЭС. Радиобиологический съезд. Киев, 20–25 сентября 1993. Тез. докл., Пущино, 1993, с. 12.
3. *Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Глотова Т.В., Ширинян С.М., Аветисян А.А. и др.* Авт. свидетельство N1540069 (СССР) Производные 4-бутанолидов, проявляющие противоопухолевую активность, 1989, ДСП.
4. *Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Аветисян А.А., Кинзирский А.С.* Синтез и противоопухолевая активность амидов 2-карбоксилметил(этил)-4-алкоксиметил-4-бутанолидов (пособие для служебного пользования). Ереван, 1991, с. 15–19.
5. *Арутюнян В.С., Кочикян Т.В., Аветисян А.А., Кинзирский А.С.* Противоопухолевая активность в ряду производных 4-бутанолидов. Актуальные проблемы экспер. и клин. медицины. 1998, с. 409.
6. *Барабой В.А., Орел В.Е., Карнаух И.М.* Перекисное окисление и радиация. Киев, 1991.
7. *Бурлакова Е.Б., Сторожев Н.М., Храпова Н.Г.* Исследование роли фунциональных групп в действии фосфолипидов как синергистов окисления. Биол. мембраны, 1990, т. 7, 6, с. 612–618.
8. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники. Биофизика, 1991, т. 29, с. 33–35.
9. *Егиазарян А.Р., Казарян П.А., Арутюнян В.С. и др.* Активность ферментных систем фосфатидогенеза и содержание метаболитов липидов при облучении и после применения 4-бутанолидов. В сб. материалов I науч.-мед. конференции «Здоровье человека». Ереван, 2002, с. 179.
10. *Казарян П.А., Карагезян К.Г.* Изменение ферментных систем липогенеза и метаболитов липидов в мозгу и печени при голодании и адреналиновом возбуждении. В кн.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, 1974, с. 75–86.
11. *Ланкин В.З., Гуревич С.М., Бурлакова Е.Б.* Биоантиокислители. М., 1975, 73с.
12. *Софьино З.*П. Первичные отбор противоопухолевых препаратов. Метод. рекомендации. 1980, с. 35.
13. Химиотерапия злокачественных опухолей /под ред. Н.Н.Блохина. М., 1977, с. 181.
14. *Grassl M., Maellering H.* Anal. Chem., 1969, 243, p. 416–423.
15. *Haasler G.B., Phyne T.L., Komorovski R., Boerboom L.E., Sagar K.B.* The lack of effect of hemodilutiom, myocardial water content, and increased coronary artery blood flow on integrated myocardial ulrtasonic bakceatter in the beathing canine heart, Ultrason. Imaging, 1993, Jan., 15(1), p. 25–35.
16. *Halliwell B., Gitteridge J.M.* Free radicals in biology and medicine. Oxford, Cl. Areton press, 1989.
17. *McLean L.R., Hagaman K.A., Davidson W.S.* Role of lipid structure in the activation of phospholipase $A_2$ by peroxidized phospholipids, Lipids. 1993, 28, 8, p. 505–509.
18. *Poliakova N.V., Shishkina L.N.* The action of gamma radiation at different dose rates of lipid peroxidation processes in mouse tisssues. Radiats. Biol. Radioecol., 1995, 35(2), p. 181–188.

УДК. 578.821.5:615.371

# Изменение фенотипа ядер и ядерных структур клеток HEp-2 при острой инфекции вируса энцефаломиокардита (Columbia SK)

З.А. Каралян, Н.Г. Джагацпанян, М.Г. Гаспарян, З.Р.Тер-Погосян, Ю.А. Магакян, Л.О. Аброян, Л.А. Акопян, З.Б.Семерджян, А.С. Аветисян, Е.М. Каралова

*Отдел физико-химической биологии клетки Института молекулярной биологии НАН РА*

*375014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

*Ключевые слова*: вирус энцефаломиокардита, ядро, ядрышко, плоидность, эуплоидия

Вирус энцефаломиокардита (EMCV), принадлежит к семейству пикорнавирусов, роду кардиовирусов. В отличие от всех остальных пикорнавирусов EMCV имеет чрезвычайно широкий спектр хозяев. К числу хозяев этого вируса относятся членистоногие, птицы и большинство млекопитающих: грызуны, в том числе крысы и мыши, верблюды, антилопы, лошади, свиньи, слоны, практически все приматы, включая и человека и др. [10]. Подобный охват хозяев, вместе с устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды, привел к повсеместной распространенности этого вируса. Вирусным рецептором, с помощью которого происходит проникновение вируса в клетку, является распространенный рецептор клеточной адгезии – VCAM-1 [6]. Именно этим объясняется способность данного вируса инфицировать клетки различного происхождения – нейронального, мышечного, эпителиального и тем самым вызывать различные клинические проявления: энцефалит, миокардит, поражение нервных ганглиев, диабет и др.

Исследования репликации вируса энцефаломиокардита на клетках HEp-2 (и ее деривате – HeLa) проводились давно, чаще всего для определения способности вируса к продукции интерферона. Изучение же цитопатогенеза при этой инфекции, проводилось весьма редко и не цитофотометрическими методами. Нами впервые предложено исследование влияния этой инфекции на ядерные показатели культуры клеток.

## Материал и методы

*Клетки.* HEp-2 – трансформированная перевивная линия карциномы гортани человека. Клетки культивировались в среде Eagle MEM с добавлением 10% бычьей сыворотки. Посевная доза 1 x $10^5$ клеток/мл. Монослой получали через 48 часов после начала пассирования. Клетки предоставлены лабораторией Dr. Pascale Galea (Trophos), Марсель, Франция и Институтом полиомиелита, Москва.

*Вирус.* Использовался EMCV – штамм (Columbia-SK), предоставленный Институтом вирусологии АН России, Москва. Для получения острой вирусной инфекции EMCV использовался в дозе 0,1 $TCD_{50}$ на клетку. Во всех клеточных культурах в качестве исходного употреблялся 48-часовой монослой. Опыт проводился при 37$^0$C. Вирусный титр рассчитывался по методу Kärber. Изучение всех параметров проводилось в срок 1,5; 3; 6; 12; 24; 48 часов после начала инфекции.

*Цитофотометрия* проводилась рутинным методом с использованием ДНК-специфической окраски по Фельгену. Работу проводили на анализаторе изображений микрообъектов (сканирующий микроскоп-фотометр SMP-05 (Opton, DRD), управляющий и анализирующий компьютер Pentium III) и на созданной в Отделе физико-химической биологии клетки ИМБ НАН РА программе многопараметрического анализа микрообъектов. Концентрацию ДНК получали путем деления абсолютных показателей содержания ДНК в ядре на показатели площади ядра.

За диплоидный стандарт (2 «с») принимались нестимулированные лимфоциты человека.

Изучение апоптоза проводилось с помощью метода прямой цитофотометрии на окрашенных по Фельгену препаратах [7–9].

## Результаты и обсуждение

Репликация EMCV в клетках HEp-2 протекала быстро (в течение 24 часов монослой оказывался сильно поврежденным).

Как видно из рис. 1, EMCV в клетках HEp-2 реплицировался быстро, с высокими титрами накопления. В клетках титр вируса достигал своего максимума уже через 24 часа (7,5 $\log_{10}$), затем медленно снижался к 72 часам. Это объясняется разрушением вируса в надосадочной жидкости при температуре 37$^0$C.

Через 48часов после начала инфекции 94,3±12,1 % клеток были мертвыми, а целостность монослоя была значительно нарушена уже к 24 часам.

Под действием вируса в популяционных показателях культуры клеток НЕр-2, происходили значительные изменения, отраженные в табл. 1.

Как видно из таблицы, в клетках НЕр-2 при вирусной инфекции наступает резкое угнетение митозов, и начиная с 24-часовой инкубации делящихся клеток не обнаружено.

При исследовании количества ДНК в клеточной популяции НЕр-2 в норме и под действием вируса получены данные, обобщенные на рис. 2. Как видно из рисунка популяция НЕр-2 в целом является гипертетраплоидной, сильно трансформированной, что совпадает с данными литературы [4]. Среднее количество ДНК в контроле равнялось 4,65±0,33 «с» с колебаниями в пределах от 4,3±0,7 до 5,1±0,8 «с». Под действием вируса плоидность культуры после 24-часовой инфекции начинала понижаться (4,5±0,5 – контроль; 4,1±0,4 – 24-часовое действие EMCV), а к 48 часам разница с контролем становилась достоверной (4,4±0,4 – контроль; 3.4±0.2 – 48-часовое действие EMCV; $p<0,05$).

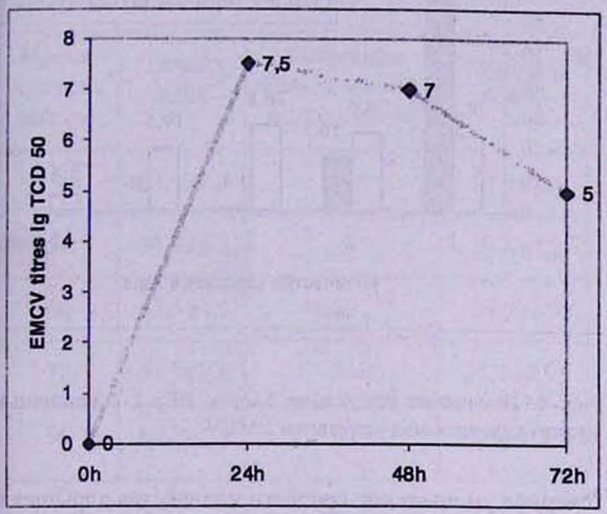



Рис. 1. Динамика репликации EMCV в клетках НЕр-2

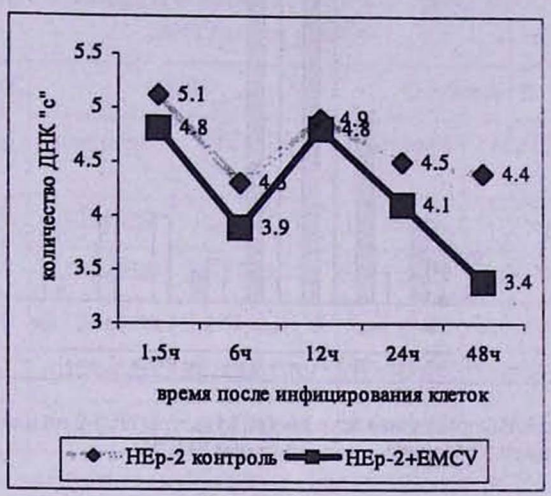



Рис. 2. Изменение количества ДНК в ядрах популяции НЕр-2 в процессе культивирования и под действием EMCV

*Таблица 1*

*Популяционный анализ культуры НЕр-2 при инфицировании EMCV*

| Время инкубации (ч) | Число клеток на ед. площади 0,01мм$^2$ | | Митозы | | Мертвые клетки | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | НЕр-2 контроль | НЕр-2 + EMCV | НЕр-2 контроль | НЕр-2 + EMCV | НЕр-2 контроль | НЕр-2 + EMCV |
| 49,5 | 14,1±0,3 | 13,2±0,8 | 4,9±0,5 | 4,1±0,6 | 0,3±0,06 | 0,5±0,07 |
| 54 | 15,6±0,2 | 10,1±0,8 | 4,6±0,5 | 2,4±0,4** | 0,4±0,07 | 1,9±0,5* |
| 60 | 16,3±0,4 | 2,7±0.1** | 4,5±0,5 | 1,0±0,5** | 1,2±0,1 | 17,1±1,9† |
| 72 | 18.2±0,4 | 0,09±0,03†† | 3,3±0,4 | – | 1,0±0,1 | 44,6±8,9† |
| 96 | 22,9±0,5*** | 0,01±0,001†† | 2,9±0,4†† | – | 0,5±0,07 | 94,3±12,1† |

*достоверно выше по сравнению с контролем и предыдущим измерением, $p<0,01$;
** достоверно ниже по сравнению с контролем, $p<0,005$;
*** достоверно выше по сравнению с предыдущими измерениями, $p<0,01$;
† достоверно выше по сравнению с контролем и предыдущим измерением, $p<0,001$;
†† достоверно ниже по сравнению с предыдущими измерениями, $p<0,005$

Помимо колебаний количества ДНК, значимые изменения произошли и в структуре содержания эуплоидных и анэуплоидных клеток. Процент эуплоидных и околоэуплоидных клеток в культуре НЕр-2 под действием EMCV достоверно возрастал. Если в контрольной популяции (96-часовой) общее количество эуплоидных и околоэуплоидных клеток было равно 13±4,1%, то под действием 48-часовой инфекции EMCV их число увеличивалось и достигало 24,1±3,8% (t=1,98, p<0,05). Анализ популяции НЕр-2 в норме и под действием вируса приведен на рис. 3.

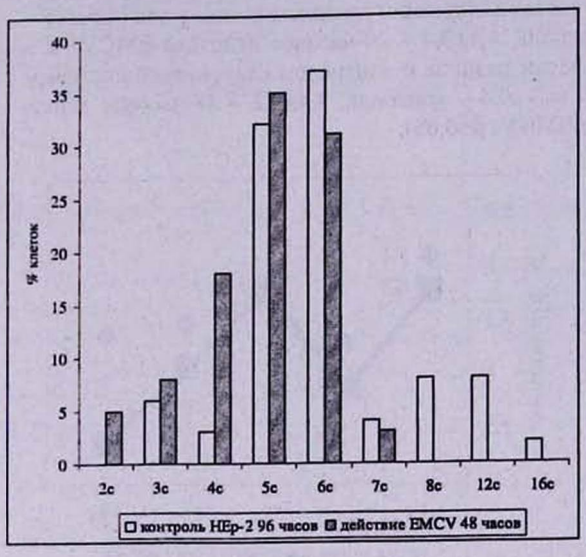



Рис 3. Распределение ядер клеток культуры НЕр-2 по плоидности в контроле и под действием EMCV

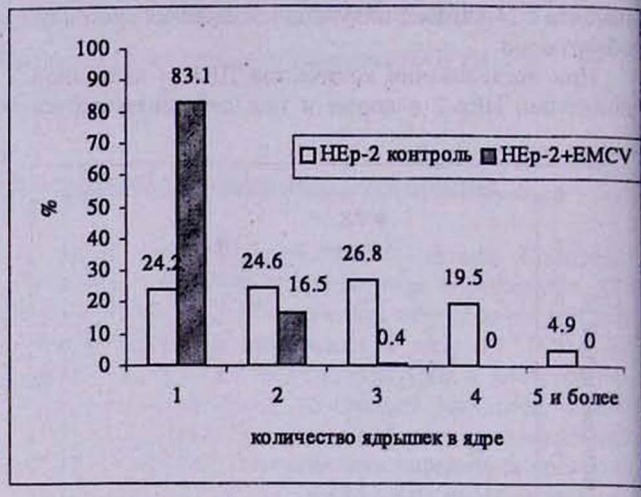



Рис. 4. Изменение популяции клеток НЕр-2 с различным числом ядрышек под действием EMCV

Как следует из рисунка, популяция клеток претерпела значительные изменения под действием вируса. Если в контроле большинство эуплоидных клеток (более 95%) являлись 4 «с» и 8 «с», а диплоидные клетки отсутствовали, то под действием вируса появилась популяция диплоидных клеток (более 5%), а большинство эуплоидных клеток являлись тетраплоидными. Эуплоидные клетки со значениями 8 «с» и 16 «с» исчезли. Это, вероятно, объясняется избирательной цитотоксичностью вируса и деблокированием клеток в фазе $G_2$.

Существенно меняется и структура ядрышкового состава популяции НЕр-2 под действием инфекции EMCV. Рис. 4 отражает изменения в распределении популяции клеток в 96-часовом контроле и при действии 48-часовой инфекции вируса на клетки.

Как видно из рисунка, в контрольной популяции почти равномерно представлены 1, 2, 3 и 4-ядрышковые клетки, составляющие вместе более 95% популяции. 5-ядрышковые клетки составляют почти 5% популяции. Под действием 48-часовой инфекции EMCV происходит полное исчезновение многоядрышковых клеток (4 и 5), а количество 3-ядрышковых клеток резко уменьшается. Основной популяцией (более 80%) становятся одноядрышковые клетки, имеется также и незначительное количество 2- ядрышковых клеток (16,5%). Вследствие этого зафиксировано достоверное уменьшение среднего количества ядрышек в популяции – в контроле 2,6±0,3, а при воздействии EMCV – 1.3±0.2 (t=3,61, p<0,01).

Под действием EMCV в клетках НЕр-2 наблюдаются изменения площади ядер. В табл. 2 представлены основные данные, отображающие этот процесс.

Как видно из табл. 2, площадь ядер в интактной культуре НЕр-2 практически не меняется, а под действием вируса снижается, начиная с 24-часовой инфекции (когда фиксируются достоверные отличия), и продолжается до конца эксперимента. К 48 часам после начала инфекции этот показатель более чем вдвое ниже по сравнению с интактными клетками. Вероятно, это может объясняться развитием нуклеолиза в погибающих клетках (как следует из табл. 1, их количество резко возрастает именно к 24 часам с момента начала инфекции).

При сопоставлении полученных результатов с уровнем вирусных титров, можно заметить, что основные цитологические изменения в клетках происходят с небольшим опережением максимальных значений титров EMCV.

При изучении изменений концентрации ДНК в ядрах клеток НЕр-2 отмечен достоверный рост этого показателя (в контроле – 2,41±0,18; при 48-часовой инфекции EMCV – 3,86±0,3; t=4,14, p<0,001).

Также зафиксированы достоверные изменения

концентрации ДНК в ядрышках клеток НЕр-2 (2,57±0,28 – контроль; 4,57±0,55 – 48-часовая инфекция EMCV; t=4,83, p<0,005). Это происходит прежде всего за счет уменьшения площади ядрышек, которая к 48 часам инфекции резко снижается (в контроле – 7,8±1,1, а при 48-часовой инфекции – EMCV – 3,9±0,9; t=2,86, p<0,01).

При изучении ядрышково/ядерных соотношений следует учитывать, что отношения суммарного периметра ядрышек к периметру ядра – важный показатель отличия ядер по количеству ядрышек. Он возрастает линейно по мере увеличения количества ядрышек в ядре. Этот параметр отличается стабильностью и наблюдается во всех культурах как в норме, так и под действием вируса. Данные ядрышково/ядерных соотношений по ДНК и площади представлены в табл. 3.

*Таблица 2*

*Изменения площади ядра клеток НЕр-2 в контроле и под действием EMCV*

| Время инкубации (ч) | Площадь ядра | Инфекция EMCV на 48 ч монослой (ч) | Площадь ядра |
|---|---|---|---|
| 49,5 | 63,1±7,5 | 1,5 | 55,3±4,4 |
| 54 | 54,9±6,2 | 6 | 51,5±7,2 |
| 60 | 62,5±4,2 | 12 | 59,0±3,9 |
| 72 | 61,9±9,8 | 24 | 35,1±7,9* |
| 96 | 60,7±3,7 | 48 | 28,5±3,3** |

* достоверно по сравнению с контролем, t=2,12, p<0,05;
** достоверно по сравнению с контролем, t=6,49, p<0,001

*Таблица 3*

*Ядрышково/ядерные соотношения содержания ДНК и площади в клетках НЕр-2 в норме и под действием EMCV*

| Время инкубации (ч) | ДНК | | Площадь†† | |
|---|---|---|---|---|
| | контроль | EMCV | контроль | EMCV |
| 49,5 | 0,127±0,01 | 0,142±0,02 | 0,11±0,01 | 0,11±0,01 |
| 54 | 0,129±0,02 | 0,161±0,01* | 0,11±0,01 | 0,12±0,01 |
| 60 | 0,127±0,01 | 0,147±0,01** | 0,11±0,01 | 0,12±0,01 |
| 72 | 0,114±0,02 | 0,163±0,01† | 0,1±0,01 | 0,12±0,01 |
| 96 | 0,129±0,02 | 0,138±0,02 | 0,11±0,01 | 0,10±0,01 |

* достоверно выше по сравнению с контролем, t=2,28, p<0,01;
** t=1,42;
† достоверно выше по сравнению с контролем, t=2,18, p<0,05;
†† изменения соотношения площадей не достоверны во всех измерениях

Как видно из табл. 3, под действием EMCV в клетках НЕр-2 с 6 часов после начала инфекции достоверно возрастает количество ДНК в системе ядрышко/ядро. Этот показатель значительно повышается на 3 сроках с 6 по 24 часа (на 12 часов тенденция t=1,42). Наконец к 48 часам после начала инфекции разница между контролем и инфекцией EMCV практически исчезает. Повышение количества ДНК в ядрышке и периядрышковом регионе клеток НЕр-2 под действием EMCV может быть результатом того, что синтез рРНК pol-I и pol-III не отключается EMCV [1], следовательно, функционирование ядрышек и клеточный контроль над ними в инфицированных клетках продолжается. Вследствие этого мы полагаем, что повышение количества ДНК в системе ядрышко/ядро в клетках НЕр-2 может иметь компенсаторный механизм.

Все вышеописанные изменения происходят при стабильных показателях соотношения площади в системе ядрышко/ядро как в контроле, так и при вирусной инфекции. Несколько более высокие значения соотношений, полученные в опыте, недостоверны.

Также нами изучался апоптоз, в клетках культуры НЕр-2 как в контрольной популяции, так и под действием EMCV. Изучение апоптоза проводилось на окрашенных по Фельгену препаратах [7–9]. Изучение процентного состава апоптотических клеток показало, что основная часть клеток НЕр-2 под действием инфекции EMCV гибнет именно путем апоптоза. Апоптоз отмечается уже с первых часов пикорнавирусной инфекции. Это явление, вероятно, связано с действием протеаз, например полиовирусной протеазы 3C(pro) [2], активирующего каспазный механизм индукции апоптоза, либо действием протеазы 2A [5].

Как известно, апоптотический индекс представляет интерес не как изолированное явление, а при определении ряда популяционных соотношений, в частности апоптотического и митотического индексов [3]. В табл. 4 и 5 приведены основные данные по соотношениям апоптотических показателей в интактной культуре и при действии вируса.

*Таблица 4*

*Изменения апоптотических соотношений в контрольной культуре HEp-2*

| Соотношения | Сроки инкубации (ч) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 54 | 60 | 72 | 96 |
| Апоптоз/некроз | 2,52 | 3,64 | 5,11 | 1,71 |
| Апоптоз/митоз | 3,32 | 5,05 | 3,41 | 10,4* |

* достоверно выше по сравнению с предыдущими измерениями (число инверсий по u-критерию равно 0, p<0.01)

*Таблица 5*

*Изменения апоптотических соотношений в культуре HEp-2 под действием EMCV*

| Соотношения | Инфекция EMCV на 48-часовой монослой HEp-2 (ч) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 6 | 12 | 24 | 48 |
| Апоптоз/некроз | 2,24 | 1,57 | 3,32 | 25,1* |
| Апоптоз/митоз | 1,80 | 1,82 | 29,2* | 94,7* |

*достоверно выше по сравнению с интактной культурой (число инверсий по u-критерию равно 0, p<0,01)

Как следует из таблиц, соотношение апоптоз/митоз является более тонким показателем для анализа популяционных сдвигов, происходящих в культуре, как в контроле, так и под действием вируса. Из табл. 4 следует, что с увеличением срока инкубации больше клеток в культуре начинает погибать апоптозом.

Под действием вируса число апоптотических клеток начинает возрастать и становиться достоверным к 24 часам с момента начала инфекции. Именно к этому сроку после начала инфекции EMCV начинают наблюдаться наиболее значимые изменения в культуре клеток (табл. 5).

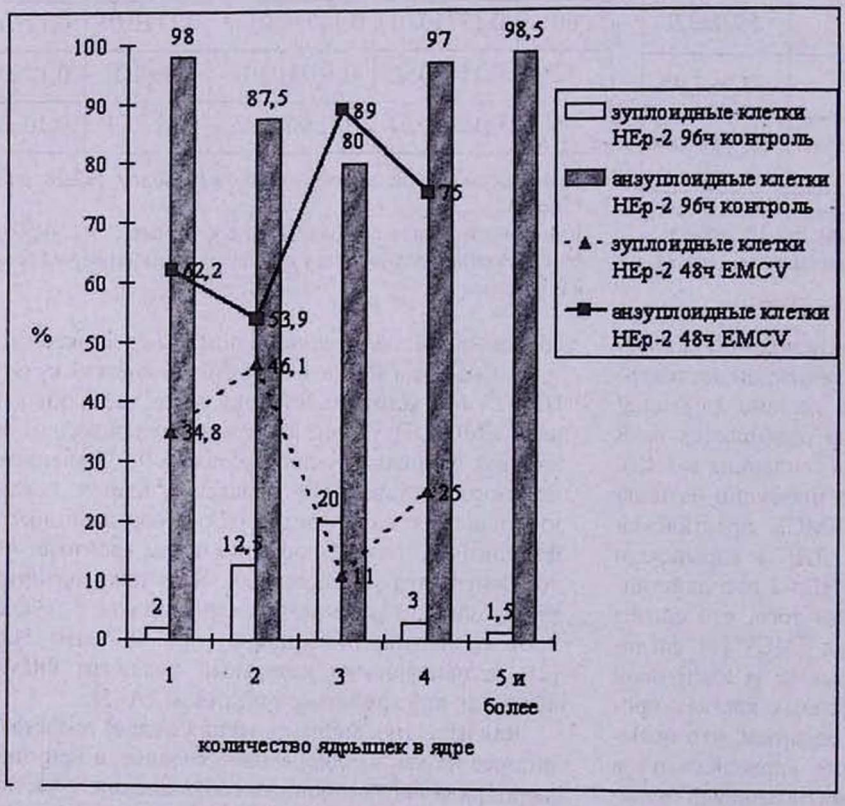



Рис. 5. Зависимость количества эуплоидных клеток от количества ядрышек в ядре в контроле клеток HEp-2 (96ч) и под действием 48-часовой инфекции EMCV (%)

На рис. 5 представлены данные, демонстрирующие связь эуплоидии с количеством ядрышек в ядре в клетках HEp-2. Как следует из рисунка, основная масса эуплоидных клеток в контроле HEp-2 имеет 2 и 3 ядрышка в ядре. Под действием вируса происходит смещение и основная масса эуплоидных клеток теперь содержит 1-2 ядрышка в ядре.

Итак, в клетках HEp-2 при инфекции EMCV наступает резкое угнетение митозов. Основная масса клеток погибает апоптотическим путем. Под действием

EMCV количество ДНК и площадь ядер клеток уменьшаются и увеличивается количество эуплоидных и околоэуплоидных клеток. Меняется структура эуплоидной популяции, если в контроле более 95% эуплоидных клеток являлись 4 «с» и 8 «с», а диплоидные клетки отсутствовали, то под действием вируса появилась популяция диплоидных клеток (более 5%), а большинство эуплоидных клеток являлись тетраплоидными. Под действием вируса достоверно уменьшается среднее количество ядрышек на ядро. Это происходит за счет исчезновения многоядрышковых клеток.

*Поступила 09.02.06*

## HEp-2 բջիջների կորիզի եւ կորիզային կառուցվածքների ֆենոտիպի փոփոխություններն էնցեֆալոմիոկարդիտի վիրուսի (Columbia SK) սուր վարակի պայմաններում

Զ.Ա. Կարալյան, Ն.Գ. Ջաղացպանյան, Մ.Հ. Գասպարյան, Զ.Ռ.Տեր-Պողոսյան, Յու.Հ. Մահակյան, Լ.Օ. Աբրոյան, Լ.Հ. Հակոբյան, Զ.Բ. Սեմերջյան, Ա.Ս. Ավետիսյան, Ե.Մ. Կարալովա

Աշխատանքում հետազոտվել է էնցեֆալոմիոկարդիտի վիրուսի (EMCV) ազդեցությունը HEp-2 բջջային կուլտուրայի կորիզային ֆենոտիպի վրա: EMCV վարակից 48 ժամ անց HEp-2 բջիջները բնութագրվում էին կորիզների ցածր պլոիդությամբ, կորիզների մակերեսի փոքրացումով, կորիզակների քանակի նվազումով և էուպլոիդ բջիջների բարձր տոկոսով: HEp-2 բջիջներում հայտնաբերվել է ԴՆԹ-ի քանակի զգալի նվազում կորիզակ/կորիզ համակարգում EMCV վարակի 6-ից 24 ժամային դիտարկումներում: Հսկիչ HEp-2 պոպուլյացիայում էուպլոիդ բջիջների հիմնական մասում կա 2-ից 3 կորիզակ մեկ կորիզում: EMCV վարակի ազդեցության պայմաններում HEp-2 բջիջների էուպլոիդ բջիջների հիմնական մասում կա 1-ից 2 կորիզակ մեկ կորիզում:

## Changes in the nuclei phenotype and nuclear structures of HEp-2 cells at acute infection of encephalomyocarditis virus (Columbia SK)

Z.A. Karalyan, N.G. Jaghatspanyan, M.H. Gasparyan, Z.R. Ter-Poghossyan, Yu.H. Mahakyan, L.O. Abroyan L.H. Hakobyan, Z.B. Semerjyan, A.S. Avetisyan, Ye.M. Karalova

In has been investigates the action of encephalomyocarditis virus (EMCV) on the nuclear phenotype of HEp-2 culture. The HEp-2 cells surviving 48h after being infected with EMCV display a combination of lower ploidy of the nucleus, its reduced area, fewer number of nucleoli. and higher percentage of euploid cells. In HEp-2 cells we have recorded a significant increase in the amount of DNA in nucleolus/nuclear system in case of 6 to 24 hours of EMCV infection. The main part of euploid cells in control HEp-2 population have 2 and 3 nucleoli in a nucleus. Under the action of EMCV the main part of euploid HEp-2 cells carry 1-2 nucleoli in a nucleus.

## Литература

1. *Aminev, A.G., Amineva S.P., Palmenberg A.C.* Encephalomyocarditis virus (EMCV) proteins 2A and 3BCD localize to nuclei and inhibit cellular mRNA transcription but not rRNA transcription, Virus Res., 2003, 95:59–73.
2. *Barco A., Feduchi E., Carrasco L.* Poliovirus protease 3C(pro) kills cells by apoptosis, Virology, 2000, 20;266 (2):352-60
3. *Bowen I. D., Bowen S. M.* Programmed cell death in tumors and tissues. London, Chapmen and Hall, 1990.
4. *Chen T. R.* Re-evaluation of HeLa, HeLa S3, and HEp-2 karyotypes, Cytogenet. Cell. Genet., 1988;48(1):19–24.
5. Fields N., Knippe D. Fundamental Virology. Raven Press, 1991.
6. *Huber A.S.* VCAM-1 is a receptor for encephalomyocarditis virus on murine vascular endotelial cells, J. Virol., 1994; 68(6) 3453–3458.
7. *Maria S. S.,Vidal B. C., Melo M. L. S.* Image analysis of DNA fragmentation and loss in V79 cells under apoptosis, Genet. Mol. Biol., 2000, 23 p. 1415–4757.
8. *Mello M.L.S., Russo J.* Image analysis of Feulgen-stained c-H-ras-transformed NIH/3T3 cells. Biochem. Cell. Biol., 1990, 68: 1026–1031.
9. *Mello M. L. S.* Discrimination of Feulgen-stained apoptotic nuclei by image analysis, 1999, Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1999 40: 691.
10. *Tesh R.B., G. Wallace.* Observations on the natural history of encephalomyocarditis virus, Am. J. Trop. Med. Hyg., 1978, 27:133–143.

УДК 618.14-002

# Morphological features of endometrial changes

G.G. Agabekyan, L.E. Ayvazyan, K.A. Arsenyan

*Department of anatomical pathology, YSMU*

*375025, Yerevan, Koryun str. 2*

Key words: uterus, pathohistology, hyperplastic changes

During the last years hyperplastic changes of uterus have become a rather complicated and urgent problem involving false malignant changes, "capacitative" enlargements of uterus, characterized by participation of great amount of glands. Hyperplasia of glands is one of the causes of malignant processes development in uterus. Researchers have revealed expressed metaplasia and endometrial epithelium displasia at hyperplastic processes of endometrium [1–3].

The development of endometrial hyperplastic processes (including polyps), leiomyomas of uterus, as well as the condition of the lower parts of genital tract's mucosa are in close connection with hormonal disbalance, such as hyperestrogenemia and progesteron insufficiency [1,3,6]. There are some opinions, according to which in hyperplastic processes of endometrium when lymphoid-cellular infiltration of stroma is detected, focal fibrosis may occur possibly in result of desmoplastic properties of hyperplastic endometrium [4].

Hyperplastic processes of endometrium (escpecially in postmenopausal women) sometimes can cause uterus bleeding and vaginal discharge, which results in increasing the risk of oncological diseases often estimated by clinicians as an initial symptom of malignant neoplasms of genital organs. Endometrial hyperplastic processes can be displayed by acyclic menorrhages and pains in abdominal cavity [4,5].

Mononuclear infiltration, focal fibrosis of endometrial stroma, sclerosis of the walls of spiral arteries are reffered to as manifestations of hyperplastic processes [2]. At the same time, metaplasia and associated changes of endometrial and metaplastic epithelium can serve as symptoms of hyperplastic processes. Till now the possibility of mutual influence of these basic pathological processes has been still out of the attention of scientists.

## Materials and Methods

The investigation is based on the results of the histological study of bioptical operative materials and is aimed to determine the morphological features of the hyperplastic processes of endometrium, as well as to reveal the cause of patients' complaints.

The operative materials; endometrium scrubs, and aspirates obtained from 45 women during 1995 were examined histologically. The average age of the women was 44,4 years. The materials were fixed in 10% buffered formalin solution and were embedded in parafin. Parafin sections (4mcm) were stained with hematoxyllin and eosin.

## Results and Discussion

The investigation materials were subdivided into the following groups according to the age periods (table 1):

*Table 1*

| Age periods | pubertate | reproductive | premenopausal | menopausal |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | 11 - 19 | 20 - 43 | 44 - 52 | 53 |
| Number of cases (45) | 1 | 14 | 26 | 4 |
| % | 2,2 | 31,1 | 57,8 | 8,9 |

According to the table the main contingent is represented by the patients of premenopausal age period, which is characterized by severe hormonal changes, accompanied by physiological depression of reproductive function and hormonal homeostasis reconstruction. The next group is socially more active – reproductive age [14]. The group of the women of pubertate and menopausal age periods is the smallest one group due to the rarity of cases.

The overwhelming majority of the patients had been suffering from uterus bleeding and vaginal discharge accompanied by menometrorrhage, polimenorrhea and anemia. According to the histological investigation results of biopsy and operative materials, the following nosological units causing uterus bleedings were distinguished (tab. 2).

According to the table, the most frequent cause of uterus bleedings is myoma of uterus, which has various histological structures in comparing with myoma, in which fibrosis and sometimes calcification prevailes. Cel-

*Table 2*

| Disease | Quantity of patients |
|---|---|
| | absolute (%) |
| Myoma | 18 (47,4) |
| Chronic inflammatory diseases of genital tract | 6 (15,8) |
| Hyperplastic processes of endometrium including polyps | 9 (23,7) |
| Precancer and cancer of uterus | 5 (13,1) |
| Total | 38 (100) |

*Table 3*

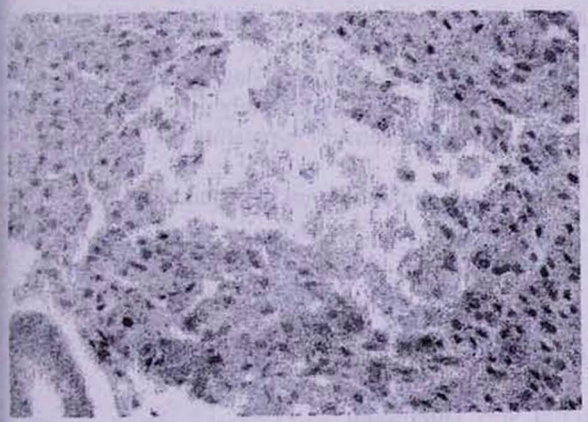
| Types of hyperplasia | Quantity of patients |
|---|---|
| | absolute (%) |
| Glandular | 16 (41) |
| Atypical | 6 (15,4) |
| Simple | 2 (5,1) |
| Complex | 10 (25,6) |
| Precancer with hyperplasia | 3 (7,7) |
| Cancer with hyperplasia | 2 (5,1) |
| Total | 39 (100) |

lular myoma was found more rarely, and epithelioid-cellular myoma was met only in one case. Hyperplastic processes of endometrium (including polyps) follow the mentioned diseases, represented by focal glandular hyperplasia. Retrogressive polyps prevail among polyps. Chronic inflammatory diseases of genital tract and cancer of uterus as causes of bleeding and blood excharge had the same rate of occurrence - 6 and 5 cases correspondingly.

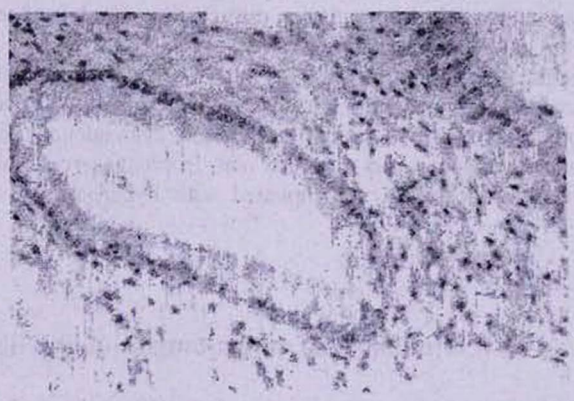
Uterus bleedings and vaginal discharge are referred to precancerous lesions, escpecially in menopausal women, and often are estimated by clinicians as symptoms of malignant neoplasms. However, according to the investigated materials, we may conclude that more frequent causes of uterus bleedings and vaginal discharge are benign processes of uterus. Displastic changes of covering and glandular epithelium of endometrium in chronic inflammation can serve as a basis for malignant regeneration.

The following types of hyperplasia are distinguished depending on the histological examination results (tab. 3).

According to table 3 glandular and complex types of hyperplasia were found more frequently (16 and 10 cases correspondingly). Precancer and cancer of uterus corpus accosiated with hyperplasia were found in 3 and 2 of cases. Focal glandular hyperplasia was often accosiated with squamous cell metaplasia of covering and glandular epithelium (Fig. 1a), more rarely with mucinous metaplasia of endometrial epithelium (Fig. 1b).



a



b

Fig. 1. Focal glandular hyperplasia of endometrium: a) with squamous cell metaplasia of glandular epithelium, b) with mucinous metaplasia of endometrial epithelium. Hematoxillin-eosin staining, magnification X 400.

Squamous cell metaplasia of glandular epithelium mainly developed from the periphery of gland to the center, in some cases against the background of "remained" glandular epithelium, squamous cell metaplasia of central parts of glands was found. In patients with leiomyoma ciliar metaplasia of endometrial epithelium was found. The process of replacement of endometrial epithelium by ciliar type involves more than one gland (Fig. 2).

Eosinophillic and light-cellular changes were observed in focal hyperplasia. Adenoacantosis in some cases can be referred to as a precursor of morulation associated with metaplasia of cytoplasmatic changes of epithelium. Typical morulations with focal accumulation of squamous epithelial cells with central necrosis and leukocyte infiltration were found as well (Fig.3).

Fig. 2. Leiomyoma of uterus - ciliar metaplasia of endometrial epithelium. Hematoxillin-eosin staining. Magnification X 400

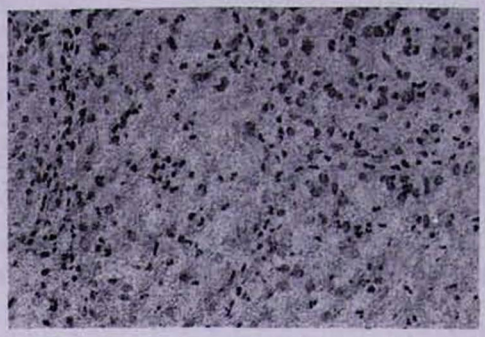


Fig. 3. Typical morulations in the endometrium. Focal accumulations of stratified squamous epithelium with central necrosis and intensive infiltration with neutrofils. Hematoxillin-eosin staining, magnification X 400

lular myoma was found more rarely, and epithelioid-cellular myoma was met only in one case. Hyperplastic processes of endometrium (including polyps) follow the mentioned diseases, represented by focal glandular hyperplasia. Retrogressive polyps prevail among polyps. Chronic inflammatory diseases of genital tract and cancer

Morulations with microabcesses and metaplastic epithelial cell accumulation were also revealed. All types of metaplastic changes of endometrium can imitate cancer of endometrium, which is an important sign for pathologists. In this case the main difference between epithelial benign and cancerous changes are nuclear atypia and infiltrative growth. Besides metaplasia and associated cytoplasmatic changes of epithelium, displasia also is considered to be a cell differentiation disturbance, which is characterized by the presence of cells with pathological signs. Irregular distribution of glands with their focal "accumulation", significant reactive glandular proliferation, imitating glandular hyperplasia and even adenocarcinoma of endometrium, are also met. In precancerous and cancerous processes accompanied with hyperplasia displastic changes of epithelium of the I or rarely II degree of displasia were revealed too. In pubertate patients the similar structures were not found. But changes were revealed in patients of pre- and postmenopausal period. The above mentioned changes of endometrial epithelium were observed mainly in superficial epithelium and in the glandular epithelium, which were localized in the upper parts of endometrial functional layer. More rarely they were found in the glands localized in deep parts of the functional and in the basal layer of endometrium.

Chronic inflammatory infiltrates were revealed in 6 patients represented by small focal accumulations of lymphocytes with admixture of occasional neutrophil granulocytes and plasma cells and with complete absence of macrophage cells. A characteristic feature of inflammatory infiltrate was the presence of large amount of basophils with unapparent signs of degranulation. The same picture was found in the moderately differentiated adenocarcinomas of endometrium in patients of menopausal age period.

In conclusion, more commonly glandular and complex

*Поступила 02.10.06*

## Էնդոմետրիալ փոփոխությունների ձեւաբանական առանձնահատկությունները

Գ.Գ. Աղաբեկյան, Լ.Է.Այվազյան, Կ.Ա. Արսենյան

Հյուսվածաբանական մեթոդներով հետազոտվել են արգանդի լորձաթաղանթի բիոպսիոն և վիրահատական նյութեր ստացված 45 պուբերտատ, ռեպրոդուկտիվ, պրեմենոպաուզալ և մենոպաուզալ տարիքի հիվանդներից: Բոլոր տարիքային խմբերի հիվանդների մոտ հաճախ հայտնաբերվում է գեզծային և համակարգված հիպերպլազիա, մետապլազիա (լորձային, քարթչային, տափակբջջային) և կապված նրանց հետ էնդոմետրիալ էպիթելի փոփոխություններ: Առավել հաճախ նշված փոփոխություններն և դիսպլազիան զարգացել էին պրեմենոպաուզալ և մենոպաուզալ տարիքի կանանց մոտ: Պուբերտատ տարիքի հիվանդների մոտ դիսպլազիան չի հայտնաբերվել:

## Морфологические особенности эндометриальных изменений

Г.Г. Агабекян, Л.Э. Айвазян, К.А. Арсенян

Проведено гистологическое исследование соскобов, аспиратов эндометрия, а также операционного материала у 45 пациенток пубертатного, пременопаузального, менопаузального возраста. У пациенток всех возрастных периодов часто наблюдались железистая и комплексная гиперплазия, метаплазия (муцинозная, реснитчатая, плоскоклеточная) и связанные с ними изменения эндометриального эпителия. Наиболее часто эти изменения и дисплазия развивались у пациенток пременопаузального и менопаузального возраста. В пубертатном возрасте эти изменения встречаются редко, а дисплазия не развивается.

## Literature

1. *Patterson - Keels L., Selvaggi S., Haefner H., Randolph J.F.* Jr. Morphologic assessment of endometrium overlying submucosal leiomyomas, J. Reprod. Med., 1994, 8, p. 579-584.
2. *De Cherney A., Nathan L.* Current Obstetric and Gynecologic. Diagnosis and Treatment. Ninth Edition, 2003.
3. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. СПб., 1995, кн. 1 и 2.
4. *Кузнецова А.В., Пауков В.С., Волощук И.Н. и др.* Морфологические особенности хронического эндометрита. Арх. патол., 2001, 5, с. 8–13.
5. *Хмельницкий О.К.* Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб., 1994.
6. *Cravello L., Porcu G., D'Ercole C. et al.* Identification and treatment of endometritis. Contracept. Fertil. Sex.. 1997, 7-8, p. 585–586.

УДК 547.112+612.616.15+458.83

# Уровень металлопротеинов антиоксидантной и прооксидантной активности крови пациентов при амилоидозе почек

А.С. Алексанян, Р.М. Симонян, А.В. Багдасарян, А.А. Степанян, М.А. Симонян

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятяна НАН РА, Гюмрийская областная больница*

*375014, Ереван, ул.П.Севака, 5/1*

*Ключевые слова*: кровь, металлопротеины, амилоидоз почек

Оксидативный стресс является характерной чертой патогенеза ряда заболеваний (амилоидоз почек, анемия, атеросклероз, уремия). При амилоидозе почек происходит изменение структуры и функции ряда белковых компонентов крови [13,17]. Оксидативное повреждение возникает в результате дисбаланса между анти- и прооксидантными системами крови и клеток почек при амилоидозе, вызывая усиление атеросклероза и анемии после гемодиализа, который снижает активность антиоксидантной защитной системы (витамины Е и С) и содержание кофакторов, ответственных за регулирование ферментативной активности [12]. При гемодиализ-зависимом амилоидозе происходит и карбонильный стресс, что выражается модифицированием белковых структур, окислением аминокислот, липидов, карбогидратов с образованием гликонированных и липидокисленных конечных продуктов [8]. При этом образуется бета-2-микроглобулин, который модифицируется с N (эпсилон)- (карбоксиметил) лизином (КМЛ), что используется как биомаркер гемодиализ-индуцированного амилоидоза почек. Одновременно происходит связывание КМЛ с гемоглобином [14]. При гемодиализ-индуцированном амилоидозе уровень активных форм кислорода (АФК) значительно повышается, увеличивается активность НАДРН-зависимых супероксид-продуцирующих оксидаз [11–13]. АФК вызывают оксидативное повреждение белков, биомембран и стимулируют образование амилоидного вещества [9]. В этом случае предлагается применение антиоксидантотерапии с использованием витаминов Е, С и N-ацетил цистеина, а также более безвредное и эффективное средство гемодиализа – полисулфолана [16].

Цель работы состоит в определении уровня и активности ряда металлопротеинов крови анти- и прооксидантной активности до и после гемодиализа у больных почечной недостаточностью, обостренной амилоидозом почек.

## Материал и методы

Металлопротеины (МП) антиоксидантной активности (МАА) и металлопротеины прооксидантной активности (МПА) получали из крови (по 20 мл) пациентов с амилоидозом почек до и после гемодиализа (11 больных обоих полов, в возрасте 54–61 года и с давностью заболевания 6-7 лет). Гемодиализ осуществляли на диализаторе "Fresenius" (Англия), марки А-2008 С F6. В качестве контроля были использованы показатели донорской крови 8 человек обоих полов. МАА (Cu,Zn-СОД и каталаза из растворимой фракции эритроцитов, церулоплазмин (ЦП) и трансферрин (ТФ) – из сыворотки крови) и МПА (цитохром b5 из растворимой фракции эритроцитов, изоформы цитохрома b558 эритроцитарных мембран (ЭМ) – цитохром b558III, цитохром b558IV, а также $O_2^-$-продуцирующий липопротеин сыворотки – супрол) выделяли и очищали биотехнологическим способом путем ионообменной хроматографии белковых фракций сыворотки, растворимой части эритроцитов и ЭМ на целлюлозах ДЕ-52 и КМ-52 ("Whatman", Англия), сефадексе ДЕАЕ А-50 ("Pharmacia", Швеция) и гельфильтрации на сефадексах G-100 и G-150 (Pharmacia). Цитохром (цит) b558III и цит b558IV выделяли и очищали без использования детергента, заметно снижающего стабильность указанных гемопротеинов [5]. Количество МП определяли путем измерения характерной для данного белка плотности максимального оптического поглощения: для цит b5 при 525 нм, для изоформ цит b558 при 530, супрола – 430, ЦП–610 и ТФ–470 нм. Активность супероксиддисмутазы и супероксид-продуцирующую активность цит b558III и супрола определяли нитротетразолиевым синим (НТС) методом путем измерения процента ингибирования (для СОД) или увеличения (для супрола и цит b558III) образования формазана в результате восстановления НТС супероксидными радикалами ($O_2^-$) [10]. За единицу СОД-активности принимали количество фермента, снижающее продуцирование формазана

(при 560 нм) на 50%. Удельную СОД-активность определяли в расчете на 1 мл эритроцитов. За единицу НАДРН-зависимой $O_2^-$-продуцирующей активности цит b558III и супрола принимали количество белков, повышающих образование формазана на 50% [3]. Удельная $O_2^-$-продуцирующая активность для цит b558III была рассчитана на 1 мл эритроцитов, а для супрола – на 1 мл сыворотки. Для определения $O_2^-$-продуцирующей активности цит b558III в гетерогенной фазе (в ЭМ) к реакционной смеси добавляли 0,5 мл ЭМ, смешанных с 0,04 М калий фосфатного буфера (КФБ), pH 7,4. Метгемоглобин (метHb)-восстанавливающую активность цит b558III определяли путем измерения процента снижения плотности поглощения альфа-полосы (при 565 нм) мет Hb (ферриHb-$Fe^{+3}$) в течение 4–8 ч при 30° [6]. Такое снижение плотности поглощения альфа-полосы прямо пропорционально увеличению уровня образовавшегося ферроHb ($Fe^{+2}$-Hb) при 555 нм. За единицу метHb-восстанавливающей активности цит b558III принимали количество гемопротеина, уменьшающее интенсивность плотности альфа-полосы до 0,05 в течение 30 мин при 30°. Удельная метHb-восстанавливающая активность цит b558III была определена в расчете на 1 мл эритроцитов. При определении метHb-восстанавливающей активности цит b558III в гомогенной фазе величина плотности поглощения изолированного цит b558III (A530) в реакционной смеси (3 мл) составляла 0,02. Расчетный уровень добавленного к реакционной смеси цит b558III в гетерогенной фазе (в 0,5 мл ЭМ) ниже приблизительно в 5–10 раз по сравнению с содержанием цит b558III в гомогенной фазе. Процедура определения метHb-восстанавливающей активности такова: непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра к 2,5 мл свежеполученного метHb из эритроцитов донорской крови и крови больных амилоидозом почек добавляли 0,5 мл изолированного цит b558III (гомогенная фаза) или 0,5 мл ЭМ, смешанных с 0,04 М КФБ (гетерогенная фаза). После быстрого смешивания реакционной смеси ее оставляли в покое и осторожно (без перемешивания) регистрировали снижение плотности альфа-погощения метHb при указанных выше условиях. Оптические спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре «Specord UV-VIS» (Германия) с длиной оптического пути 1 см. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности (P).

## Результаты и обсуждение

При амилоидозе почек наблюдается существенное

*Таблица 1*

***Относительные изменения (%) уровня и активности МАА и МПА крови у пациентов с почечным амилоидозом до и после гемодиализа по сравнению с показателями донорской крови ($P < 0,05$, $n = 8$)***

| МП и их активность | До гемодиализа | После гемодиализа |
|---|---|---|
| Цит b5 | -73,3 ±8,1 | -33,2 ±4,0 |
| Цит b558III | -35,3 ±3,2 | + 56,8 ±4,4 |
| Цит b558IV | - 38,4 ±4,1 | - 23,5 ±1,9 |
| $O_2^-$-продуцир.активность цит b558III в гетерогенной фазе | + 7,3 ±0,5 | + 21,8 ±2,1 |
| $O_2^-$-продуцир.активность цит b558III в гомогенной фазе | + 11,5 ±0,2 | + 17,8 ±1,3 |
| МетHb-восстанавл.активность цит b558III в гетерогенной фазе | + 88,9 ±7,3 | + 45,4 ±3,1 |
| МетHb-восстанавл.активность цит b558III в гомогенной фазе | + 50,0 ±4,9 | + 15,1 ±2,0 |
| Нейтральный цит b558 | + 8,9 ±1,7 | + 65,4 ±4,3 |
| Степень комплексообразов. цит b558III с Hb | + 14,2 раз | + 12,4 раз |
| Супрол | -55,6 ±3,4 | - 72,2 ±6,0 |
| $O_2^-$ -продуцир.активность супрола | -14,3 ±1,6 | + 4,4 ±0,2 |
| Cu.Zn-СОД | + 2,1 ±0,1 | + 2,8 ±0,3 |
| Каталаза | + 202,4 ±31,3 | + 5,7 ±1,1 |
| ЦП | + 131,2 ±13,4 | + 7,7 ±1,0 |
| ТФ | - 69,5 ±4,1 | + 4,7 ±1,2 |

изменение металлопротеинового состава крови. Заметные отклонения уровня и активности претерпевают как МПА, так и МАА. Эндогенный уровень МПА (цитохромы: b5, b558Ш и супрол) существенно снижен (табл.1), несколько снижена и супероксид-продуцирующая активность супрола, а НАДРН-зависимая супероксид-продуцирующая активность цит b558Ш в гомогенной и гетерогенной фазах (в ЭМ) понижена незначительно. С другой стороны, метHb-восстанавливающая активность цит b558Ш резко повышена, особенно в гетерогенной фазе.Таким образом, ключевой гемопротеин ЭМ – цит b558Ш претерпевает не только количественные, но и качественные изменения. Причем снижение уровня цит b558Ш компенсируется повышением его метHb-восстанавливающей активностью. К тому же часть кислого характера цит b558Ш ЭМ превращается в цит b558Ш нейтрального характера (табл.1). При амилоидозе почек резко возрастает комплексообразование между цит b558Ш и Hb непосредственно в ЭМ, поэтому при амилоидозе почек «очищенные» ЭМ имеют еще красноватый цвет по сравнению с ЭМ донорской крови. Проникновением в ЭМ Hb образует нестабильное комплексное соединение с цит b558Ш с характерным оптико-спектральным показателем. Этот комплекс образуется за счет $NO^{\cdot}$, присутствующей в лигандном окружении цит 558Ш как пятый или шестой лиганд в лигандном окружении цит b558Ш [3]. Существует прямо пропорциональная зависимость между степенью формирования комплекса Hb с цит b558Ш и увеличением текучести ЭМ, что способствует проникновению Hb в ЭМ. Это новый механизм оксидативного повреждения и дестабилизации ЭМ. Эффект дестабилизации ЭМ и увеличения степени комплексообразования характерен для многих заболеваний [2], однако степень такого комплексообразования специфична для данного заболевания и может быть использована как новый чувствительный биомаркер дестабилизации ЭМ и гемодиализ-зависимого амилоидоза.

При амилоидозе почек существенно снижены уровень и супероксид-продуцирующая активность другого МПА сыворотки – супрола. Это свидетельствует о существенном изменении состава супрола скорее всего из-за перекисного окисления его фосфолипидных остатков. Происходит снижение стабильности супрола и увеличение степени необратимого агрегирования через 1–1,5 ч после выделения. Это может изменить вязкость сыворотки и в целом крови и изменить не только гемодинамику, но и стимулировать тромбообразование, особенно в бляшках сосудов, вызывая атеросклероз, что в действительности наблюдается при гемодиализ-зависимом амилоидозе почек [13]. Резкое увеличение уровня белка острой фазы –ЦП свидетельствует о наличии воспалительных процессов при атеросклерозе [2]. Однако заметное снижение уровня ТФ в сыворотке крови пациентов с амилоидозом почек свидетельствует об ощутимом нарушении метаболизма железа, что может вызывать и анемию [17]. Об оксидативном стрессе крови свидетельствует и тот факт, что расчетные суммарные уровни МАА (антиоксидантный статус – АС) и МПА (прооксидантный статус – ПС) в сыворотке крови и эритроцитах при амилоидозе почек существенно различаются. Наблюдается повышение АС по сравнению с ПС. При этом уровень супероксид-продуцирующих систем (цит b558Ш и супрол) существенно снижен. К тому же уровень каталазы повышен почти в 2 раза, факт, свидетельствующий о том, что при амилоидозе почек существенно изменяется метаболизм перекиси водорода, а увеличение АС обусловлено повышением уровня каталазы (табл.2). Снижение уровня цит b558Ш ЭМ, а также цит b5 может быть результатом непосредственного воздействия перекиси водорода на эти гемопротеины, которые деградируются этой перекисью [1]. С другой стороны, повышение уровня перекиси водорода (продукта ферментативного дисмутирования супероксидных радикалов [7]) может быть связано с увеличением уровня супероксидов, продуцируемых другими ферментными системами клеток плазмы (НАДРН-зависимые супероксид-продуцирующие оксидоредуктазы), что действительно имеет место при гемодиализ-зависимом амилоидозе почек [11, 13, 16]. Другим источником продуцирования супероксидов может быть перекись водорода, расщепляющаяся при pH 7.4 и выше [15]. Таким образом, механизм оксидативного повреждения крови при амилоидозе почек до диализа может быть связан с нарушением физиологического равновесия между АС и ПС, усилением процесса продуцирования перекиси водорода и супероксидов, а также с количественно-качественными изменениями МПА и МАА и дестабилизацией ЭМ.

*Таблица 2*

*Относительные изменения (%) АС и ПС сыворотки крови и эритроцитов у пациентов с амилоидозом почек до и после диализа по сравнению со 100% контрольными показателями*

| Компоненты крови | До диализа | | После диализа | |
|---|---|---|---|---|
| | АС | ПС | АС | ПС |
| Сыворотка крови | + 61,7 ±4,2 | -68,9±3,6 | + 12,4 ±1,7 | -68,4 ±3,9 |
| Эритроциты | + 202,4 ±31,3 | -128,1 ±17,4 | + 5,7 ±0,3 | = 30,5 ±2,4 |

После гемодиализа картина несколько изменяется. Резко повышается уровень МПА эритроцитов, особенно цит b558Ш (табл.1), несколько увеличивается супероксид-продуцирующая активность цит b558Ш, а его метHb-восстанавливающая активность, хотя почти снизилась наполовину, однако остается выше нормы. Выход нейтрального цит b558 резко повышается, что свидетельствует о существенном изменении состава цит b558Ш после гемодиализа. Остается выше и степень комплексообразования Hb с цит b558Ш в ЭМ. Нетрудно заметить, что на фоне повышения уровня цит b558 происходит повышение его НАДРН-зависимой супероксид-продуцирующей активности. В результате гемодиализа уровень супрола продолжает падать, хотя продуцирование супероксидов имеет тенденцию к повышению. Можно констатировать, что гемодиализ практически не вызывает регулирования уровня МПА и повышения стабильности ЭМ. Однако этот гемодиализ практически регулирует уровень МАА (каталаза, ТФ, ЦП), хотя уровень Cu,Zn-СОД не изменяется в результате гемодиализа. Эти изменения отражаются на АС и ПС сыворотки крови и эритроцитов. АС имеет тенденцию к регулированию, ПС сыворотки крови снижается (из-за снижения уровня супрола),а в эритроцитах несколько повышен по сравнению с показателями донорской крови.

Таким образом, после гемодиализа дисбаланс между АС и ПС «смягчается», хотя стабильность ЭМ и супрола остается еще пониженной. Этим двум факторам необходимо придавать особое значение для повышения эффективности гемодиализа.

*Поступила 12.12.05*

## Երիկամային ամիլոիդոզով հիվանդների արյան հակաօքսիդանտային եւ պրոօքսիդանտային ակտիվությամբ մետաղապրոտեինների մակարդակները

Ա.Ս. Ալեքսանյան, Ռ.Մ. Սիմոնյան, Ա.Վ. Բաղդասարյան, Ա.Ա. Ստեփանյան, Մ.Ա. Սիմոնյան

Երիկամային ամիլոիդոզով հիվանդների արյան մեջ դիտվում է հակա- և պրոօքսիդանտային ակտիվությամբ մետաղապրոտեինների էնդոգեն մակարդակների միջև առկա հաշվեկշռի որոշակի շեղում: Հեմոդիալիզից հետո արյան շիճուկի և էրիթրոցիտների հակաօքսիդանտային և պրոօքսիդանտային կարգավիճակների միջև առկա հաշվեկշռի շեղումը նվազում է, սակայն սուպրոլի և էրիթրոցիտների թաղանթների կայունությունը դեռևս մնում է ցածր:

## The level of blood metalloproteins of antioxidative and prooxidative activities in patients with renal amyloidosis

A.S.Alexanyan, R.M.Simonyan, A.V.Baghdasaryan, A.A.Stepanyan, M.A.Simonyan

In patients with renal amyloidosis a characteristic disbalance between the endogeneous levels of blood metalloproteins anti- and prooxidative activities takes place. After hemodialysis the disbalance between antioxidative and prooxidative statuses of the blood serum and erythrocytes reduces. However, the stability of suprol and erythrocytes membrane is still low.

## Литература

1. *Симонян Г.М., Григорян Г.Г., Симонян Р.А., Симонян М.А.* В кн.: Актуальные вопросы военной медицины. Гос.мед. университет, Ереван, 1999, с.48.
2. *Симонян Г.М., Нерсесян А.К., Симонян Р.М., Бабаян М.А., Симонян М.А., Галоян А.А.* Нейрохимия, 2005, 22, с.125.
3. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Бабаян М.А., Карапетян А.В., Симонян М.А.* Мед. наука Армении. 2003, XLIII, 1 с.30.
4. *Симонян М.А., Симонян Г.М.* Лицензия изобрет. № 341 Армпатента. Ереван, 1997.
5. *Симонян М.А., Симонян Г.М., Симонян Р.М.* Лицензия изобрет. № 908 Армпатента. Ереван, 2001.
6. *Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян М.А.* Мед. наука Армении, 2004, XLIV, 1, с. 43.
7. *Fridovich I.* Ann. Rev.Biochem., 1995, 64, p.97.
8. *Inagi R., Miyata T.* Blood Purif., 1999, 17, p.95.
9. *Nakamura M., Ando Y.* Rinsho Byori, 2003, 51, p.140.

10. *Nishikimi M., Rao N.G., Jagi K.* Biochem.Biophys.Res.Communs, 1972, 62, p.849.
11. *Morena M., Delbosc S., Dupuy A.M., Canaud B., Cristol J.P.* Hemodial.Int., 2005, 9, p.37.
12. *Morena M., Cristol J.P., Canaud B.* Blood Purif., 2000, 18, p.191.
13. *Morena M.., Cristol J.P., Senecal L. et al.* Kidney Int.Suppl.. 2002, 80, p.109.
14. *Motomiya Y., Oyama N., Iwamoto H., Uchimura T., Marujama I.* Kidney Int., 1998, 54, p.1357.
15. *Simonyan M.A.* Biochem.Biophys.Res.Communs, 1982, 108, p.1751.
16. *Tomo T., Matsuyama K., Nasu M.* Blood Purif., 2004, 22, p.72.
17. *Wratten M.L., Tetta C., Ursini F., Sevanian A.* Kidney Int.Suppl., 2000, 76, p.S126.

УДК 616 – 081.7

# Экспрессия активности генов ферментов окиси азота в трофобласте человека

Э.М. Амбарцумян, А.А. Енгибарян

*Медицинский центр "Шенгавит", кафедра биологии ЕрГМУ им. М. Гераци*

*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова:* окись азота, цитотрофобласт, фактор, ингибирующий лейкемию, синцитиотрофобласт, ген, iNOS, eNOS

В настоящее время считается установленным, что многие эндогенноактивные факторы медиаторного спектра действия – цитокины, принимают активное участие в процессах формирования и деятельности репродуктивной функции млекопитающих [4–6,8,9,11,14,15]. Нашими предыдущими исследованиями [1] установлено, что "специализированные клетки" органов репродуктивной системы продуцируют фактор, ингибирующий лейкемию (ФИЛ), который, действуя локально, играет важную роль в процессах прогрессирования беременности. В то же время считается установленным, что в рамках репродуктивной системы задействованы также процессы свободнорадикальной активности [10]. Так, в плаценте человека задействован каскад ферментативных реакций, обеспечивающих местный синтез оксида азота (NO). Главными энзимами, ответственными за продукцию NO *in situ*, являются три изофермента NOS (Nitric Oxide Synthase): нейрональная NOS (nNOS), эндотелиальная NOS (eNOS) и Са-независимая или индуцируемая NOS (iNOS). Учитывая то обстоятельство, что роль ФИЛ не ограничивается только процессами модуляции клеток миелоидного ряда, можно предположить, что ФИЛ обладает также и модулирующими потенциями – в плане активации процессов синтеза NO, тем более, что ФИЛ имеет много сходных с IL-6 эффектов, который, как известно, принимает активное участие в процессах синтеза NO. Не исключено, что аналогичный механизм, лежащий в основе синтеза NO, реализуется и на уровне органов половой сферы в условиях формирования репродуктивных процессов.

## Материал и методы

Трофобластические клетки были изолированы из человеческой плаценты и культивированы по схеме Kliman [7]. Виллозная ткань помещалась в среду, содержащую 0.25% трипсина и 500 ед ДН-азы. Полученная клеточная суспензия очищалась путем прерывистой фильтрации с использованием градиента перкола (от 5 до 70%). Трофобластические клетки культивировались в среде, содержащей ДМЕМ, 10% плазму бычьего плода с примесью антибиотиков.

Клетки помещались в 24-ячеечную чашечку с концентрацией 8x10x5 клеток на одну ячейку, при t=37$^0$C.

Уровень ФИЛ в среде определялся методом Taupin et al. [13]. Вариации оптических плотностей измерялись при помощи ELISA-читающего сканнера при длине волны 450 и 570 нм.

Определение уровней экспрессии генов iNOS и eNOS производилось путем выделения РНК и RT-PCR. РНК выделялась из трофобластов при помощи TRI-зол реагента. Количество РНК оценивалось абсорбцией при 260 нм. Комплиментарная ДНК употреблялась для PCR амплификации, с применением специфических для iNOS или eNOS генов праймеров в смеси, содержащей Tag полимеразу.

Цитотрофобластические (ЦТБ) и синцитиотрофобластические (СТБ) клетки подвергались воздействию ФИЛ (1 нг/мл) в течение 24 ч для определения их эффекта на экспрессию eNOS-генов.

## Результаты и обсуждение

Результаты наших экспериментов показали, что как ЦТБ, так и СТБ клетки могут вырабатывать iNOS, eNOS иРНК, что допускает участие NOS изоформ не только при патологических, но и при физиологических процессах, происходящих в плаценте человека. В процессе дифференциации ЦТБ в СТБ уровни экспрессии как iNOS иРНК, так и eNOS иРНК (рис. 1 и 2) заметно повышаются. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что экспрессия обоих энзимов может рассматриваться в качестве одной из функций трофобласта на разных этапах его дифференциации.

В указанном плане считается установленным, что стероидные гормоны и гонадотропины в СТБ клетках прямо и/или косвенно модулируют местный синтез

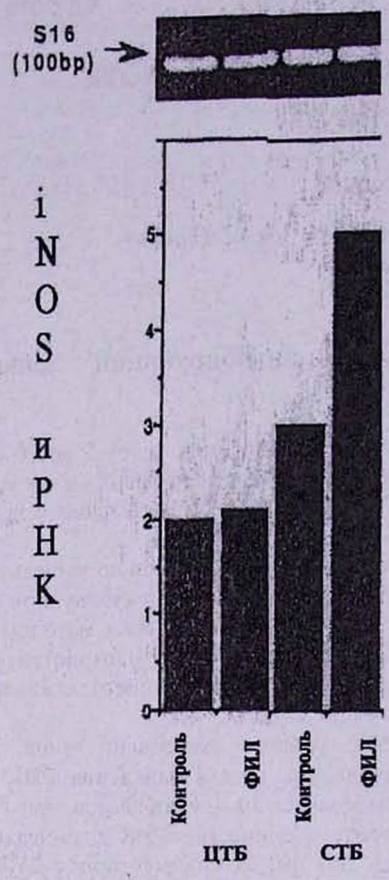



Рис. 1. Эффект ингибирующего лейкемию цитокин-фактора на экспрессию iNOS иРНК в цитотрофобласте (ЦТБ) и синцитиотрофобласте (СТБ) человека

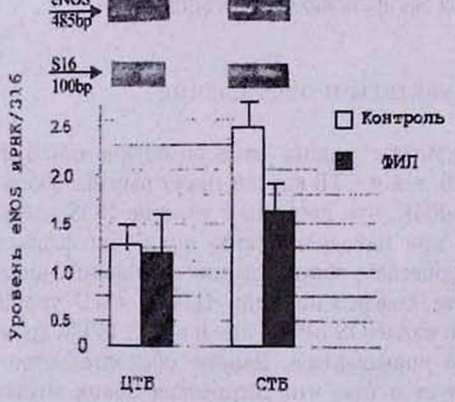



Рис. 2. Эффект ингибирующего лейкемию цитокин-фактора на экспрессию eNOS иРНК в цитотрофобласте (ЦТБ) и синцитиотрофобласте (СТБ) человека

iNOS, иРНК, eNOS иРНК. При этом задействован также и триггерный механизм, опосредованный цитокинами [3].

Эти данные, правда косвенно, свидетельствуют о том, что в рамках репродуктивной системы ФИЛ способен модулировать экспрессию iNOS и eNOS и РНК в "гормонально активных" СТБ клетках, но не в ЦТБ клетках. Подтверждением выдвинутого нами допущения свидетельствуют и наши предыдущие исследования [2], согласно которым в ряде внутренних органов ФИЛ выступает также в качестве мощного стимулятора продукции iNOS и РНК, в функциональном отношении аналогичного с γ-IFN. Однако в трофобластах ФИЛ подавляет экспрессию eNOS иРНК.

Биологическое значение дифференцированного воздействия ФИЛ на экспрессию iNOS и eNOS генов в клетках плаценты остается неизученным. На основании способности NO расслаблять миометрий матки, а также индуцировать сосудистое ремоделирование [12] можно полагать, что относительно стабильное количество NO продукции (eNOS происхождения) трофобластами может играть важную роль в развитии матки и фетотрофобласта, а также в механизме эмбриональной неоваскуляризации. В то же время высокие уровни NO (iNOS происхождения) в СТБклетках могут участвовать в региональных процессах неспецифической и специфической иммунологической, а также антибактериальной активности. Выраженная способность ФИЛ, наряду с γ-IFN, стимулировать продукцию NO в трофобласте указывает на его вероятное участие в NO опосредованном оксидативном стрессе, сопровождающемся, в частности, поражением плаценты. В то же время молекулярные механизмы регуляции ФИЛ продукции NO остаются невыясненными. ФИЛ и γ-IFN имеют общие сигнальные пути трансдукции и индуцирования некоторых транскрипциональных факторов, таких как AP-1 и NF-kB, которые, в свою очередь, участвуют в регуляции продукции NO-синтаз [10]. Эти данные отражают наличие схожих механизмов, заинтересованных в процессах направленной активации NO-синтаз.

Таким образом, собственными исследованиями удалось установить, что экспрессия генов iNOS и eNOS возрастает в процессе дифференциации трофобласта из ЦТБ в СТБ. При этом ФИЛ избирательно активирует процессы экспрессии iNOS иРНК в клетках СТБ и подавляет выработку eNOS иРНК.

*Поступила 31.03.06*

## Մարդու տրոֆոբլաստներում ազոտի մոնօքսիդի գեների ակտիվության դրսեւորումը

Է.Մ. Համբարձումյան, Ա.Ա. Ենգիբարյան

Փորձանոթային պայմաններում հետազոտված է մարդու ընկերքի բջիջների տարբերակման գործընթացում ազոտի մոնօքսիդի գեների iNOS-ի և eNOS-ի էքսպրեսիան: Հաստատված է, որ լեյկեմիան արգելակող գործոնը մասնակցում է ազոտի մոնօքսիդի գեների ակտիվության կարգավորմանը: Այն խթանում է մարդու տրոֆոբլաստի iNOS գենը և ճնշում է սինցիտիոտրոֆոբլաստի eNOS գենի էքսպրեսիան:

## Differential expression and regulation of iNOS and eNOS mRNA in human trophoblast cells

E.M. Hambartzumyan, A.A. Yengibaryan

Our objective was to determine the expression of inducible and endothelial nitric oxide synthase (iNOS and eNOS) in human trophoblast and to examine the possible regulation of these genes by cytokine leukemia inhibitory factor (LIF). Expression of iNOS and eNOS genes was detected using PCR technique. Human trophoblast cells were cultured in vitro into cytotrophoblast (CTB) and syncytiotrophoblast (STB) cells. The effects of LIF on iNOS mRNA were only observed in STB cells, but not in CTB cells. LIF induced the iNOS mRNA expression and inhibited eNOS mRNA in syncytiotrophoblast cells in vitro, suggesting possible similar regulatory mechanisms in vivo.

### Литература

1. *Амбарцумян Э.М.* Автореф. докт. дис. Ереван, 2004. 46 с.
2. *Амбарцумян Э.М., Сейбел М., Енгибарян А.А.* Мед. наука Армения НАН РА, 2002, т. XLII, 4, с. 22–25.
3. *Bauche F., Stephan J.P., Touzalin A.M., Jegou B.* In vitro regulation of an inducible type NO synthase in the rat seminiferous tubule cells, Biol. Reprod., 1998;58: 431–438.
4. *Breard E., Benhaim A., Feral C., Leymarie P.* Rabbit ovarian production of interleukin-6 and its potential effects on gonadotropin-induced progesterone secretion in granulosa and theca cells, J. Endocrinol., 1998 Dec;159(3):479–487.
5. *Deb S., Tessier C., Prigent-Tessier A., Barkai U., Ferguson-Gottschall S. et al.* The expression of interleukin-6 (IL-6), IL-6 receptor, and gp130-kilodalton glycoprotein in the rat decidua and a decidual cell line: regulation by 17beta-estradiol and prolactin, Endocrinology, 1999 Oct;140(10):4442-4450.
6. *Irahara M., Ando M., Kol S., Adashi E.Y.* Expression and hormonal regulation of rat ovarian interleukin-1beta converting enzyme, a putative apoptotic marker: endocrine- and paracrine-dependence, J. Reprod. Immunol., 1999 Nov;45(1):67-79.
7. *Kliman H.J., Nestler J.E., Sermasi E., Sanger J.M., Strauss J.F.* 3rd.Purification, characterization, and in vitro differentiation of cytotrophoblasts from human term placentae, Endocrinology, 1986 Apr;118(4):1567-82.
8. *Loret de Mola J.R., Goldfarb J.M., Hecht B.R. et al.* Gonadotropins induce the release of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha from the human preovulatory follicle, Am. J. Reprod. Immunol., 1998 Jun;39(6):387-390.
9. *Mathialagan N., Roberts R.M.* A role for cytokines in early pregnancy, Indian J. Physiol. Pharmacol., 1994 Jul;38(3):153–162.
10. *Nathan C., Xie Q.W.* Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls, Cell, 1994 Sep; 23;78(6):915–918.
11. *Putowski L., Kotarski J.* The effect of TNF-alpha (tumor necrosis factor-alpha) on progesterone synthesis in vitro by cells from ovarian follicular fluid in women, Ginekol. Pol., 1995 Jun;66(6):330-334.
12. *Rudic R.D., Shesely E.G., Maeda N., Smithies O., Segal S.S., Sessa W.C.* Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling, J. Clin Invest., 1998 Feb; 15;101(4):731–736.
13. *Taupin J.L., Acres B., Dott K., Schmitt D. et al.* Immunogenicity of HILDA/LIF either in a soluble or in a membrane anchored form expressed in vivo by recombinant vaccina viruses, Scand. J. Immunol., 1993 Sep;38 (3):293–301.
14. *Telleria C.M., Ou J., Sugino N., Ferguson S., Gibori G.* The expression of interleukin-6 in the pregnant rat corpus luteum and its regulation by progesterone and glucocorticoid, Endocrinology, 1998 Aug;139(8):3597–3605.
15. *Tsigos C., Papanicolaou D.A., Kyrou I., Raptis S.A., Chrousos G.P.* Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on the pituitary-testicular axis, J. Interferon Cytokine Res., 1999 Nov;19(11):1271–1276.

УДК 616.155.392. 616-053.21.5. 616-0

# Биохимические показатели как критерии прогноза хронического лимфолейкоза

С.С. Дагбашян

*Гематологический центр им. Р.О. Еоляна МЗ РА*

*375014, Ереван, ул. Г.Нерсисяна, 7*

*Ключевые слова:* хронический лимфолейкоз, биомембраны, 5'-нуклеотидаза, фосфолипиды Na/K-АТФаза, Mg-АТФаза

Несмотря на достижения в области разработок эффективных лечебных программ лимфопролиферативных заболеваний (ЛФПЗ) с применением различных химиотерапевтических препаратов, патологический процесс осложняется многообразием генетических нарушений, определяющих развитие и прогрессирование опухолевого процесса. Патогенетические механизмы этих нарушений до сих пор остаются невыясненными, в то время как сложившиеся на сегодняшний день представления не всегда предопределяют результат лечения [1, 4]. Среди причин этих осложнений выделяют также плохую изученность возрастных, расовых и половых различий при формально одинаковом диагнозе.

При выборе программы химиотерапии (ХТ) ЛФПЗ, как правило, руководствуются факторами прогноза по классификации Эни-Арбор. Число выделяемых прогностических факторов при этом неуклонно растет. В современных прогностических моделях их перечень включает не только результаты клинических, но и биохимических исследований. Суть вопроса сводится к тому, что в отсутствие факторов неблагоприятного прогноза назначается обычная ХТ, а при наличии таковых – применяют интенсивную ПХТ: высокодозную или мегадозную (миелоаблативную) с трансплантацией стволовых клеток.

Согласно литературным данным [1, 7], выделяют 5 основных клинических и лабораторных факторов, имеющих независимое прогностическое значение:

- активность ЛДГ в сыворотке крови,
- возраст больных (≤ 60 или >60 лет),
- стадия опухоли по классификации Эни-Арбор (I и II против III и IV),
- тяжесть состояния по 4-балльной шкале (≤ 1 или ≥ 2),
- количество экстранодальных очагов опухолевого поражения (≤ 1 против > 1).

Поскольку прогностическое значение каждого из 5 признаков в ходе статистического анализа, как правило, оказывается близким, степень риска предлагается оценивать простым суммированием баллов.

Согласно современным представлениям (REAL, ВОЗ), ХЛЛ относится к заболеваниям периферических органов иммунной системы. Морфологическим субстратом ХЛЛ является клон CD5+ В-лимфоцитов (с иммунофенотипом CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, слабой экспрессией CD22 и поверхностных иммуноглобулинов, FMC7-), аналогичный нормальным CD5+ В-лимфоцитам мантийной зоны вторичного фолликула лимфоузла, участвующим в независимом от Т-лимфоцитов иммунном ответе [1,4]. Работами последних лет показана также неблагоприятная прогностическая роль повышенного уровня тимидин киназы – клеточного фермента, активирующегося в клетке перед ее делением и осуществляющего фосфорилирование экзо- и эндогенного тимидина, ускоряя тем самым процесс построения ДНК. Тем самым уровень тимидин киназы может отражать активность клеточной пролиферации. Выявлено, если в группе больных ХЛЛ в начальной стадии заболевания в сыворотке крови определяется уровень тимидин киназы менее 7 ед./л, среднее время без признаков прогрессирования составляет 49 месяцев, в то время как в группе больных с более высоким уровнем фермента – только 8 месяцев.

Уже с середины 90-х годов стали появляться данные о неблагоприятной роли высокого уровня ЛДГ, β-2-микроглобулина и растворимой CD23 – активатора иммунных Т-лимфоцитов. Доказано, что при уровне ЛДГ, превышающем нормальный в 1,25 раза, медиана продолжительности жизни составляет 4,4 года, в то время как при нормальном уровне – 12,6 лет; при концентрации β-2-микроглобулина более 3 мг/л – 4,6 лет, менее – 12,6 лет; при уровне растворимой CD23, превышающем норму в 10 раз, выживаемость составила 6,4 года, при меньшем содержании – около 10 лет [1].

В поисках новых более информативных факторов прогноза ХЛЛ мы задались целью исследовать состояние некоторых компонентов и функциональной активности биомембран эритроцитов и лимфоцитов крови, ключевых ферментов – маркеров плазматических мембран.

## Материал и методы

Исследовались эритроциты и лимфоциты крови больных ХЛЛ в возрасте от 18 до 65 лет. Контролем служила кровь практически здоровых 22 доноров той же возрастной группы.

Фракционирование индивидуальных фосфолипидов проводили методами тонкослойной хроматографии [6] в модификации Казаряна П.А. [2]. В каждой фракции определяли содержание неорганического фосфора [5].

Активность 5'- нуклеотидазы (5'-НТ) по [3] и Na/K-АТФазы рассчитывали по разнице между общей и Mg-АТФазной активностями. Общую АТФазную активность определяли в среде, содержащей 3мМ $АТФNa_2$, 50мМ трис-HCl, 100мМ NaCl, 20мМ KCl и 5мМ $MgCl_2$. В среду для определения Mg-АТФазной активности, помимо этого, добавляли 0,1мМ уабаин. Об АТФазной активности судили по приросту уровня неорганического фосфата в инкубационной среде.

Полученные данные обрабатывали статистически с учетом критерия достоверности Фишера-Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Для оценки структурно-функциональной целостности мембран эритроцитов и лимфоцитов мы исследовали основные соотношения мембранных фосфолипидов: ЛФХ/ФХ, ФХ/ФК и ФЭ/ФХ, характеризующие соответственно состояние процессов распада и биосинтеза глицерофосфолипидов, а также микровязкость мембранных структур. В результате полученных данных выявлено (рис.1,2), что ХЛЛ характеризуется почти двукратным повышением коэффициента соотношения ЛФХ/ФХ как в эритроцитарных, так и лимфоцитарных мембранах. В этих условиях резко снижается коэффициент соотношения ФХ/ФК, что свидетельствует о преобладании в условиях патологии процессов распада над процессами синтеза. Нарушается также микровязкость бислоя, обусловленная снижением уровня ФЭ, более выраженная в мембранах лимфоцитов больных с ХЛЛ.

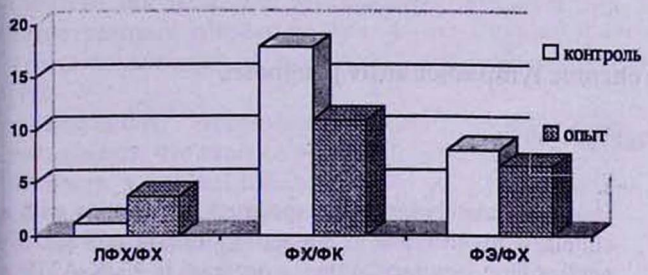



Рис. 1. Изменение коэффициентов ЛФХ/ФХ, ФХ/ФК и ФЭ/ФХ соотношений в эритроцитах крови при хроническом лимфолейкозе

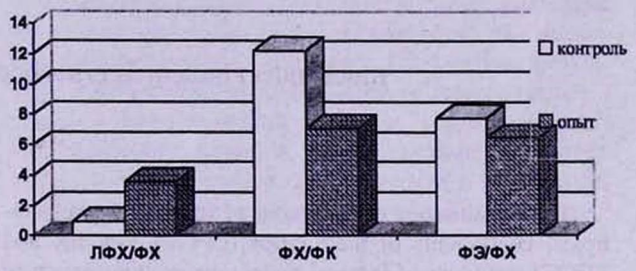



Рис. 2. Изменение коэффициентов ЛФХ/ФХ, ФХ/ФК и ФЭ/ФХ соотношений в лимфоцитах крови при хроническом лимфолейкозе

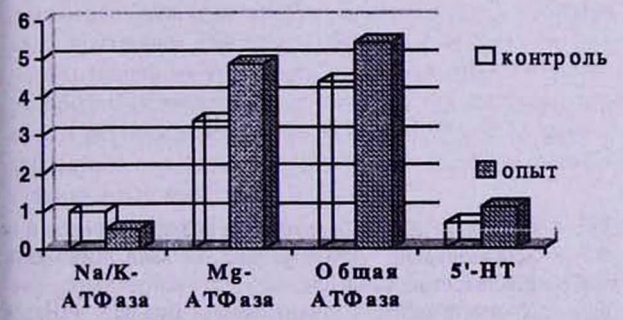



Рис. 3. Изменение активности маркерных ферментов в эритроцитах крови при хроническом лимфолейкозе

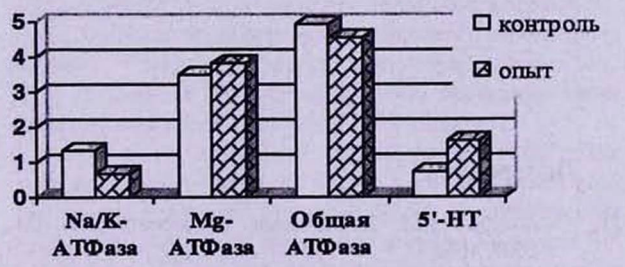



Рис. 4. Изменение активности маркерных ферментов в лимфоцитах крови при хроническом лимфолейкозе

Структурные изменения биомембран привели к разнонаправленным сдвигам активности маркерных ферментов. Согласно полученным данным (рис.3,4), в условиях патологии наблюдается повышение активности 5'-НТ как в эритроцитах, так и лимфоцитах крови. Уровень Na/K-АТФазы снижается на фоне повышения Mg- и общей АТФазной активности.

Таким образом, изучение активности внутриклеточных энзимов, оценка показателей биоэнергетики клетки и состояния структурных компонентов мембран могут дать дополнительную информацию о функциях иммунокомпетентных клеток при ХЛЛ, позволят уточнить отдельные звенья их патогенеза и разработать методы контроля за активностью патологического процесса.

*Поступила 28.03.06*

## Կենսաքիմիական ցուցանիշները որպես խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի կանխորոշման միջոց

Ս.Ս.Դաղբաշյան

Ուսումնասիրվել են առանձին ֆոսֆոլիպիդների, նրանց հարաբերակցության, թաղանթային ինտեգրալ սպիտակուցների՝ ֆերմենտների /Na/K-ԱԵՖազ, Mg-ԱԵՖազ, 5'-նուկլեոտիդազ փոփոխությունների առանձնահատկությունները խրոնիկական լիմֆոլեյկոզով հիվանդների արյան էրիթրոցիտներում և լիմֆոցիտներում:

Հաստատված է, որ հիվանդությունն ուղեկցվում է թաղանթային լիպիդների սպեկտրի և նրանց հարաբերակցություն զգալի փոփոխություններով, Mg-ԱԵՖազի և 5'-նուկլեոտիդազի ակտիվության միաժամանակյա բարձրացմամբ և, ընդհակառակը, Na/K-ԱԵՖազի ճնշմամբ: Քննարկվում է իմունակոմպետենտ բջիջներում հետազոտվող ցուցանիշների որոշման ինֆորմատիվությունը խրոնիկական լիմֆոլեյկոզի ախտածնության մեջ:

## Biochemical indices as criteria of chronic lympholeukosis prognosis

S. S. Daghbashyan

The peculiarities of alteration of individual phospholipids, coefficients of their ratios (LPC/PC, PC/PA and PE/PC), activities of integral membrane proteins-enzymes (Na/K-ATPase, Mg-ATPase, 5'-nucleotidase), erythrocytes and lymphocytes in blood of patients with chronic lympholeukosis have been investigated. A significant change of membrane lipids spectrum, their ratios with a simultaneous increase in the activity of Mg-ATPase, 5'-nucleotidase, contrary to that, a decrease in Na/K-ATPase have been established. The importance of determination of the above mentioned indices of blood erythrocytes and lymphocytes in pathogenesis of CLL is discussed.

## Литература

1. *Волкова М.А.* Клиническая онкогематология. М., 2001, 465с.
2. *Казарян П.А., Элоян Д.В.* Хроматографические методы (распределительная и адсорбционная хроматография). М., 1982, 40 с.
3. *Нагиев Э.Р.* Влияние ионизирующей радиации и физической нагрузки на активность 5'-нуклеотидазы печени крыс. Укр.биохим.журнал, 1995, т. 67, 6, с. 79–83.
4. Руководство по гематологии. / Под ред. Воробьева А.И., М., 1985, т.1.
5. *Светашев В.И.* Микротехника анализа липидов и ее использование. Автореф. дис. ... канд. хим. наук, Владивосток, 1973, 25с.
6. Хроматография в тонких слоях. / Под ред. Э.Шталя, М., 1965, 506 с.
7. *Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.T.* Proposals for classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukemias, J. Clin. Pathol., 1989, 42, p.198-206.

УДК 616-006.04.-036.22.

# Территориальные особенности онкологической заболеваемости населения Армении

Г.К.Базикян

*Национальный центр онкологии им.В.А.Фанарджяна МЗ РА*

*375052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76*

*Ключевые слова*: онкологическая заболеваемость, медико-географические зоны, факторы риска

Известно, что каждая страна имеет свои особенности соотношения частоты тех или иных форм заболеваний [12], а в пределах стран наблюдаются существенные расхождения в уровне и структуре онкологической заболеваемости и смертности в отдельных регионах и климато-географических зонах [7]. Распространенность онкологических болезней у представителей различных этнических и расовых групп обусловлена как частотами генов, контролирующих развитие раковых состояний [13], так и неодинаковой чувствительностью к определенному заболеванию [10].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что географические и региональные особенности в уровне заболеваемости могут быть обусловлены также неодинаковой демографической картиной населения сравниваемых регионов – соотношением городского и сельского населения, возрастно-половых групп, этническим фактором и др. [2].

В практическом отношении изучение изменений частоты, структуры и особенностей распространения онкологических заболеваний в различных популяциях и на отдельных территориях, а также оценка обобщенных критериев состояния здоровья населения дает необходимую информацию для планирования лечебно-профилактических мероприятий на государственном и региональном уровнях, способствуя совершенствованию онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями.

Армения относится к числу государств, в которых состояние здоровья населения за последнее десятилетие характеризуется определенным ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями [4]. Специалисты разных стран сходятся во мнении, что причинами наблюдаемых тенденций являются относительное увеличение в популяции лиц старшего и пожилого возрастов, изменения в иммунном статусе населения, более широкое использование населением гормональных препаратов и заметное повышение частоты болезней с вирусной этиологией [6]. Однако в Армении, наряду с перечисленными причинами повышения онкологической заболеваемости, могут быть и другие факторы – как социально-экономической природы, так и обусловленные специфическими для отдельных региональных групп населения особенностями.

Основной целью данной работы является исследование территориальных особенностей распространения онкологических заболеваний в различных медико-географических зонах Армении, а также выявление возможных факторов риска, специфичных для населения рассматриваемых регионов. Полученные результаты проанализированы в контексте происходящих в стране преобразований как в социально-экономической сфере в целом, так и в системе здравоохранения, а также с учетом экологических и иных различий между рассматриваемыми регионами Армении.

## Материал и методы

Материалом для исследования заболеваемости явилась информация из карт диспансерного учета (форма № 30) онкологических больных с впервые установленным диагнозом онкологического заболевания за 2004г. Общее количество зарегистрированных случаев за данный период наблюдения составило более 6174 человек (3166 мужчин и 3008 женщин).

На основе собранной информации создан банк данных на базе Microsoft Access с последующей конвертацией в формат Microsoft Excel. Статистическая обработка материала проведена в среде Microsoft Excel и специального пакета прикладных статистических программ SPSS. Вычислены основные статистические характеристики распределения исследуемых показателей заболеваемости и смертности. Сравнение выборочных долей вариант проведено с использованием u-критерия, сопоставление структуры заболеваемости проведено на основе критерия $\chi^2$ [5]. Для распределения населения Армении по медико-географическим зонам использована классификационная схема, предложенная А.П.Айрияном (1998):

- Сюникская зона (включающая марзы Сюник и Вайоц Дзор)
- Севанская зона (марз Гегаркуник)
- Ширакская зона (марз Ширак)
- Северо-восточная зона (марзы Лори и Тавуш)
- Центральная зона (марзы Арарат, Армавир, Арагацотн, Котайк и Ереван).

## Результаты и обсуждение

Сопоставление картины онкологической заболеваемости в медико-географических зонах Армении проведено отдельно для каждого пола. У мужчин интенсивные (на 100 тыс. населения) показатели (табл.1) и структура наиболее часто встречающихся форм злокачественных опухолей (табл.2) в пределах медико-географических зон свидетельствуют о выраженной районированности онкологической заболеваемости. По величине интенсивного показателя онкологической заболеваемости первое место занимает Ширакская зона (322,8‰), превышая республиканское значение (225,0‰) на 43,5% ($p<0,01$); минимальный показатель (181,1‰) обнаружен в Севанской зоне, уступая республиканскому значению почти на 25% ($p<0,05$). Следует отметить, что четыре из семи наиболее часто встречающихся локализаций злокачественных опухолей имеют максимальное значение интенсивного показателя заболеваемости в Ширакской зоне – легкие, колон/ректум, кожа и меланома, мочевой пузырь.

*Таблица 1*

*Интенсивные показатели онкологической заболеваемости мужского населения медико-географических зон Армении с наиболее часто встречающимися локализациями*

| Локализация | Медико-географические зоны | | | | | Армения |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Центр. | Сев.-вост. | Севанская | Сюникская | Ширакская | |
| Легкие | 64,4 | 71,4 | 44,3 | 54,0 | 78,0 | 64,2 |
| Желудок | 19,5 | 31,1 | 21,2 | 34,2 | 25,4 | 22,5 |
| Колон/ректум | 20,1 | 17,9 | 7,7 | 8,8 | 32,2 | 19,2 |
| Гортань | 6,6 | 12,1 | 6,7 | 9,9 | 9,3 | 7.7 |
| Кожа | 7,7 | 7,5 | 7,7 | 7,7 | 13,6 | 8,2 |
| Простата | 11,3 | 17,9 | 9,6 | 13,2 | 11,0 | 12,1 |
| Моч. пузырь | 16,1 | 13,8 | 15,4 | 16,5 | 24,6 | 16,5 |
| Все | 220,6 | 248,9 | 181,1 | 229,4 | 322,8 | 230,3 |

Статистическим подтверждением региональности являются результаты сравнения структуры онкологической заболеваемости мужчин по семи наиболее распространенным (для всего населения Армении) локализациям в рассматриваемых зонах с помощью показателя хи-квадрат. Его значение составило 41,44, что превышает 97.5% уровень достоверности ($p<0,025$), для которого величина показателя равна 39,36. Таким образом, медико-географические зоны Армении характеризуются специфическими (статистически достоверно отличающимися) структурами онкологической заболеваемости мужского населения.

Особенности эти, в первую очередь, проявляются в различной ранговой последовательности наиболее часто встречающихся форм злокачественных опухолей, суммарная частота которых в пределах медико-географических зон составляет 62,2–69,0%. Прежде всего следует отметить, что во всех медико-географических зонах первую ранговую позицию, как и для всего мужского населения Армении в целом, занимает рак легкого, экстенсивные показатели которой являются минимальными (23,6%) в Сюникской и максимальными (29,2%) в Центральной зоне. Максимальное значение интенсивного показателя заболеваемости для рака легкого обнаружено в Ширакской зоне (78,0‰), минимальное – в Севанской (44,3‰). В обоих случаях разница при сравнении с аналогичным показателем для всего мужского населения страны (63,2‰) статистически достоверна ($p<0,05$).

Для рака желудка, занимающего вторую ранговую позицию в стуктуре онкологической заболеваемости всего мужского населения Армении, также выявляются определенные территориальные особенности распределения экстенсивного показателя. Максимальный

*Таблица 2*

*Частота наиболее распространенных локализаций в онкологической заболеваемости мужского населения медико-географических зон Армении, %*

| Локализация | Медико-географическая зона | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Северо-вост. | | Севан | | Сюник | | Центр | | Ширак | |
| | % | ранг | % | ранг | % | ранг | % | ранг | % | ранг |
| Желудок | 12,5 | 2 | 11,7 | 2 | 14,9 | 2 | 8,9 | 3 | 7,9 | 3 |
| Колон/ректум | 7,2 | 3 | 4,3 | 5 | 3,8 | 5 | 9,1 | 2 | 10,0 | 2 |
| Гортань | 4,9 | 6 | 3,7 | 7 | 4,3 | 7 | 3,0 | 7 | 2,9 | 5 |
| Легкие | 28,7 | 1 | 24,5 | 1 | 23,6 | 1 | 29,2 | 1 | 24,1 | 1 |
| Кожа+меланома | 3,0 | 7 | 4,3 | 6 | 3,4 | 6 | 3,5 | 6 | 4,2 | 6 |
| Простата | 7,2 | 4 | 5,3 | 4 | 5,8 | 4 | 5,1 | 5 | 3,4 | 7 |
| Мочевой пузырь | 5,6 | 5 | 8,5 | 3 | 7,2 | 3 | 7,3 | 4 | 7,6 | 4 |
| Всего 7 лок-ций | 69,0 | | 62,2 | | 63,0 | | 66,0 | | 60,1 | |
| Остальные | 31,0 | | 37,8 | | 37,0 | | 34,0 | | 39,9 | |

вклад данной локализации выявлен в Сюникской зоне (14,9%), что почти вдвое выше, чем в Ширакском регионе, в пределах которого заболевание характеризуется минимальным значением экстенсивного показателя (7,9%). Данная локализация отходит на третью ранговую позицию в Центральной и Ширакской зонах, уступая второе место опухоли колон/ректума. Выявленная картина отражает превалирующий вклад рака желудка в онкологическую заболеваемость мужского населения Сюникской медико-географической зоны. Об этом свидетельствует также максимальное значение интенсивного показателя заболеваемости для рассматриваемой локализации в данном регионе (34,2‰), что более чем на 50% превышает общереспубликанский уровень, равный 22,0‰ ($p<0,05$).

Колоректальный рак, занимающий третье ранговое место в онкологической заболеваемости мужского населения Армении, выявляет наибольший разброс в структуре онкологической заболеваемости мужчин среди медико-географических зон: от второй ранговой позиции в Центральной и Ширакской зонах до пятой в Севанской и Сюникской зонах. Следует отметить, что в Ширакской зоне доля данной локализации в общей онкологической заболеваемости мужчин достигает 10,0%, что почти в три раза превышает величину аналогичного показателя для Сюникской зоны (3,8%). Добавим также, что величина интенсивного показателя заболеваемости колоректальным раком (32,2‰) является максимальной для данного региона, превышая общереспубликанский уровень (18,3‰) почти на 75% ($p<0,01$).

Рак мочевого пузыря, занимающий четвертую ранговую позицию в онкологической заболеваемости мужского населения Армении, также обнаруживает достаточно широкий размах колебаний в структуре онкологической заболеваемости мужчин, занимая третью ранговую позицию в Севанской (с максимальной относительной частотой в 8,5%) и пятую в Северо-восточной зоне (с минимальной относительной частотой в 5,6%). И по данной локализации Ширакская зона обладает максимальным значением интенсивного показателя (24,6‰), превышая республиканский уровень (15,5‰) почти на 60% ($p<0,05$).

Рак предстательной железы, знимающий пятое ранговое место в онкологической заболеваемости мужского населения Армении, также характеризуется довольно разнообразным уровнем экстенсивного показателя. Максимальное его значение (7,2%) обнаружено в Северо-восточной зоне, где он занимает четвертую ранговую позицию, минимальное значение (3,4%) выявлено в Ширакской зоне с седьмым ранговым местом. И по величине интенсивного показателя (17,9‰) Северо-восточная зона характеризуется максимальной заболеваемостью рака предстательной железы, превышая республиканский уровень (12,2‰) на 47% ($p<0,05$).

Как и следовало ожидать, наиболее близкая к структуре онкологической заболеваемости всего мужского населения Армении картина обнаружена в Центральной зоне, в пределах которой рак желудка и рак колон/ректума поменялись ранговыми позициями.

У женщин интенсивные (табл.3) и экстенсивные

(табл.4) показатели наиболее часто встречающихся форм злокачественных опухолей в пределах рассматриваемых медико-географических зон также указывают на выраженную районированность онкологической заболеваемости. По значению интенсивного показателя первое место, как и для мужского населения, занимает Ширакская зона (242,8‰), что выше республиканского уровня (188,5‰) на 29%; минимальная величина показателя (133,6‰) выявлена в Севанской зоне, уступая республиканскому значению 41%. В пределах данного пола четыре из семи наиболее часто встречающихся локализаций злокачественных новообразований (легкие, колон/ректум, шейка матки, тело матки) имеют максимальный уровень интенсивного показателя заболеваемости в Ширакской зоне.

*Таблица 3*

*Интенсивные показатели онкологической заболеваемости женского населения медико-географических зон Армении с наиболее часто встречающимися локализациями*

| Локализация | Медико-географические зоны | | | | | Армения |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Центр. | Сев.-вост. | Севанская | Сюникская | Ширакская | |
| Мол. железа | 61,1 | 56,0 | 36,8 | 43,5 | 44,5 | 54,9 |
| Желудок | 11,2 | 21,3 | 13,5 | 16,6 | 15,8 | 14,4 |
| Колон/ректум | 18,0 | 16,4 | 8,1 | 12,4 | 25,9 | 17,9 |
| Легкие | 8,3 | 8,9 | 6,3 | 10,3 | 14,4 | 8,4 |
| Шейка матки | 13,3 | 16,9 | 12,6 | 9,3 | 27,3 | 14,4 |
| Тело матки | 8,9 | 9,9 | 4,5 | 12,4 | 14,4 | 9,2 |
| Яичник | 11,0 | 8,4 | 9,0 | 15,5 | 13,6 | 10,2 |
| ВСЕ | 188,6 | 199,3 | 133,6 | 191,5 | 242,8 | 188,5 |

*Таблица 4*

*Частота наиболее распространенных локализаций в онкологической заболеваемости женского населения медико-географических зон Армении, %*

| Локализация | Медико-географическая зона | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Северо-вост. | | Севан | | Сюник | | Центр | | Ширак | |
| | % | ранг | % | ранг | % | ранг | % | ранг | % | ранг |
| Желудок | 10,7 | 2 | 10,1 | 2 | 8,6 | 2 | 5,9 | 4 | 6,5 | 4 |
| Колон/ректум | 8,2 | 4 | 6,0 | 5 | 6,5 | 4 | 9,5 | 2 | 10,7 | 3 |
| Легкие | 4,5 | 6 | 4,7 | 6 | 5,4 | 6 | 4,4 | 7 | 5,9 | 6 |
| Молочная железа | 28,1 | 1 | 27,5 | 1 | 22,7 | 1 | 32,4 | 1 | 18,3 | 1 |
| Шейка матки | 8,5 | 3 | 9,4 | 3 | 4,9 | 7 | 7,0 | 3 | 11,2 | 2 |
| Тело матки | 5,0 | 5 | 3,4 | 7 | 6,5 | 5 | 4,7 | 6 | 5,9 | 5 |
| Яичник | 4,2 | 7 | 6,7 | 4 | 8,1 | 3 | 5,8 | 5 | 5,6 | 7 |
| Всего 7 лок-ций | 69,2 | | 67,8 | | 62,7 | | 69,8 | | 64,2 | |
| Остальные | 30,8 | | 32,2 | | 37,3 | | 30,2 | | 35,8 | |

Статистическим подтверждением наличия региональных особенностей являются результаты сравнения структуры онкологической заболеваемости женщин по семи наиболее распространенным (для всего населения Армении) локализациям в рассматриваемых зонах с помощью показателя хи-квадрат. Его величина составила 58,98, превысив 99,9%-й уровень достоверности (P<0,001), для которого значение критерия равно 51,18.

Для женского населения Армении суммарная частота семи наиболее часто встречающихся форм злокачественных опухолей в рассматриваемых медико-географических зонах колеблется в пределах, сходных для мужского населения: от 62,7 до 69,8%. Как и ожидалось, у женщин во всех медико-географических зонах первую ранговую позицию занимает рак молочной железы, экстенсивные показатели которой являются максимальными (32,4%) в Центральной и минимальными (18,3%) в Ширакской регионе. Иными словами, для женского населения Ширака величина экстенсивного показателя заболеваемости раком молочной железы почти в 1,8 раза меньше значения соответствующей характеристики для Центральной зоны. Максимальный уровень интенсивного показателя заболеваемости для рассматриваемой локализации обнаружен в Центральной зоне (61,1‰), минимальный (36,8‰) – в Севанской, что достоверно (p<0,05) отличается от среднереспубликанского значения (54,9‰).

Для рака колон/ректума, занимающего второе ранговое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения Армении, обнаруживаются достаточно выраженные особенности распределения экстенсивного показателя, выявляя при этом наибольший разброс. Вторую ранговую позицию данная локализация сохраняет лишь в Центральной медико-географической зоне, в остальных колоректальный рак отходит на третью (Ширакская зона), четвертую (Северо-восточная и Сюникская зоны) и даже пятую (Севанская зона) позиции. Именно в Севанской зоне выявлен минимальный относительный вклад колоректального рака (6,0%) в онкологическую заболеваемость женщин, что в 1,5 раза ниже значения соответствующего показателя для всего женского населения Армении. У женщин Ширакской медико-географической зоны обнаружен максимальный уровень интенсивного показателя заболеваемости по данной локализации (25,9‰), что превышает республиканское значение на 45% (p<0,05). Минимальное значение интенсивного показателя заболеваемости (8,1‰) зарегистрировано в Севанской зоне, уступающее республиканскому уровню (17,9‰) в два с лишним раза (p<0,05).

Рак шейки матки (РШМ), занимающий третью ранговую позицию в онкологической заболеваемости женского населения Армении, также обнаруживает заметную вариабельность в структуре онкологической заболеваемости женщин в пределах медико-географических зон: от второго рангового места в Ширакской зоне до седьмого в Севанской зоне. Относительный вклад рака шейки матки в общую онкологическую заболеваемость женщин Ширакской зоны является максимальным (11,2%), что в в 1,6 раза превышает минимальное значение аналогичного показателя (7,0%), обнаруженного в Центральной зоне. Максимальным для Ширакской зоны является также величина интенсивного показателя заболеваемости РШМ (27,3‰), превышающая республиканское значение (14,4‰) почти в два раза (p<0,01).

Рак желудка, занимающий четвертую ранговую позицию в онкологической заболеваемости женского населения Армении, также выявляет заметную территориальную вариабельность в структуре онкологической заболеваемости женщин. Данная локализация сохраняет четвертое ранговое место для Центральной (с минимальным значением экстенсивного показателя заболеваемости – 5,9%) и Ширакской зон и перемещается на вторую позицию в Северо-восточной (с максимальным относительным вкладом в онкологическую заболеваемость – 10,7%), Севанской и Сюникской зонах. Максимальное значение интенсивного показателя заболеваемости раком желудка обнаружено в Северо-восточной зоне (21,3‰), что превышает общереспубликанский уровень (14,4‰) на 48% (p<0,05). Минимальное значение показателя зарегистрировано в Центральной зоне – 11,2‰.

Рак яичников, занимающий пятую ранговую позицию для женского населения Армении, также обнаруживает выраженную территориальную изменчивость в отношении экстенсивного показателя. Максимальный относительный вклад данной локализации (8,1%) в онкологичесакую заболеваемость женщин выявлен в Сюникской зоне (где данная форма занимает третье ранговое место), что почти в два раза выше значения аналогичного показателя (4,2%) в Северо-восточной зоне (где находится на седьмой ранговой позиции). Следует отметить, что Сюникская и Ширакская зоны имеют превышающие республиканский уровень (10,2‰) значения интенсивного показателя заболеваемости раком яичников – 15,5‰ и 13,5‰ соответственно (p>0,05).

Необходимо добавить, что и в отношении рака тела матки Ширакская зона характеризуется максимальным уровнем интенсивного показателя заболеваемости – 14,4‰, что превышает общереспубликанское значение (9,2‰) на 57% (p<0,05).

Как и для мужского населения, наиболее близкая к структуре онкологической заболеваемости женского населения Армении картина обнаружена в Центральной зоне, в которой выявлена одинаковая с общереспубликанской ранговая последовательность для пяти наиболее часто встречающихся локализаций злокачественных опухолей.

Сравнительный анализ интенсивных и экстенсивных показателей в рамках медико-географических зон выявил вполне определенную районированность онкологической заболеваемости в Армении. Получено достаточно убедительное статистическое подтверждение этой картины как для мужского, так и женского пола.

Особенно заметным проявлением выявленных региональных особенностей является максимальный уровень онкологической заболеваемости (по всем локализациям в совокупности) в Ширакской зоне. В пределах данного региона для большинства наиболее распространенных в Армении локализаций злокачественных опухолей (шесть из семи для обоих полов) значения интенсивного показателя заболеваемости превышают республиканский уровень, причем в пяти случаях эта разница статистически достоверна. Таким образом, среди всех медико-географических зон страны население Ширакского региона характеризуется наиболее неблагоприятной картиной онкологической заболеваемости.

Учитывая тот факт, что население Армении является этнически однородным, нет никаких оснований допускать влияния этнически обусловленного фактора (т.е. неодинаковую генетическую восприимчивость к факторам риска, а также разную частоту контролирующих развитие заболевания генов) на наблюдаемый разброс уровня онкологической заболеваемости в различных медико-географических зонах. Наиболее вероятным объяснением максимального уровня онкологической заболеваемости в Ширакском регионе может быть влияние стрессогенных факторов, связанных с социально-экономическими и психологическими последствиями Спитакского землетрясения 1988 г.

Косвенно об этом свидетельствуют весьма высокие значения показателя заболеваемости раком легкого и раком мочевого пузыря в данном регионе (максимальные среди всех медико-географичнеских зон Армении) и значительно превышающие соответствующие величины по Армении. Из литературных данных известно, что приоритетным фактором риска развития злокачественных опухолей указанных двух локализаций является курение табака. Вместе с тем, более высокий процент курящих и большее количество выкуриваемых в единицу времени сигарет характерно для населения, находящегося в тяжелых социально-экономических условиях. В пределах Армении после 1988 г. таким регионом является зона землетрясения, географически охватившая все население марза Ширак.

В пользу данного предположения свидетельствует и значение второго по величине интенсивного показателя заболеваемости раком легкого в Северо-восточной зоне, включающей марз Лори. Данный регион также входит в зону стихийного бедствия и значительно пострадал от землетрясения, эпицентр которого находился в непосредственной близости от г.Спитак. Население Северо-восточной зоны, вместе с тем, характеризуется максимальным среди всех медико-географических зон страны уровнем онкологической заболеваемости по двум локализациям (гортань и простата), входящим в число наиболее часто встречающихся форм злокачественных опухолей. Кроме того, по уровню онкологической заболеваемости (с учетом всех локализаций на 100 тыс. населения) как мужское, так и женское население данного региона занимает вторую, вслед за Ширакской зоной, позицию и превышает среднереспубликанские значения для обоих полов.

Следует добавить также, что по большинству локализаций (за исключением молочной железы) население Ширакской зоны характеризуется максимальным уровнем онкологической заболеваемости женских репродуктивных органов. Наблюдаемое в 2004 г. заметное снижение количества впервые диагносцированных случаев рака молочной железы в сравнении с предыдущими годами объясняется, по-видимому, результатами успешной работы маммографического кабинета. Об этом свидетельствует также минимальный рост экстенсивного показателя – относительной частоты рака молочной железы в Ширакской зоне при сравнении 1992 и 2004 гг.

Значительно сложнее объяснить причины наблюдаемого минимального уровня онкологической заболеваемости мужского и женского населения Севанской зоны. В социально-экономическом отношении данный регион нельзя характеризовать как относительно благополучный. Однако, во-первых, он не пострадал от землетрясения, и потому население данной зоны не находится под многолетним воздействием связанных с последствиями стихийного бедствия стрессогенных факторов. Во-вторых, население данного региона является преимущественно сельским, привычным к решению возникших в последние 10-15 лет социальных проблем собственными усилиями за счет производства сельскохозяйственной продукции и продажи рыбы, выловленной в оз.Севан. Можно допустить также, что существенную роль в относительно низком уровне онкологической заболеваемости в Севанском бассейне играет диета, состоящая преимущественно из рыбных продуктов. Нельзя исключить и благоприятного влияния экологического фактора, т.е. незагрязненной промышленными выбросами и выхлопами автомобилей атмосферы в регионе, в котором отсутствуют большие города и крупные промышленные предприятия.

Другой характерной особенностью территориальной привязанности онкологической заболеваемости населения Армении являются высокие показатели рака желудка в Сюникской и Северо-восточной зонах.

Вероятнее всего, данная специфика онкологической заболеваемости этих двух регионов может объясняться особенностями диеты, нитратной нагрузкой, соотношением микроэлементов в почве и растительной пище. Важное значение в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта может играть и бактерия Helicobacter pylori, являющаяся канцерогеном: установлено, что примерно половина случаев рака желудка связана с наличием данного возбудителя. Для выяснения конкретных причин высокого уровня заболеваемости раком желудка в Сюникском и Северо-восточном регионах необходимо проведение специального эпидемиологического исследования, включающего скрининг населения на носительство Helicobacter pylori, а также геохимический анализ почвы и определение концентрации нитратов в растительности.

В целом, анализ результатов территориальных особенностей онкологической заболеваемости населения Армении позволяет прийти к следующему заключению.

Выявленная в рамках настоящего исследования территориальная структурированность заболеваемости как мужского, так и женского населения Армении имеет ярко выраженный характер. Она указывает на наличие определенных факторов, преимущественно социально-экономической природы, под воздействием которых наблюдается географическая стратификация онкологической заболеваемости. Их установление позволит, по меньшей мере, более обоснованно планировать и осуществлять профилактические противораковые мероприятия (с учетом наиболее распространенных локализаций опухолей у населения данного региона), направленные на раннее выявление предраковых состояний.

*Поступила 29.03.06*

## Հայաստանի Հանրապետությունում չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացության տարածքային յուրահատկությունները

Գ.Կ.Բազիկյան

Աշխատանքում վերլուծվում են Հայաստանի բնակչության չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացության կառուցվածքը և մակարդակը հինգ տարածքային գոնաներում: Ստացված տվյալները վերլուծված են հաշվի առնելով յուրաքանչյուր տարածքին բնորոշ սոցիալ-տնտեսական, էկոլոգիական և այլ առանձնահատկությունները:

## Territorial peculiarities of cancer morbidity in Armenia

G.K.Bazikyan

The territorial peculiarities of cancer morbidity in Armenia are considered for the five medico-geographical regions. The results obtained are analyzed in terms of social-economic, ecological and other factors specific for the populations of the regions observed.

## Литература

1. *Айриян А.П.* Медико-географический атлас Армении. М., 1998.
2. *Аксель Е.М., Ушакова Т.И.* Статистика рака поджелудочной железы. IV российская онкологическая конференция, 2000 (http://www.rosoncoweb.ru/library/4th_conf/08.htm).
3. *Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т.* Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость). *Практическая онкология,* 2000, 3 (сентябрь): 3-7.
4. *Мкртчян А.Е.* Новые тенденции в здравоохранении Армении. Ереван, 2001.
5. *Урбах В.Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М., 1972.
6. *Хачатрян Т.С., Галстян А.М., Базикян Г.К.* Современные проблемы изучения эпидемиологии злокачественных опухолей. В сб.: Мат. 4-й сессии АМН РА "Теоретические и прикладные аспекты профилактической онкологии". Ереван, 1999, с.81-83.

7. *Colditz G.A., Sellers T.A., Trapido E.* Epidemiology-identifying the causes and preventability of cancer? *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(1): 75–83.
8. *Galstyan H., Khachatouryan I., Nersesyan A.* Male breast cancer in Armenia (1980-2000), Archive of Oncology, 2003a, 11(2): 107–108.
9. *Galstyan H., Ovanesbekova T., Nersesyan A.* Female breast cancer in Armenia (1980-2000), Archive of Oncology, 2003b, 11(1): 31–33.
10. *Haiman C.A., Stram D.O., Wilkens L.R., Pike M.C., Kolonel L.N., Henderson B.E., Le Marchand L.* Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer, New England Journal of Medicine, 2006, 354 (4): 333-342.
11. *Risch N.* Dissecting racial and ethnic differences, New England Journal of Medicine, 2006, 354(4): 408–411.
12. *Sokal R.R., Oden N.L., Rosenberg M.S., Thomson B.* Cancer incidences in Europe related to mortalities, and ethnohistoric, genetic, and geographic distances, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 2000, 97(11): 6067–6072.
13. *Zeigler-Johnson C.M., Walker A.H., Mancke B., Spangler E. et al.* Ethnic differences in the frequency of prostate cancer susceptibility alleles at SRD5A2 and CYP3A4, Human Heredity, 2002, 54: 13–21.

УДК 577.15.04+577.151.04

# АТФазная активность в мембранах митохондрий печени крыс при эпилептиформных припадках, индуцированных коразолом, и корригирующее действие антиоксидантных факторов

А.А. Симонян, Л.А. Симонян, И.Г. Батикян

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

*375014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1*

*Ключевые слова*: эпилептиформные припадки, коразол, АТФаза, митохондрии

Молекулярные механизмы патогенеза острого эпилептиформного припадка (ЭФП) продолжают оставаться в поле зрения исследователей различных направлений неврологии академического и прикладного профиля. Отсутствие принципиально новой информации, позволяющей выявить истинные причинно-следственные связи, обусловливающие природу указанной патологии, создает существенные трудности в поиске мер по нивелированию причин, лежащих в основе инициации, развития и генерализации этиопатогенетических механизмов эпилепсии. С этой точки зрения особого внимания заслуживают расстройства, происходящие в различных структурах как целостных клеток, так и их субклеточных образований, а также протекающих в них процессов метаболизма и функциональной активности.

Исходя из вышеизложенного, мы задались целью проследить в мембранных структурах митохондрий печени экспериментальных крыс за характером сдвигов активности АТФ-фосфогидролазы при коразоловых припадках, вызванных как у интактных животных, так и спустя 10-15 мин после предварительного введения им тиосульфата натрия (ТСН) и α-токоферола (α-ТФ). Такая постановка вопроса имела принципиально важное значение, поскольку ТСН в настоящее время отводится роль мощного синергиста гидроксиформы α-ТФ как единственного проявления антиоксидантных свойств в сложной эндогенной системе антирадикальной защиты клетки. Этот факт был зарегистрирован при многочисленных болезненных состояниях организма – отравлениях различного происхождения [5-9], токсикозах анестетического действия [3], сахарном диабете [2].

## Материал и методы

Исследования были проведены на 30 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г, содержавшихся в обычных условиях вивария. Одноразовое введение коразола производили внутрибрюшинно из расчета 8–9 мг на 100 г массы животного. ТСН вводили из расчета 1 мг, а α-ТФ–0,4 мг на 200 г массы животного. При формировании коразоловых припадков на фоне предварительного введения ТСН и α-ТФ инъекции коразола производили спустя 15 мин после введения указанных факторов антиоксидантного действия. Судорожное поведение наблюдали в течение 20 мин после инъекции коразола. Стадии судорог определяли по модифицированной шкале Racine R.J. [13].

Животных декапитировали после полного проявления припадка под легким эфирным наркозом. Изолирование печени, освобождение от капсулы, кровеносных сосудов и приготовление печеночного гомогената производили на холоде. Ткань гомогенизировали в охлажденном растворе 0,25 М сахарозы – 0,02М трис-HCl буфера (pH–7,4). Ядерную фракцию печени выделяли центрифугированием при 800 g в течение 10 мин. Митохондриальную фракцию выделяли при 9000g в течение 15 мин. Мембранные структуры митохондрий получали 3-кратным замораживанием и оттаиванием фракции с последующим центрифугированием при 105 000g. Инкубационная смесь (2 мл) для определения АТФ-фосфогидролазной активности содержала: 1,6 мл 0,25 М сахарозы, 0,02 М трис-HCl буфера, 0,2 мл мембраны митохондрий (соответствующей 2-3 мг белка), 4 мг АТФ (Sigma corp.), растворенного в 0,2 мл сахарозы, и 0,5 мМ $Mg^{2+}$ ($MgCl_2$), $Ca^{2+}$ ($CaCl_2$) или $HCO_3^-$ ($NaHCO_3$) в конечной концентрации [4]. Время инкубации смеси –30 мин при температуре $37^0$C. Об активности АТФазы судили по нарастанию в среде содержания неорганического фосфата. Неорганический фосфат определяли по Lowry et al. [11] в модификации Скулачева [10] и пересчитывали на 1 мг белка. Определение белка проводили по Lowry et al. [12]. Полученные данные обработаны статистически. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента [1].

## Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов, приведенные в табл. 1, показывают, что в мембранах митохондрий печеночной ткани при ЭФП общая (без добавления активаторов) АТФазная активность не меняется по сравнению с интактными крысами. При этом активность $Mg^{2+}$-зависимой АТРазы достоверно увеличивается. При введении животным α-ТФ активность фермента также увеличивается в отмеченных двух вариантах, однако у крыс, получивших одновременно коразол +α-ТФ, уровень активности приближается к контрольным цифрам.

*Таблица 1*

*Изменение активности $Mg^{2+}$-АТФазы и регулирующий эффект α-ТФ в мембранах митохондрий печени при ЭФП у крыс*

| Условия опыта | Без добавления активаторов | $Mg^{2+}$ |
|---|---|---|
| Контроль | 3,28±0,03 | 8,41±0,07 |
| Коразол | 3,39±0,01 | 11,93±0,14 p<0,005 |
| α-ТФ | 5,61±0,06 p< 0,001 | 14,50±0,09 p<0,001 |
| Коразол+α-ТФ | 3,56±0,02 p<0,005 | 8,83±0,04 p<0,001 |

Аналогичная картина сдвигов активности фермента получена также в отношении $Ca^{2+}$- и $HCO_3^-$ - зависимых АТФаз (табл. 2).

Интересные результаты получены в отношении влияния ТСН при ЭФП крыс (табл. 3). При введении только ТСН активность общей и $Mg^{2+}$-АТФазы достоверно подавляется по сравнению с контролем. Однако при совместном действии коразола+ТСН активность фермента нормализуется, доходя до уровня контрольных величин. Аналогичная картина наблюдается также в отношении $Ca^{2+}$- и $HCO_3^-$-зависимых АТФаз, с той разницей, что в варианте коразол+ТСН уровень активности этих ферментов достигает уровня контроля и не меняется по сравнению с одним ТСН (табл. 4).

Таким образом, как показывают полученные данные, при ЭФП крыс наблюдаются глубокие перестройки активностей различных АТФаз в мембранных структурах печеночной ткани. Эти результаты свидетельствуют о важном мобилизирующем влиянии α-ТФ и его синергиста ТСН на соответствующие системы эндогенной антирадикальной защиты клетки. Они предотвращают и нивелируют метаболические рас-

*Таблица 2*

*Сдвиги активности $Ca^{2+}$- и $HCO_3^-$ - зависимых АТФаз и корригирующее действие α-ТФ в мембранах митохондрий печени при ЭФП у крыс (ΔР в мкатомах/мг белка/30 мин), M±m, n=7*

| Условия опыта | $Ca^{2+}$ | $HCO_3^-$ |
|---|---|---|
| Контроль | 8,13±0,06 | 5,83±0,14 |
| Коразол | 10,26±0,12 p<0,001 | 6,23±0,04 p<0,400 |
| α-ТФ | 11,790,11 p<0,001 | 9,550,06 p<0.001 |
| Коразол+α-ТФ | 7,350,07 p<0,001 | 5,750,30 p<0,500 |

*Таблица 3*

*Изменение $Mg^{2+}$-АТФазной активности и регулирующий эффект ТСН в мембранах митохондрий печени при ЭФП у крыс (ΔР в мкатомах/мг белка/30 мин), M±m, n=7*

| Условия опыта | Без активаторов | $Mg^{2+}$ |
|---|---|---|
| Контроль | 3,28±0,03 | 8,41±0,07 |
| Коразол | 3,39±0,01 | 11,93±0,14 p <0,005 |
| ТСН | 2,13±0,46 p< 0,005 | 4,16±0,08 p<0,001 |
| Коразол+ТСН | 4,14±0,01 p<0,005 | 7,50±0,13 p<0,005 |

*Таблица 4*

*Сдвиги активности $Ca^{2+}$- и $HCO_3^-$ - зависимых АТФаз и корригирующий эффект ТСН в мембранах митохондрий печени при ЭФП у крыс (ΔР в мкатомах/мг белка/30 мин), M±m, n=7*

| Условия опыта | $Ca^{2+}$ | $HCO_3^-$ |
|---|---|---|
| Контроль | 8,13±0,06 | 5,83±0,14 |
| Коразол | 10,26±0,12 p<0,001 | 6,23±0,04 p<0,400 |
| ТСН | 3,87±0,03 p<0,001 | 4,04±0,03 p<0,005 |
| Коразол+ТСН | 3,84±0,08 | 3,87±0,02 p<0,001 |

стройства макроэргов и их ферментативное расщепление, вызванное действием коразола на интактных животных, поддерживая нормальный физиологический статус функционирования реакций метаболизма в мембранных структурах печеночной ткани белых крыс с моделированным коразолом эпилептиформным припадком.

*Поступила 14.12.05*

## ԱՏՖազային ակտիվությունը առնետների լյարդի միտոքոնդրիումների թաղանթներում կորազոլով մակածված էպիլեպսանման ցնցումների դեպքերում եւ հակաօքսիդանտային գործոնների կարգավորիչ ազդեցությունը

Ա.Ա.Սիմոնյան, Լ.Ա.Սիմոնյան, Ի.Հ. Բատիկյան

Կորազոլով մակածված էպիլեպսանման ցնցումների դեպքում սպիտակ առնետների լյարդի միտոքոնդրիումների թաղանթներում դիտվում է տարբեր ԱՏՖազների ակտիվության խորը փոփոխություններ, որտեղ տոկոֆերոլը և դրա սիներգիստ՝ նատրիումի թիոսուլֆատը դրսևորում են կարևոր մոբիլիզացնող ազդեցություն բջջի էնդոգեն հակաօքսիդանտային պաշտպանության համակարգի վրա, դրանով իսկ կանխելով և կարգավորելով մակրոէրգերի նյութափոխանակության խանգարումները և դրանց ֆերմենտային ճեղքումը, որը առաջ է գալիս կորազոլի ներգործությամբ՝ պահպանելով բջջի նորմալ ֆիզիոլոգիական ստատուսը:

## ATPase activity in the rats liver mitochondrial membranes at corazol induced epileptiform fits and correcting action of the antioxidative agents

A.A. Simonyan, L. A. Simonyan, I. H. Batikyan

At corazol induced epileptiform fits in white rats liver mitochondrial membranes different ATPase activity shifts were investigated. Under this condition α-tocopherol and its synergist – sodium thiosulfate were shown to produce a mobilizing action on the cellular antioxidantive system. This action prevents corazol induced high-energy bonds metabolic breakdown and enzymatic convertion, as well as maintains the physiological balance of the cell..

## Литература

1. *Бессмертный Б.С.* Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине. М., 1967.
2. *Геворкян Д.М.* Липидный обмен при диабете и коррекция его антиоксидантами. Автореф. дис. докт. биол. наук, Ереван, 1989, 45 с.
3. *Данилова Р.А.* Действие галотановой анестезии на мембранные структуры мозговой ткани и эритроцитов и методы его коррекции. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 2000, 20 с.
4. *Иващенко А.Т.* Вестн. АН Каз. ССР, 1977, 8, с. 73–75.
5. *Карагезян М.К., Бояджян А.С.,Осипян Л.Л., Карагезян К.Г.* Тез. докл.V сьезда Армянского физиологического общества. Ереван, 1994, с.44.
6. *Карагезян М.К., Бояджян А.С.,Осипян Л.Л., Карагезян К.Г.* Докл. РАН, 1995, т. 341, 1, с. 113–114.
7. *Карагезян М.К., Овсепян Л.М., Овакимян С.С., Бояджян А.С., Осипян Л.Л., Карагезян К.Г.* Докл. РАН, 1995, т. 341, 2, с. 259–262.
8. *Карагезян М.К., Овакимян С.С.,Овсепян Л.М., Бояджян А.С., Осипян Л.Л., Карагезян К.Г.* Докл. РАН, 1995, т. 341, 3, с. 408–411.
9. *Карагезян М.К.* Изучение молекулярных механизмов токсических эффектов микотоксина зеараленона. Дис. канд. биол. наук, Ереван, 1997, 120 с.
10. *Скулачев В. П.* Энергетика биологических мембран, М., 1989, 564с.
11. *Lowry O.H., Lopez J.A.* Biol. Chem., 1946, 162, p. 421.
12. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Biol. Chem., 1951, 193, p. 265–275.
13. *Racine R.J.* Electroencephal. Clin. Neurophysiol., 1972, 32, p. 281–285.

**Клиническая медицина**
УДК 616.89-072.85:355.72

# Применение цветового теста Люшера при военно-психиатрической экспертизе

М.А. Мелик-Пашаян, Г.А. Казарян, А.Э. Мелик-Пашаян, К.К. Татарян

*Кафедра психиатрии и мед.психологии ЕрГМУ им.М.Гераци*

*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова*: призывники, факторы личностных особенностей, психические расстройства, психологическое тестирование, цветовой тест Люшера, корреляционный анализ

Изучение состояния психического здоровья юношей – длительный, многоэтапный процесс, который охватывает периоды детства и становления подростка и занимает важное место в системе мероприятий по медицинскому обеспечению подготовки молодежи к военной службе.

Целью нашего исследования явилось комплексное психолого-психиатрическое изучение психических расстройств, личностных особенностей у призывников и выделение показателей, свидетельствующих о степени адаптации в армейских условиях.

## Материал и методы

Обследована популяция призывников (147 человек), направленных военкоматами республики в Республиканский центр психического здоровья "Норк" (РЦПЗ) на военно-психиатрическую экспертизу в течение года. Все они лица мужского пола в возрасте 17–28 лет.

Проведено клинико-психопатологическое и психодиагностическое обследование. Анализ нозологической структуры психических расстройств у обследованных призывников представлен в табл.1. Данная выборка охватывает лиц с непсихотическими психическими расстройствами, а также психически здоровых, в том числе и с акцентуацией характера. Именно в этой группе проведено психологическое тестирование для изучения личностных особенностей, поскольку, не проявляя психотических психических расстройств, лица с подобными диагнозами (исключая психопатию и умственную отсталость) нередко призываются в армию. Однако их личностные особенности, которые клинически в период экспертизы не всегда и недостаточно четко выявляются, тем не менее выступают в качестве тех факторов, которые имеют большое значение в вопросах адаптации или дезадаптации, причем не только в условиях армейской службы, но и в обыденной жизни.

*Таблица 1*

*Структура диагнозов обследованных лиц (диагнозы соотнесены с МКБ-10)*

| Диагнозы | n=147 | | Рубрики по МКБ-10 |
|---|---|---|---|
| | абс. | % | |
| Психически здоровые | 45 | 30,6 | – |
| Психически здоровые с акцентуацией характера | 37 | 25,2 | – |
| Расстройства личности (психопатия) | 28 | 19 | F6 |
| Невротические расстройства | 15 | 10,2 | F4 |
| Органические психические расстройства | 12 | 8,2 | F06 |
| Умственная отсталость | 10 | 6,8 | F7 |

Психологическое тестирование проведено с использованием цветового теста Люшера (ЦТЛ). Выбор ЦТЛ для психологического обследования обоснован следующими обстоятельствами: он лишен культурно-этнических основ, не связан с уровнем интеллекта и не провоцирует реакций защитного характера, лаконичен и удобен в применении, а также требует короткий промежуток времени для проведения. Вместе с тем методика выявляет не столько осознанное, субъективное отношение испытуемого к цветовым эталонам, сколько его неосознанные реакции, что позволяет считать метод глубинным, проективным. Тест Люшера валиден, дает надежные результаты при исследовании психических расстройств [4,6]. Исследования М.Люшера, выявившие диагностическое значение цветовых выборов, привлекли внимание множества психологов и врачей [1–3, 7, 9–15]. В зависимости от

эмоционального состояния человека заметно изменяется его цветовая чувствительность (порог цветоразличения) [14]. Положительные эмоции (например, радость) связаны с повышением чувствительности к красному и желтому и понижением – к синему и зеленому. При переживании отрицательных эмоций наблюдается обратная картина: чувствительность к синему и зеленому возрастает, а к желтому и красному снижается. Указанные изменения цветовой чувствительности отмечаются не только при актуальном переживании эмоций, но и при воспоминаниях о приятных либо неприятных событиях.

Исследования восприятия и отношения к цвету при различных формах психической патологии представляют особый интерес. Они способствуют более глубокому и дифференцированному пониманию закономерностей цветового воздействия на психику и, прежде всего, на аффективную сферу человека. Кроме того, цвет может быть использован в качестве средства ранней дифференциальной диагностики психических отклонений [2].

При тестировании, для большей достоверности результатов, выборка цветов проведена дважды. Вычислены среднеарифметические показатели изученных факторов в диагностических группах и их стандартное отклонение. Проведен корреляционный анализ полученных данных и сравнение показателей по методу построения гистограмм. Для выявления личностных особенностей при использовании ЦТЛ изучены следующие факторы:

- Ф1 – фактор нестабильности выбора, который выявляет высокую готовность к дезорганизации поведения при эмоциональных нагрузках [5];
- Ф2 – фактор отклонения от аутогенной нормы (АТ-норма – состояние нервно-психического благополучия, отклонение от АТ-нормы – непродуктивная нервно-психическая напряженность) [15];
- Ф3 – фактор тревожности [12].

Данные психологического тестирования каждого обследованного представлены в протоколе.

## Результаты и обсуждение

Результаты психолого-психиатрического обследования призывников отражены в табл.2. В ней представлены среднеарифметические показатели факторов Ф1–Ф3 в диагностических группах. Как видно из табл.2, фактор нестабильности выбора (Ф1) наиболее высок при умственной отсталости – 41,251% (σ=25,38), далее следует группа с органическими психическими расстройствами – 36,46% (σ=28,31), при расстройствах личности он равен 35,04% (σ=22,33), при невротических расстройствах – 32,08% (σ=23,13), у психически здоровых – 31,94% (σ=19,27), наиболее низок фактор нестабильности выбора в группе с акцентуациями характера – 25,51% (σ=19,95)

Фактор отклонения от АТ- нормы (Ф2) высокий, наиболее высок он у группы лиц с акцентуацией характера – 64,95% (σ=20,39); далее следуют группы лиц с расстройствами личности – 62,17% (σ=19,6), у лиц психически здоровых он составляет 61,32% при σ=17,31, органическими психическими расстройствами – 60,67% (σ=17,09), у группы лиц с неврозами (Ф2) составляет 52,71% (σ=20,49), при умственной остало-сти он наиболее низок и составляет 50% (σ=15,8).

*Таблица 2*

*Среднеарифметические показатели факторов Ф1–Ф3 (%) и их стандартное отклонение (σ) в диагностических группах (n=147)*

| Факторы | Органические психические расстройства n=12 | Расстройства личности n=28 | Умственная отсталость n=10 | Невротические расстройства n=15 | Психически здоровые, акцентуация характера n=37 | Психически здоровые n=45 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ф1 | 36,46 | 35,04 | 41,25 | 32,08 | 25,51 | 31,94 |
| σ | 28,31 | 22,33 | 25,38 | 23,13 | 19,95 | 19,27 |
| Ф2 | 60,67 | 62,17 | 50 | 52,71 | 64,95 | 61,32 |
| σ | 17,09 | 19,6 | 15,8 | 20,49 | 20.39 | 17.31 |
| Ф3 | 35,07 | 37,82 | 25 | 29,72 | 38,50 | 31,30 |
| σ | 23,40 | 19,2 | 20,97 | 26,11 | 25,14 | 19,49 |

В исследованной группе оказался низким коэффициент тревожности (Ф3). Самый низкий показатель в группе лиц с умственной отсталостью – 25% (σ=20,97); при неврозах – 29,72% (σ=26,11); у психически здоровых – 31,30% (σ=19,49), при органических психических расстройствах он составил 35,07% (σ=23,40); при расстройствах личности – 37,82% (σ=19,2). Наиболее высок коэффициент тревожности у

акцентуированных личностей – 38,50% (σ=25,14).

Проведенный корреляционный анализ полученных данных (табл.3) позволил выделить достоверные связи между ведущими индивидуально-личностными тенденциями в каждой отдельной группе исследуемых и в исследованной популяции в целом. В табл.3 значимые коэффициенты подчеркнуты, значимость коэффициента корреляции определена по Пирсону [8], причем надо отметить, что наблюдается только положительная корреляция. Всего выявлено 6 значимых коэффициентов корреляции.

*Таблица 3*

*Данные корреляции (r) факторов Ф1–Ф3 в группах обследованных лиц (при уровне значимости ρ=0,01)*

| Факторы | Органические психические расстройства r=0,661 | Расстройства личности r=0,487 | Умственная отсталость r=0,708 | Невротические расстройства r=0,606 | Психически здоровые, акцентуация характера r=0,418 | Психически здоровые r=0,372 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ф1:Ф2 | -0,107 | 0,124 | 0,509 | 0,010 | -0,222 | -0,049 |
| Ф1:Ф3 | 0,049 | 0,108 | 0,696 | -0,084 | -0,074 | 0,035 |
| Ф2:Ф3 | 0,761 | 0,690 | 0,886 | 0,903 | 0,860 | 0,847 |

Как видно из таблицы, значимо коррелируют только значения факторов Ф2 и Ф3, притом во всех группах испытуемых. А это значает, что отклонение от АТ-нормы приводит к повышению тревожности во всех группах (наблюдается значимая положительная корреляция), из чего следует однозначная прямая зависимость между этими двумя свойствами психического состояния личности. Так, коэффициент корреляции Ф2:Ф3 у психически здоровых составляет 0,847, ρ=0,01при значимости корреляции начиная с 0,372; в группе с акцентуациями характера r=0,860, ρ=0,01; у больных с расстройствами личности он составляет 0,690, ρ=0,01; при невротических расстройствах – 0,903, ρ=0,01; при органических психических расстройствах – 0,107, ρ=0,01и в группе лиц с умственной отсталостью r=0,886, ρ=0.01.

Нами вычислены также среднеарифметические показатели факторов Ф1–Ф3 в двух обобщенных группах – здоровых (А) и больных (В).

Средние показатели шкал Ф1–Ф3 у психически здоровых равны 28,73; 63,14; 34,9, в группе же лиц, имеющих психические расстройства, соответственно 36,21; 56,39; 31,9. Эти данные наглядно представлены в табл.4 и на гистограмме (рис.). Из табл.4 видно, что средний показатель фактора нестабильности выбора (Ф1) в группе лиц, имеющих психические расстройства, почти на 8% выше, чем у психически здоровых. Данный показатель, свидетельствует о том, что лица, имеющие психическое расстройство, гораздо труднее контролируют свое поведение при эмоциональных нагрузках и, следовательно, с большей вероятностью склонны к дезадаптивным состояниям.

Фактор отклонения от аутогенной нормы (Ф2) в обеих группах высокий, но у лиц психически здоровых он выше (на 6,24%), чем у лиц с психическими расстройствами. На 3% выше у здоровых и фактор тревожности (Ф3). Данные показатели говорят о том, что психически здоровые лица в обследованной популяции испытывают больший психологический и физиологический дискомфорт в создавшейся ситуации.

*Таблица 4*

*Средние арифметические показатели факторов Ф1–Ф3 в группах здоровых и больных*

| Факторы | A<br>Группа психически здоровых | B<br>Группа лиц, имеющих психические расстройства |
|---|---|---|
| Ф1 | 28,73 | 36,21 |
| Ф2 | 63,14 | 56,39 |
| Ф3 | 34,9 | 31,9 |

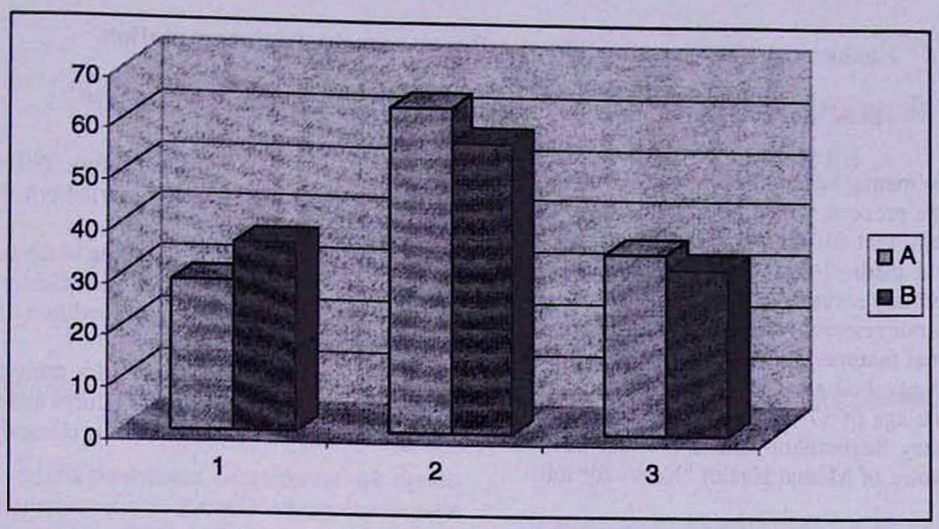



Рис. Гистограмма средних показателей факторов Ф1–Ф3 в группах А и В

Таким образом, в результате исследования мы пришли к следующим выводам:

1. Показатели нестабильности выбора (Ф1) свидетельствуют о большей вероятности возникновения состояния дезадаптации, тем более при эмоциональных нагрузках, в группе лиц с психическими расстройствами по сравнению с группой психически здоровых.
2. Отклонение от аутогенной нормы (Ф2) приводит к повышению тревожности (Ф3) как в группе здоровых, так и в группе больных.
3. Наиболее выраженное отклонение от аутогенной нормы, то есть непродуктивная нервно-психическая напряженность (Ф3), наблюдается в группах с акцентуацией характера и расстройствами личности.
4. Цветовой тест Люшера может применяться как индикатор изменения поведения и эмоционального состояния в различных ситуациях.

*Поступила 03.03.06*

## Լյուշերի գունային թեստի կիրառումը ռազմահոգեբուժական փորձաքննության ժամանակ

Մ.Ա. Մելիք-Փաշայան, Գ.Հ. Ղազարյան, Ա.Է. Մելիք-Փաշայան, Կ.Կ. Թաթարյան

Անցկացվել է զինակոչիկների անձնային առանձնահատկությունների կոմպլեքս ուսումնասիրություն. կլինիկական տվյալների և հոգեբանական թեստավորման արդյունքների վերլուծությունը:

Հետազոտվել են զինակոչիկներ, որոնք 2001-03թթ. հանրապետության զինկոմիսարյատներից ուղարկվել են «Նորք» հոգեկան առողջության (ՀԱՀԿ) հանրապետական կենտրոն ռազմահոգեբուժական փորձաքննության:

Լյուշերի գունային թեստի միջոցով հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալների հիման վրա արվել են որոշակի եզրակացություններ.

Լյուշերի գունային թեստը կարելի է կիրառել որպես վարքի և հուզական վիճակի փոփոխության չափանիշ՝ տարբեր իրավիճակներում:

Հուզական լարվածության պայմաններում անկայունության գործոնի (Ф1) ցուցանիշները վկայում են հոգեկան խանգարումներ ունեցող անձանց առավել հակվածության մասին դեզադապտիվ վիճակների, հոգեպես առողջ անձանց համեմատությամբ:

Աուտոգեն նորմայից շեղումը բոլոր խմբերում բերում է տագնապայնության բարձրացման:

Աուտոգեն նորմայից առավել նկատելի շեղումը, այսինքն նյարդահոգեկան ոչ արդյունավետ լարվածությունը, նկատվում է բնավորության շեշտվածություններ և անձի շեղումներ ունեցողների խմբերում:

## Lusher color test application at military- psychiatric examination

M.A. Melik-Pashayan, G.H. Ghazaryan, A.E. Melik-Pashayan, K.K. Tataryan

The study of the mental health condition of young men is a long, multistage process, which covers the periods of childhood and youth, that fill the important place in system of measures on medical maintenance of preparation of the youth to a military service.

The purpose of our research was the complex study of the recruits' personal features: the analysis of the clinical data and results of psychological testing. A group of the male recruits, in the age of 17–28, who were directed by the Republic Military Registration and Enlistment Office to the Republic Centre of Mental Health "Nork" for military psychiatric examination within 2001-03 was surveyed. The mental testing was carried out with the use of Lusher colour test.

In result of the research we came to the conclusion that the given test can be applied as an indicator of change of surveyed needs and emotional condition in various extreme situations.

The received data can be used for more complete estimation of the recruits' personal features and mental condition, as well as for registration of the clinical diagnosis.

## Литература

1. *Аминов Н.А., Аверина И.С.* Экспресс-диагностика аверсивных (страх - гнев) состояний и формы межличностных конфликтов у младших школьников. В сб.: Диагностика и регуляция эмоциональных состояний. Ч. 1, М., 1990.
2. *Базыма Б.А.* Психология цвета: теория и практика. СПб.. 2005, 205с.
3. *Годфруа Ж.* Что такое психология. 2 т., М., 1996.
4. *Дашков И.М., Устинович Е.А.* Экспериментальные исследования валидности шкалы субъективного предпочтения цвета (тест Люшера). В Сб.: Диагностика психических состояний в норме и патологии. Л., 1980.
5. *Драгунский В.В.* Цветовой личностный тест: Практ. пособие. Минск, 2000.
6. *Карманов А.А.* Методика диагностики основных параметров психического состояния тестом Люшера. СПб., 1998.
7. *Люшер М.* Сигналы личности: ролевые игры и их мотивы. Воронеж, 1995.
8. Психологическая диагностика. Учебное пособие. / Под ред. К.М.Гуревича и Е.М.Борисовой. М., 1997.
9. Руководство по использованию восьмицветного теста Люшера. (Сост. О.Ф.Дубровская) Вып.1, М., 1999.
10. *Семикин В.В.* Цветовой тест Люшера в задачах диагностики функционального состояния и работоспособности человека-оператора . В сб.: Методики исследования и диагностики функционального состояния и работоспособности человека-оператора в экстремальных условиях. М., 1989, с. 61–71.
11. *Собчик Л.Н.* Методы психологической диагностики. Вып.2. М., 1990.
12. *Собчик Л.Н.* МЦВ – метод цветовых выборов. В кн.: Модифицированный восьмицветный тест Люшера. Практическое руководство. СПб., 2001.
13. *Филимоненко Ю.И., Юрьев А.И., Нестеров В.М.* Экспресс-методика для оценки эффективности аутотренинга и прогноза успешности деятельности человека. В сб.: Личность и деятельность/Под ред. А.А. Крылова. Л., 1982.
14. *Шварц Л.А.* Изменение цветоощущения в эмоциональных состояниях. В сб.: Проблемы физиологической оптики. М., Л., 1948, т. 6, с. 314–320.
15. *Wallneffer H.* Stress und autogeneous training, Therapiewoche, 1976, 26, p. 211.

УДК 616-056+616.892

# Периодическая болезнь с явлениями психической соматизации и коморбидные расстройства

А.А.Нерсисян

*Кафедра психиатрии, психотерапии и медицинской психологии НИЗ РА*

*375051, Ереван, ул. Комитаса, 49/4*

*Ключевые слова*: психосоматика, соматоформное расстройство, психотерапия, психическая соматизация

Вопросу о принадлежности периодической болезни (ПБ) с явлениями психической соматизации к психосоматическим расстройствам нами были посвящены ряд работ [1,3], в которых было высказано мнение об участии коморбидных расстройств в генезе ПБ, протекающих с явлениями психической соматизации. Специально было изучено значение психическй травмы, предшествующей приступам этой болезни. Однако в вышеупомянутых работах не нашли отражения особенности динамики и закономерности развития указанной болезни на разных этапах ее течения. Окончательно не были уточнены также вопросы взаимоотношения коморбидных расстройств и ПБ, протекающей не только с явлениями психической соматизации, но и с аффективными расстройствами.

## Материал и методы

С целью изучения вышеуказанных вопросов нами проводились клинико- психопатологические, неврологические (в том числе ЭЭГ, ЭХО-ЭГ, нейроофтальмологические) обследования 150 больных (детей–50, взрослых–100), страдающих ПБ, из коих 85–собственные наблюдения и 65 историй болезни больных, перенесших ПБ (архивный материал и катамнестическое исследование). Возраст больных к моменту возникновения первого приступа ПБ отражен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у преобладающего числа больных (121 чел., 80%) приступы болезни начинаются в возрасте 6–40 лет, относительно реже – в возрасте 1–5 лет и свыше 40 лет, что в процентном отношении составляет 13:6%.

Разница ощутима также при учете наследственной отягощенности ПБ (гомогенная отягощенность–80 человек) и одновременой отягощенности ПБ и психическими заболеваниями (сочетание гомогенной и гетерогенной-смешанной отягощенности–70 человек), что в процентном отношении составляет 53,4:46,6%.

*Таблица 1*

*Распределение больных ПБ по возрасту и полу*

| Возраст, лет | Число больных, (%) | Мужч. | Жен. |
|---|---|---|---|
| 0-1 | 2 (1,3) | 2 | - |
| 1-5 | 18 (12) | 10 | 8 |
| 6-10 | 34 (22,6) | 28 | 6 |
| 11-20 | 56 (37,3) | 22 | 34 |
| 21-30 | 19 (12,6) | 10 | 9 |
| 31-40 | 12 (8) | 4 | 8 |
| 41-50 | 6 (4) | 5 | 1 |
| 51-60 | 2 (1,3) | 2 | - |
| 61-70 | 1 (0,6) | 1 | - |

*Таблица 2*

*Распределение больных ПБ по наследственной*

| Заболевания | Число больных, абс. (%) |
|---|---|
| Только ПБ | 80 (53,3) |
| Сочетание ПБ с шизофренией | 26 (17,3) |
| Сочетание ПБ с аффективными расстройствами (МДП) | 19 (12,6) |
| Сочетание ПБ с экзогенно-органическими психическими расстройствами | 15 (10) |
| Сочетание ПБ со старческой и предстарческой формами деменции | 5 (3,3) |
| Сочетание ПБ с неврозами | 3 (2) |
| Сочетание ПБ с психопатиями | 2 (1,3) |

*Таблица 3*

*Распределение больных ПБ по акцентуации характера и по психопатии*

| Типы акцентуации характера и психопатии | Нарушения | Число больных, абс. (%) |
|---|---|---|
| Гипотимный | акцентуация | 12 (8 ) |
| | психопатия | 0 (0) |
| Циклоидный | акцентуация | 9 (6) |
| | психопатия | 2 (1,3) |
| Лабильный | акцентуация | 0 (0) |
| | психопатия | 0 (0) |
| Астено-невротический | акцентуация | 7 (4,6) |
| | психопатия | 1 (0,6) |
| Сенситивный | акцентуация | 0 (0) |
| | психопатия | 0 (0) |
| Психоастенический | акцентуация | 0 (0) |
| | психопатия | 1 (0,6) |
| Шизоидный | акцентуация | 4 (2,6) |
| | психопатия | 1 (0,6) |
| Эпилептоидный | акцентуация | 0 (0) |
| | психопатия | 0 (0) |
| Истерический | акцентуация | 2 (1,3) |
| | психопатия | 0 (0) |
| Неустойчивый | акцентуация | 0 (0) |
| | психопатия | 0 (0) |
| Конформный | акцентуация | 0 (0) |
| | психопатия | 0 (0) |
| Всего | акцентуация | 34 (22,6) |
| | психопатия | 9 (6) |

С целью уточнения значения ряда психических и соматических заболеваний в генезе изучаемой болезни нами обследовано 83 больных ПБ (контрольная группа 1), перенесших задолго до приступа этой болезни менингит (25 чел.), энцефалит (20 чел.), менингоэнцефалит (19 чел.), арахноидит (10 чел.), черепно-мозговую травму (9 чел.). Обследованы также 93 больных (контрольная группа 2), которые задолго до появления первого приступа этой болезни перенесли гастрит, гастродуоденит, гастероэнтероколит, гепатит, панкреатит, холецистит [12], сердечную аритмию, миокардиты, миокардиодистрофию, перикардит [20], цистит, мочекаменную болезнь [19], пневмонию, бронхопневмонию, плевриты [17], фибромиомы и различные заболевания матки [16].

И, наконец, немаловажно уточнение значения экзогенных провоцирующих факторов в генезе изучаемой болезни. Как видно из табл. 4, эти вредности наиболее часто (91 чел.) носили психогенный характер, и лишь у 31 человека они были связаны с различными инфекциями, интоксикациями и травмами головного мозга, что в процентном отношении составляет 60,6 : 14%.

*Таблица 5*

*Распределение больных ПБ с учетом провоцирующих факторов*

| Вид провоцирующего фактора | Число больных | Количество провоцирующих факторов при приступах, абс.(%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | абс. (%) | 1-ый приступ | 2-ой приступ, | Остальные приступы, |
| Инфекция (грипп и т.д.) | 9 (6) | 1 (0,6) | – | – |
| Интоксикация алкоголь, наркотики, пищевые отравления) | 7 (4,6) | 1 (0,6) | – | – |
| Травма головного мозга | 5 (3,3) | 1 (0,6) | – | – |
| Психическая травма | 91 (60,6) | 71 (47,3) | 16 (10) | 4 (2,6) |
| Отсутствие экзогенно провоцирующих факторов | 38 (25,3) | – | – | – |

Изучение роли коморбидных расстройств в генезе ПБ показывает, что у обследованных 150 больных до возникновения первого приступа этой болезни постепенно появлялись различные функциональные расстройства (жалобы функционального характера со стороны внутренних органов), которые не сопровождались соматическими заболеваниями и постепенно чередовались с явлениями психической соматизации. Стало быть, мы имеем дело с переходом от расстройств, внешне напоминающих орган-неврозы, к соматическим, характерным для ПБ расстройствам. Действительно ли соматические проявления при ПБ являются результатом этой болезни?

Наличие соматических жалоб при отсутствии в данный момент соматической патологии (патологии внутренних органов) и отсутствие в этот период пси-

*Таблица 5*

*Распределение больных ПБ контрольной группы 2 с учетом провоцирующих факторов*

| Вид провоцирующего фактора | Число больных | Количество провоцирующих факторов при приступах, абс. | | |
|---|---|---|---|---|
| | абс., (%) | 1-й приступ | 2-й приступ | Остальные приступы |
| Инфекция (грипп и т.д.) | 4 (4,3) | 1 | – | – |
| Интоксикация (алкоголь, наркотики, пищевые отравления) | 5 (5,3) | 1 | – | – |
| Травма головного мозга | 2 (2,1) | 1 | – | – |
| Психическая травма | 63 (67,7) | 58 | 14 | 3 |
| Отсутствие экзогенно провоцирующих факторов | 19 (20,4) | – | – | – |

кической травмы приводит нас к поиску причин указанных выше функциональных (в конкретном случае, несоматических расстройств), следовательно, соматоформных нарушений.

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенных нами мультидисциплинарных иссследований 83 больных ПБ (контрольная группа 1), перенесших задолго до первого приступа этой болезни указанные выше органические заболевания головного мозга, позволили высказать предположение о том, что упомянутые нами функциональные (в данном случае несоматические расстройства) являются центрогенными, т.е. результатом последствия указанных органических изменений головного мозга (патологически измененной почвы). На таком основании можно сделать заключение, что вышеуказанные псевдосоматические по форме, но центрогенные по содержанию жалобы, внешне напоминающие расстройства орган-неврозов, являются, по-видимому, эквивалентом наблюдаемых при ПБ соматоформных расстройств. Своеобразные изменения при ПБ наблюдались и в тех случаях, когда до возникновения первого приступа этой болезни имели место наблюдаемые и при ПБ, но напоминающие изменения внутренних органов инфекционного или интоксикационного генеза расстройства, но, по-существу, имели место явления психической соматизации (контрольная группа 2). У больных этой группы, минуя стадию соматоформных расстройств, постепенно появлялись признаки стадии психической соматизации, т.е. соматические изменения (заболевания), которые хотя и часто наблюдаются при ПБ, но достаточно типичны и для психосоматических заболеваний.

В этот период в клинической картине болезни преобладающими становились явления эссенциальной гипертонии, бронхиальной астмы, гипертиреоза, язвенной болезни, явления раздраженной толстой кишки, нейродерматиты, ревматоидные полиартриты, ишемическая болезнь сердца в форме стенокардии или инфаркта, инсульта мозга и т.д.

То обстоятельство, что первые признаки ПБ у больных второй группы возникают спустя более чем 1–5 и больше лет после лечения и исчезновения вышеуказанных соматических, а не соматоформных заболеваний, говорит о том, что в причинно-следственных отношениях эти расстройства не могут быть причислены к каузальным для ПБ факторам. Но тут возникает вопрос: если они не играют роли этиологического фактора, разве это означает, что они не могут быть способствующим, преципитативным или акцессорным фактором в генезе ПБ?

Результаты наших исследований показывают, что, хотя вышеуказанные соматические заболевания исчезают еще задолго до появления первого приступа ПБ, но после этих заболеваний у больных, все-таки остаются некоторые расстройства, которые относятся к психической сфере. У всех обследованных больных 2-й группы отмечались резидуальные, болезненные явления в форме выраженной астенизации и психопатизации личности, а также спонтанно возникающие состояния подавленности настроения транзиторного характера. Эти же явления продолжаются и весь период течения ПБ, т.е. в тот период, когда признаки описанной нами психической соматизации [4–7] сопровождаются наблюдаемыми при изучаемой болезни амилоидозом и другими соматическими проявлениями этой болезни.

Хотя наблюдаемые до первых приступов ПБ соматические заболевания непосредственно не участвуют в генезе этой болезни, но их связь с этой болезнью носит опосредованный характер, они способствуют развитию ПБ через стадии психической астенизации и психопатизации личности, т.е. соматическая патоло-

гия, не характерная для ПБ, способствует развитию этой болезни через изменения в психической сфере. Стало быть, как у больных 1-й группы, соматические изменения у больных 2-й групы, не связанные с ПБ в причинно-следственных отношениях, эквивалентны (эквифинальны) соматоформным расстройствам (в данном случае являются этапом развития ПБ).

Отсюда следует, что коморбидные расстройства при ПБ являются одним из патогенетических (патонеопластических) факторов. Следовательно, можно сделать не менее важный другой вывод: существуют две формы развития ПБ:

- в одном случае при наличии генетической предрасположенности перенесенные больными соматические заболевания приводят к психическим изменениям (астенизация, психопатизация и и т.д.), после чего, минуя стадию соматоформных расстройств, наступает стадия психической соматизации (исходной стадии ПБ т.е. психосоматической патологии).
- в другом случае при наличии генетической предрасположенности перенесенные больными органические изменения головного мозга сами приводят к соматоформным расстройствам, за которыми следует период психической соматизации, т.е. психосоматической патологии.

В обоих случаях ПБ может протекать медленно, со средне-прогредиентным течением, но в тех случаях, когда в качестве патопластических, акцессорных или преципитативных факторов, выступают соматические (соматогенные) расстройства и органические изменения головного мозга, ПБ протекает злокачественно с дальнейшим развитием психоорганического синдрома.

Не менее важное значение имеет уточнение также возрастного патоморфоза клиники ПБ. Возникает вопрос, влияет ли возрастной фактор на течение этой болезни?

Значение патологического старения в патоморфозе психопатологических аффективных и других расстройств при ПБ сомнению не подлежит. Проводимые нами исследования показывают, что в клинической картине депрессивных расстройств позднего возраста у больных ПБ, наряду с таким типичным симптомами, коими являются подавленность настроения, упадок побуждений и инициатив, мрачные размышления, чувство вины, расстройства сна, снижение массы тела и др., возникают характерные для позднего возраста тревога, ипохондрические расстройства сверхценного характера с последующим развитием нигилистических и ипохондрических бредовых идей. Депрессия в таких случаях протекает без речевой и двигательной заторможенности, готовности к речевому контакту, обстоятельного мышления, относительно малой глубиной тоскливого аффекта, редкостью суточного колебания настроения или выраженности депрессии в вечерние часы, ажитации и двигательного возбуждения, отождественностью чувства тоски со своеобразными сенестопатическими телесными мучительными ощущениями, убежденности наличием в животе одушевленных или неодушевленных объектов. Присоединяются к этим явлениям также дереализационные, деперсонализационные, аутометаморфоптические, дисфорические явления и иллюзорный бред отношения. Эпизодически возникают длящиеся несколько минут зрительные галлюцинации. Нередки также экменестические нарушения, кратковременное снижение памяти и явления конфабуляции, которые, как правило, после прекращения депрессии тут же исчезают. Тем самым клиническая картина поздней депрессии напоминает в одном случае клинику псевдопаралитического расстройства, в другом – она носит сенилоподобный характер или напоминает психорганический синдром или инволюционнную меланхолию [8-10].

Клинические исследования показывают, что задолго до наступления первого приступа ПБ у больных постепенно обостряются характерологические черты личности (акцентуации характера) или появляются первые признаки патологии телесного чувства, аффективной сферы и идеаториума. При этом в зависимости от возраста больных эти изменения развиваются по-разному. Как правило, у детей за 1-2 дня до приступа ПБ изменения аффективной сферы проявляются в форме аутохтонно возникающих колебаний настроения и дистимии, а у взрослых – в форме достаточно стойких проявлений субдепрессии, дистимии или патологии телесного чувства в виде различных форм сенестопатий, которые, как правило, протекают пароксизмально. Преходящее, угнетенное настроение у детей с одинаковой интенсивностью продолжается весь день. У взрослых же к дистимическим и субдепрессивным явлениям постепенно присоединяется ряд гомогенных (страх, тревога) и гетерогенных (сверхценные, ипохондрические идеи) явлений. Но и то и другое сопровождается соматовегетативными расстройствами: тахикардией, головокружениями, тошнотой, рвотой, поносом, некоторым повышением артериального давления, нарушением сна, аппетита и т.д.

Признаки патологии телесного чувства постепенно перестают носить пароксизмальный характер и протекают в форме достаточно стойких сенестопатий разных типов. Хотя эти расстройства традиционно принято относить к телесным ощущениям, но у наших больных они не ограничивались лишь в области патологии ощущений и восприятия, а представлялись в форме достаточно сложных по структуре симптомокомплексов, специфические особенности которых отчетливо проявлялись не столько в статике (при отдельных болезненных состояниях), сколько в динамике (при стереотипном чередовании синдромов, зако-

номерной трансформации симтомо-комплексов), т.е. при патокинезе, синдромокинезе или синдромотаксисе. Больные с явлениями сенестопатии жаловались на разнообразные боли, зуд, онемение, ощущение колотья в разных частях тела. Отмечались также всевозможные расстройства функционального характера в сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой системах. Речь шла о неясных, неопределенных, смутных ощущениях, трудно характеризуемых, неопределенной локализации. Чтобы описать их, больные прибегали к особым выражениям и образам: жжение, натяжение, переливание, щекотание, давление, ломота, стягивание. Стараясь найти более подходящее выражение своих ощущений, они прибегали иногда к забавным и странным сравнениям: волчий укус, змеиный изгиб, укус пчел, удар ножа и т.д. Указанные жалобы не были связаны с действительно существующей патологией внутренних органов, т.е. больные в данный период не страдали этими заболеваниями.

Вышеописанные сенестопатические расстройства по мере их трансформации в другие психопатологические состояния постепенно приобретали достаточно патогномонические особенности и проявлялись в форме алгических и термических парестезий, психосенсорных сенестопатий (признаками объемности, размерности, имеющие сходство с аутометаморфоптическими явлениями), а также галюцинаторных сенестопатий (отчетливо выраженными признаками дискриминативной чувствительности и чертами сходства с различными галлюцинациями).

В других же случаях наблюдались геометрические сенестопатии, напоминающие тактильные галлюцинации, интерпретативные сенестопатии с относительно простой структурой (бредовые интерпретации телесных ощущений, развитие транзиторного ипохондрического бреда); интерпретативные сенестопатии с более сложной структурой (патологические ощущения, сопровождающиеся разнообразными трактовками в плане топики и причин возникновения, что придает им черты сходства с бредовыми идеями психического уродства); сенестопатии, напоминающие галлюцинации трансформации; снестопатии, имеющие сходство с кинестетическими галлюцинациями; органопатические, ассоциативные и бредоподобные сенестопатии. По мере усложнения клинической картины, сенестопатический синдром, постепенно обрастает явлениями депрессии, обсессии, вегетативно-сосудистыми расстройствами, добавляются отдельные сверхценные идеи с нестойкими бредовыми интерпретациями. Наблюдается тенденция появления сенестопатии, имеющая форму обсессивных, вегетативных, бредовых, аутометаморфоптических и других расстройств, что, бесспорно, свидетельствует о сложной структуре сенестопатического синдрома и его тенденции к развитию и видоизменениям параллельно развивающемуся основному заболеванию. Вне зависимости от того, в какой форме протекали сенестопатические расстройства, для них было характерно:

- Полиморфизм телесных ощущений (ощущение боли, холода тяжести, наполнения, электризации, движения и т.д.);
- Вычурный характер патологических ощущений, в связи с чем больные с трудом формулировали свои жалобы;
- Неприятный, тягостный, порой необыкновенный мучительный характер ощущений, созвучный, как правило, с тревожно-депрессивным настроениям;
- Несвойственная для общесоматических заболеваний симптоматика, необычная, неопределенная, разлитая, часто меняющаяся, мигрирующая или ограниченная искусственными топографическими зонами, локализация;

Аффективные растройства чаще всего проявлялись в форме соматических масок депрессий [11]:

*Маски в форме психологических расстройств:*

- тревожно-фобические (генерализованные тревожные расстройства, тревожные сомнения, панические атаки, агорафобия)
- обсессивные-компульсивные (навязчивости)
- ипохондрические
- неврастенические

*Маски в форме нарушений биологического ритма:*

- бессоница
- гиперсомния

*Маски в форме вегетативных, соматизированных и эндокринных растройств:*

- синдром вегетососудистой дистонии, головокружение
- функциональные нарушения внутренних органов /синдром гипервентиляции, кардионевроз, синдром раздраженной толстой кишки/
- нейродермит, кожный зуд
- анорексия, булимия
- импотенция,нарушения менструального цикла

*Маски в форме алгических расстройств*

- цефалалгии
- абдоминалгии
- фибромиалгии
- невралгии
- спондиалгии
- псевдоревматические артралгии

*Маски в форме патохарактерологических расстройств*

- расстройство влечения
- антисоциальное поведение (импульсивность, конфликтность, конфронтационные установки, вспышки агрессии);

- истерические реакции (обидчивость, плаксивость, склонность к драматизации ситуации, стремление привлечь внимание своими недомоганиями).

При изучении роли генетической расположенности к ПБ выяснилось, что при смешанной (гомогенно-гетерогенной) наследственной отягощенности, т.е. отягощенности одновременно психическим заболеванием и ПБ, в одинаковых процентных отношениях выявляются нарушения и телесного чувства, и аффективного (депрессивного), и идиаторного характера, тогда как при гомогенной наследственной отягощенности (т.е. отягощенности ПБ) она чаще проявляется в изолированной форме. Но и в том, и в другом случае эти психические расстройства, хотя и не сопровождались патологией внутренних органов, но, напоминая в начале соматоформные нарушения, как при органных неврозах или неврозах орган систем, захватывали сердечно-сосудистые, центрально-неврологические, кожно-мышечные, гастро-энтерологические, респираторные и урогенитальные системы.

Если первоначальные проявления ПБ отмечаются лишь при отсутсвии соматических растройств, но протекают в форме транзиторных психических симптомов, то, естественно, возникает вопрос: не свидетельствуют ли вышеуказанные психические расстройства, которые постепенно осложняются соматическими нарушениями (патоморфологическими изменеиями во внутренних органах) о том, что ПБ начинается соматоморфными расстройствами, которые в дальнейшем трансформируются в психосоматические нарушения.

Экзогенно провоцирующие факторы (табл. 4) наиболее часто (60,6%) носят психогенный характер, частота остальных провоцирующих факторов колеблется в пределах от 13,9–25,3%. Они проявляются в форме испуга, горя, психического переутомления, острых реакций на несчастные случаи с близкими, страха войны, экономической блокады, страдания по поводу международных конфликтов, землетрясений, миграции, утраты социального статуса, отдаленности от близких, переживания из-за неправильного воспитания, недостатка душевной теплоты, нарушения диады мать-ребенок. При этом эти факторы, как правило, отмечались лишь в первом приступе этой болезни, остальные же повторные приступы возникали аутохтонно, т.е. не были спровоцированы экзогенными вредностями.

Здесь, естественно, возникает вопрос: только ли вышеуказанные непродолжительные экзогенные вредности оставляют свой отпечаток на клинической картине ПБ, не недооценили ли мы роль тех факторов, которые неоднократно повторялись за весь период их существования? То обстоятельство, что ПБ, как правило, отмечается чаще всего у тех наций, которые многократно подвергались психичеким, моральным ущербам, репрессиям, геноциду (армяне, евреи, арабы, греки), которые на протяжении многих веков не имели государственности, что, кроме прочего, ведет к этнопсихологическому регрессу нации.

Связь ПБ с вышеуказанными обстоятельствами очевидна. Если это и не единственные причины болезни, то, во всяком случае, они имеют весомое значение в генезе этой болезни [12–15]

Резонно возникает вопрос: не является ли ПБ результатом влияния вышеуказанных факторов на формирование генотипа личности? Этот вопрос нуждается в дальнейшем глубоком изучении.

ПБ традиционно считается наследственным (генетическим) заболеванием, но наследственная отягощенность лишь только ПБ наблюдается не всегда. По нашим данным, она отмечается у 80 чел.(53,4%), а сочетание ПБ с эндогенными психозами у 45 чел. (29,9%), другие психические нарушения отмечаются у 25 чел.(16,6%). Больные ПБ с гомогенной и смешанной наследственной отягощенностью по преморбидным особенностям так же заметно отличались друг от друга: для больных с гомогенной наследственной отягощенностью были характерны гипотимный, астено-невротический, сенситивный типы акцентуации характера, тогда как для больных с ПБ смешанной наследственной отягощенностью наблюдались гипертимный, циклоидный, психастеничный, шизоидный, эпилептоидный либо истероидный тип акцентуации характера. У больных обеих групп не отмечались лабильные, неустойчивые или конформные типы акцентуации характера.

В то же время при изучении преморбидных особенностей до манифестного периода (острый приступ ПБ), вне зависимости от того, носит ли наследственная отягощенность гомогенный или смешанный характер, преобладают ли феноменологические сходства или отличия у указанных двух групп больных, в обоих случаях у 35% больных отмечаются также явления алекситимии, т. е. затруднения или неспособность пациентов точно описать собственные эмоциональные переживания или понять другого человека, трудности дифференциации чувств и телесных ощущений, фиксациии на внешних событиях в ущерб внутреннего переживания, ограничение использования символов, с чем и связана бедность фантазии и воображения больных. [16].

По-видимому, этим объясняется то обстоятельство, что до первого приступа ПБ больные не могли отчетливо представить свои жалобы, в связи с чем этот период остался вне поля зрения интернистов. Этому во многом способствовало и то, что, помимо нарушения вербализации, нарушается и переход от внутренней к внешней речи (т.е. от интериоризации к экстероризации). Лучшим доказательством наличия патологии вербализации и экстероризации речи является то, что эти же больные при письменной речи без всякого затруднения излагают жалобы и правильно их

интерпретируют. В связи с этим, неоправданы мнения интернистов, которые считают началом заболевания первый приступ.

Терапевтические, клинико-психопатологические исследования показывают, что заболевания внутренних органов на отдаленном периоде ПБ, как при гомогенной, так и при смешанной гетерогенной наследственной отягощенности, в количественном отношении не резко отличаются друг от друга (соотношение 40–38%). Эти заболевания проявляются в основном в форме ревматоидного артрита, эрозии желудка или двенадцатиперстной кишики, бронхиальной астмы, нейродермита, ишемической болезни сердца или инсульта головного мозга.

Исходя из данных клинико-катамнестического исследования, можно придти к определенному выводу о том, что ПБ не является однородным соматическим заболеванием. Можно выделить две формы этой болезни: формы с гомогеннной и смешанной наследственной отягощенностью. В генезе обеих форм изучаемой болезни, хоть и в разной степени выраженности, определенную роль играют также некоторые провоцирующие, в частности, психогенные факторы и преморбидные особенности личности.

Исходя из этого, можно сделать определенный вывод о мультифакторальном происхождении ПБ, т.е. отнесении ПБ к полигениям, мультифакторально-полипатогенетическим заболеваниям. Течение болезни в форме болевых приступов, невротических расстройств (патология телесного чувства, т.е сенсоруима), а также соматических масок депрессий, при отсутствии в начале заболевания соматических расстройств, свидетельствует о соматофорном начале течения изучаемой болезни. Развитие же структурных болезненных изменений внутренних органов спустя несколько лет от начала заболевания свидетельствует о психической соматизации при этой болезни.

На основании вышеизложенного можно придти к заключению, что ПБ относится к психосоматическим заболеваниям со своими психическими соматоформными и соматизированными этапами развития. В пользу справедливости такого мнения свидетельствует также резкое сокращение или временное исчезновение приступов больных при перемене места жительства и лечении психофармакотерапевтическими средствами, нормотимиками, антидепрессантами, транквилизаторами и психотерапией [17–25].

*Поступила 25.03.06*

## Պարբերական հիվանդությունը հոգեկան սոմատիզացիայով եւ կոմորբիդ խանգարումներով

Ա. Հ. Ներսիսյան

Հենվելով պարբերական հիվանդությամբ տառապող 150 հիվանդների կլինիկական, հարկլինիկական և տևական կլինիկական-կատամնեստիկ հետազոտությունների տվյալների վրա ցույց է տրվում, որ պարբերական հիվանդությունը հաճախ սկսվում է սոմատոֆորմ խանգարումներով, որոնք՝ ժամանակի ընթացքում ենթարկվելով հոգեկան սոմատիզացիայի, առաջացնում են մի շարք խանգարումներ փսիխոսոմատիկ բնույթի: Ցույց է տրվում, որ այդ պրոցեսին մեծապես նպաստում են կոմորբիդ խանգարումները և հատկապես հոգեկան տրավման՝ ներգործելով հոգեկան աշխարհի վրա: Բերված են այն սոմատիկ խանգարումները և գլխուղեղի օրգանական ախտահարումները, որոնք հոգեկան տրավմայի հետ միասին ևս հանդես են գալիս կոմորբիդ խանգարումների ձևով, նպաստելով հոգեկան սոմատիզացիային պարբերական հիվանդության ժամանակ:

## Periodic disease accompanied by psychic somatization and comorbid disorders

A. H. Nersisyan

Clinical and lingering clinical-catamnestic examinations of 150 patients suffering from periodic disease have shown that at the beginning periodic disease often proceeds with somatoform disorders, which during a certain period of time, undergoing psychic somatization, cause a range of psychosomatic disorders. It is revealed as well that this process is mainly promoted by comorbid disorders and especially psychological trauma, affecting the inner world. There are brought the somatic disorders and brain organic disorders which together with psychological trauma appear in the form of comorbid disorders, contributing to psychic somatization at periodic disease.

## Литература


1. *Nersisyan A.A., Danelyan K.G.*. "About the Interrlations of the Periodic Disease and Psychosomatic Disorders, Trauma and Recovery 6th Congress for Bridging Eastern and Western Psychiatry, Abstracts and Papers, Yerevan, 2003, p. 11–17.
2. *Nersisyan A., Danelyan K.*, Nazaretjyan *E.* "Familial mediterranean fever and psychosomatic disordes", Вопросы теоретической и клинической медицины, научно-практический журнал, т. 9, 2(40), Армения, с. 13–18.
3. *Нерсисян А.А., Даниелян К.Г.* Коморбидные расстройства и периодическая болезнь, Научные труды и сообщения, НИЗ, Ереван, 2005, с. 27.
4. *Нерсисян А.А.* Средиземноморская семейная лихорадка и соматоформные нарушения, Вопросы теоретической и клинической медицины, научно-практический журнал, том 8, 4(38), с 53, Армения.
5. *Нерсисян А.А., Даниелян К.Г.* Особенности динамики соматоформных расстройств при периодической болезни, современные аспекты реабилитации в медицине. Мат. 2-ой Международной конференции Армения, Цахкадзор, 29 сентября -1октября.
6. *Nersisyan A., Danelyan K., Nazaretyan E., Sekoyan E.* The role of somatoform disorders in case of aseptic inflammations observed during the familial Mediterranean fever (FMF), Thessaloniki, Greece, 2nd International Congress on Brain and Behaviour, November 17-20, 2005, p.130.
7. *Nersisyan A., Danelyan K., Nazaretyan E., Sekoyan E.* The familial Mediterranean fever from the modern post-nonclassic scientific viewpoint. Thessaloniki, Greece, 2nd International Congress on Brain and Behaviour, November 17-20, 2005, p. 129.
8. *Даниелян К., Нерсисян А., Саакян Г.* К особенностям депрессивных приступов при биполярных аффективных психозах позднего возраста у лиц, страдающих средиземноморской семейной лихорадкой. Научные труды и сообщения, НИЗ, Ереван, 2005, с. 25.
9. *Нерсисян А.А., Даниелян К.Г., Назаретян* Э.Е. Средиземноморская семейная лихорадка и аффективные расстройства. Вопросы теоретической и клинической медицины, научно-практический журнал, том 9, 2 (40). Армения, с. 58.
10. *Nersisyan A., Danelyan K.* Familial Mediterranean fever and affective disorders in Armenians, International conference on mood disorders, 30 March –1 April 2006, Istanbul. Abstract book.
11. *Смулевич А.Б.* Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2003.
12. *Nersisyan A.*A. New approach to the familial Mediterranean fever, 2005 March 12-13, World Psychiatric Association Regional Intersectional Congress, Abstracts Issue.
13. *Nersisyan A. Danelyan K.* Periodic disease as a consequence of posttraumatic stress disorders as a historical long- term stress and rising after the Armenian Genocide. 19-24 September, Armenia,Yerevan 3-rd young medics international conference. Abstract book.
14. *Nersisyan A.* Posttraumatic stress disorders 90 years after the Armenian Genocide, qualitative study. International Psychological Trauma Symposium IV, December 01 -04, 2005 Istanbul, Turky, p. 143.
15. Nersisyan A. Familial Mediterranean fever and Armenian Genocide. Thessaloniki, Greece, 2nd International Congress on Brain and Behaviour. November 17-20, 2005, p. 312.
16. Nersisyan A. Alexithymia with patients suffering from Familial Mediterranean fever. 2005 March 12-13, World Psychiatric Association Regional Intersectional Congress, Abstracts Issue.
17. Christodolou G.N., Madianos M.G., Stefanis C.N., Loukopolous D.L. Litium prophiliaxis in Familial Mediterranean fever, Am. J. Psychiatry, 1979 Aug., 136(8).
18. Арутюнян В.М. Лечение периодической болезни карбонатом лития. Журнал Клиническая медицина, 1983, 119, с.121.
19. Акопян Г. Некоторые подходы к патогенетическому лечению периодической болезни. Автореферат дисс. канд.мед. наук, 1993.
20. Nersisyan A.A. Narek as a means of bibliotherapy. 9th Armenian Medical World Congress, June 29-Juli 2, 2005, San Francisco,USA.
21. Nersisyan A. A. The treatment of children suffering from FMF by psychotherapy. World Psychiatric Assosiation, Armenian Assosiation of Psychiatrists and Narcologists, Armenian Medical Assosiation. Mental Health Perspectives And Public Health. Yerevan, 2004, p. 34.
22. Nersisyan A.A., Danelyan K. The investigation of the familial cases of the Familial Mediterranean fever. 2005 March 12-13 World Psychiatric Association Regional Intersectional Congress, Abstracts Issue.
23. Оганесян Л.А. О взаимоотношениях между психической и соматической сферами в клинике внутренних болезней, Ереван, 1961, с. 266.
24. Нерсисян А.А., Даниелян К.Г., Назаретян Э.Е. Феномен асептического воспаления при периодической болезни, новые подходы, современные аспекты реабилитации в медицине. Материалы 2-ой Международной конференции Армения, Цахкадзор, 2005г.29 сентября -1октября.
25. Нерсисян А.А.. Периодическая болезнь с явлениями психической соматизации. Методические рекомендации, Ереван, 2005.

УДК 617:612.83: -089-001+614.2

# Гломус-опухоли пальцев

Г.В. Ягджян, А.М. Даниелян, А.С. Канаян, Е. Карапетян

*Центр пластической реконструктивной хирургии и микрохирургии Университетской больницы № 1 ЕрГМУ им. М. Гераци, отделение клинической патологии Университетского лабораторно-диагностического центра*

*375025, Ереван, ул. Абовяна, 58*

Данное сообщение посвящено гломус-образованиям пальцев кисти. Учитывая большое количество диагностических ошибок при постановке данного диагноза, мы приводим описание "типичного" случая неправильной диагностики и лечения.

Гломус-опухоли (или гломусные опухоли) являются нечасто встречаемыми образованиями из модифицированных гладкомышечных клеток так называемых гломусных телец [1,2,6,14–16]. Описаны варианты единичных и множественных образований, которые часто называются гломангиомами. Наиболее часто указанные образования локализуются в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, особенно часто наблюдается подногтевая локализация [2,3,5]. Гломус-образование имеет связь с артериальной порцией гломусных телец, которые представляют часть естественных внутридермальных артерио-венозных шунтов, участвующих в регуляции температуры. Однако описаны случаи и внедермального расположения данных опухолей, что, по-видимому, связано с возможностью развития образований из недифференцированных периваскулярных клеток. Имеются данные о возможном участии травмы в генезе образования опухоли [1,5]. Частота встречаемости не изучена. Однако частота множественного поражения составляет 10% из всех диагностированных гломус-образований [13]. Наиболее частой клинической манифестацией является боль. Множественные образования вызывают болевые ощущения реже. Злокачественное перерождение гломус-опохоли в гломангиосаркому встречается очень редко [8,13]. Чаще страдают женщины старше 25 лет. В большинстве случаев встречается подногтевое расположение опухоли. В анамнезе у больных присутствуют жалобы на боли в руке пароксизмального характера, усиливающиеся во время холода. Пальпация беспредельно болезненная. Нередко боли бывают нестерпимыми, что и служит причиной обращений больных к врачам различного профиля. Множественные гломус-образования могут наследоваться по аутосомно-доминантному пути. Во время осмотра необходимо уделять внимание на цвет ногтей, изменение формы и характера ногтевой пластины. В большинстве случаев опухоли размером менее 1 см в диаметре не пальпируются.

Среди клинических тестов наиболее чувствительными являются турниковая проба (уменьшение боли при наложении жгута на предплечье), получившая названия *Hilreth* теста [7] , а также так называемый тест нажатия на палец (усиление болей в пальце при точечном нажатии на ноготь карандашом). Лабораторные исследования чаще всего не выявляют нарушения нормы. Наибольшее внимание необходимо уделять методам визуализации [4,9,10,12]. Простая R-графия дистальной фаланги может выявить костные эрозии только в 14-60% случаев. В качестве косвенного признака может служить увеличение расстояния между ногтевой пластинкой и костью [9,12]. Считается, что золотым стандартом для визуализации может быть высокочувствительное ЯМР-исследование со сравнением с симметричными отделами костей противоположной конечности.

*Таблица*

*Сравнительная характеристика методов визуализации для диагностики гломус-опухоли*

| | |
|---|---|
| Радиография | Недорогой, простой, но показывает только эрозию кости в менее чем 30% из подногтевых опухолей |
| Ангиография | Самый низкий диагностический успех |
| Термография | Неинвазивный, но имеет противоречивые результаты, зависящие от оператора |
| Ультрасонография | Неинвазивный, недорогой, но зависит от оператора и не способен выявить маленькие поражения |
| Сцинтиграфия | Инвазивный и неспецифичный |
| ЯМР | Неинвазивный, высоко чувствительный, но неспецифичный и дорогой |

Дифференциальную диагностику гломус-опухоли проводят с ангиолипомами, гемангиомами, меланомами, гломус-ангисаркомами [4,9,10,12].

*Патогистологические характеристики гломус-образований:*

- Мелкие, круглые, однотипные клетки с центральным круглым ядром и амфофильной или слегка эозинофильной цитоплазмой.
- Онкоцитарные клетки с эксцентрично расположенным ядром и ярко эозинофильной цитоплазмой.
- Каждая клетка окружена базальной мембраной.
- Клетки окружают ветвящиеся, гемангиоперицитома-подобные сосуды.

Наилучшие результаты получены при хирургическом удалении образований. Широкое и адекватное удаление образования является используемой тактикой данного лечения. Прогноз при этом благоприятный [16]. Удаление образования чаще всего приводит к исчезновению болей, рецидивы при адекватном удалении редки.

Приводим выписку из истории болезни:

*Больная П.Ж., 45 лет, и/б № 816/154, поступила в отделение пластической и реконструктивной хирургии и микрохирургии с жалобами на боль в руке в течение 12 лет. Боль усиливается в холодное время года. В течение последних лет неоднократно обращалась к специалистам. Со слов больной, без предоперационного обследования в одной из клиник г. Еревана произведена декомпрессия срединного нерва по поводу "синдрома карпального канала". Из-за усиления болей в послеоперационном периоде тем же врачом произведена хирургическая денервация пальцевых нервов. В другом центре больной произведены блокады. Сопроводительные медицинские документы с диагнозом и описанием лечебных мероприятий отсутствуют.*

*На момент осмотра: жалобы на сильнейшие боли в области пальцев, боль имеет пароксизмальный характер, усиливается при холодовой пробе. Ногтево ложе деформировано (больная отмечает изменени формы ложа в течение последних лет). Назначенна медикаментозная терапия (тегретол, 20 мг) для ку пирования невропатических болей на момент прове дения исследований была безуспешной.*

*Клиническое исследование: Симптом "Hildrerth положителен, симптом "Love test" положителен.*

*Параклиническое исследование: Доплер-флюо рометрия патологических изменений не выявила. ЭМ патологий со стороны срединного и локтевого нерв не выявила. R-графия патологии не выявила. Денсино метрия – в пределах возрастной нормы.*

*Учитывая все клинические предпосылки на подозрени гломус-опухоли и для визуализации последней, больно предложено проведение ЯМР-исследования с предвари тельной оговоркой о специфичности данного исследова ния (опухоли менее 2 мм могут не быть визуализирова ны).*

*В отсутствие патологических изменений на ЯМ поставили диагноз: "гломус-опухоль ?". Однако, учи тывая типичную клиническую картину, консилиу врачей из отделения микрохирургии и невропатолог поставил следующий диагноз: "гломус-образовани пальца ?", "состояние после перенесенных операци на пальце: развитие синдрома Зудека". Операция про ведена после совместного обсуждения и письменног согласия пациента с вариантом, при котором ин траоперационно образование не будет определено, также о возможности усиления синдрома Зудека.*

*Под проводниковой анестезией после предвари тельного обескровливания конечности произведен удаление ногтевой пластинки. В области наибольше деформации ногтевого матрикса произведен разрез с последующей сепарацией матрикса. Визуализирован образование бледно-синюшней окраски, расположен ное в вертикальной проекции в области локтево стороны ногтевой фаланги, тесно спаянное с мягки ми тканями.*

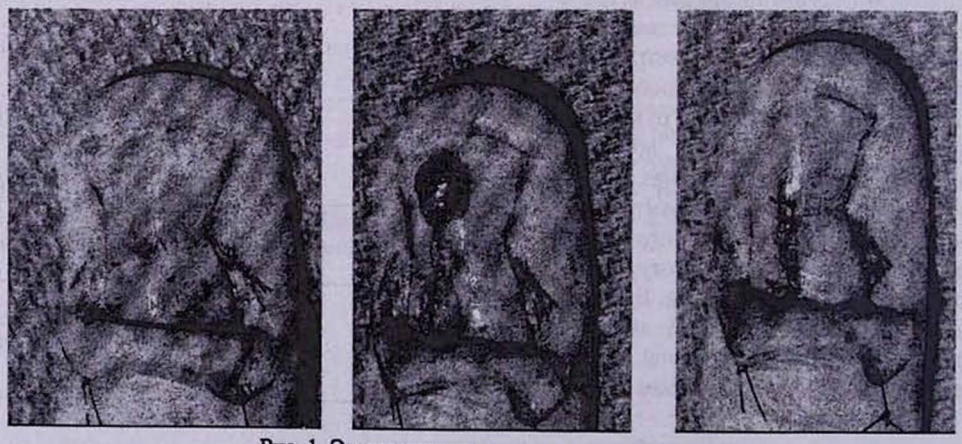


Рис. 1. Этапы хирургического удаления опухоли

Рис. 2. Через 3 месяца после операции

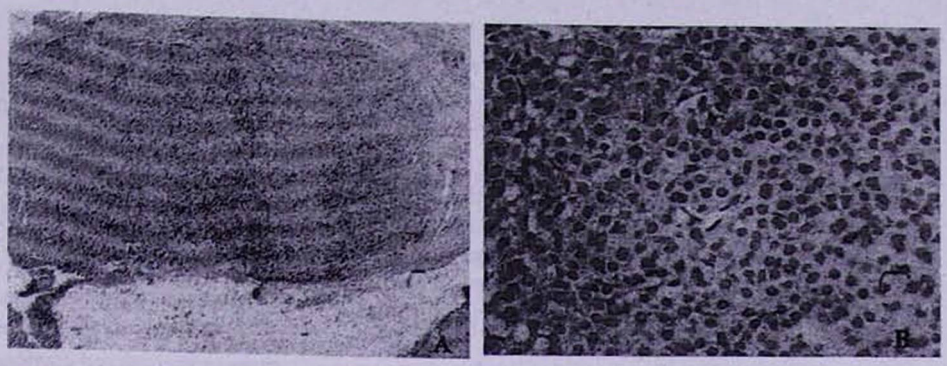


Рис. 3. Гломусная опухоль.
А – общий вид опухолевого узла (х40);
Б – гломусные клетки, сосуды синусоидного типа (х400).
Окраска гематоксилином и эозином

*Образование вылущено единым блоком, ложе дополнительно обработано кюреткой и 98% раствором спирта. Матрикс ушит отдельными узловыми швами с последующим дренированием. Патогистологическое заключение: солидная гломусная опухоль. На 3-й день после операции полностью исчез болевой синдром. Заживление раны первичным натяжением. В постоперационном периоде проведена профилактика синдрома Зудека*

*Больная осмотрена через 45 дней после операции. Отмечен нормальный рост ногтя.*

## Обсуждение

Для гломус-опухоли характерна триада симптомов: боль, холодовая чувствительность и болезненность при нажатии на ноготь, несмотря на это многие опухоли кисти имитируют клиническую картину гломус-опухоли. Болевой синдром при гломус-образовании кисти нужно дифференцировать от синдрома Зудека (комплексный регионарный болевой синдром I типа) и компрессионных нейропатий срединного и локтевого нерва, а также от болевого синдрома при системном остеопорозе. Очень важен бережный и внимательный сбор анамнеза, а также проведение провокационных тестов, изложенных ранее. Большинство авторов отмечают чувствительность ЯМР-исследования в 90% случаев, тогда как его специфичность составляет лишь 50%.

Наш опыт лечения 10 подногтевых гломус-образований свидетельствует о необходимости мультидисциплинарного подхода при диагностике данного заболевания, а также выполнения хирургического удаления в специализированных клиниках, занимающихся хирургией кисти.

*Поступила 12.04.06*

## Մատների գլոմուս-ուռուցքներ

Գ.Վ. Ցաղջյան, Ա.Մ. Դանիելյան, Ա.Ս. Կանայան, Ե. Կարապետյան

Հաղորդագրությունը նվիրված է դաստակի մատների գլոմուս-գոյացություններին: Հաշվի առնելով այն, որ նշված ախտորոշման ընթացքում առկա են բազմաթիվ ախտորոշման սխալներ, ներկայացնում ենք սխալ ախտորոշման «բնորոշ» դեպքի նկարագրությունը: Գլոմուս-ուռուցքները (կամ գլոմուսային ուռուցքները) հազվադեպ հանդիպող գոյացություններ են, որոնք առաջանում են ձևափոխված հարթամկանային բջիջների, այսպես կոչված գլոմուսային մարմնիկներից: Առավել հաճախ կլինիկական դրսևորումը ցավն է: Մեծամասնությամբ հանդիպում է ուռուցքի ենթաեղունգային տեղակայումը: Հիվանդների անամնեզում առկա են բողոքներ ձեռքի ցավերի վերաբերյալ, որոնք ունեն կծկանքային բնույթ և ուժեղանում են ցրտի պարագայում: Շոշափումն անսահման ցավոտ է: Տասը ենթաեղունգային գլոմուս-գոյացությունների բուժմանը վերաբերող մեր փորձը վկայում է այս հիվանդության ախտորոշման, ինչպես նաև դաստակի վիրաբուժությամբ զբաղվող մասնագիտացված կլինիկաներում կատարվող վիրաբուժական հեռացման պարագայում բազմառարկային մոտեցման անհրաժեշտության մասին:

## Glomus tumors of fingers

G. V. Yaghjyan, A.M. Danielyan, A.S. Kanayan, Ye. Karapetyan

The presented case report is devoted to the glomus formation of the hand fingers. Taking into account a big number of diagnostic mistakes at such diagnosis, we are describing a "typical" case of a wrong diagnosis. Glomus tumors are rarely met formations from modified unstriated muscle cells, the so-called glomus bodies. The most frequent clinical manifestation is the pain. In most cases there is subungual location of a tumour. In the anamnesis the patient presents complaints on the pains in the hand having a paroxysmal character, increasing during cold. The palpation is extremely painful. Our experience of 10 subungual glomus formation treatment testifies to the necessity of a multidisciplinary approach in diagnosis of the given disease, as well as performing the surgical interventions in specialized clinics.

### Литература

1. *Al-Qattan M.M.* A small cavernous vascular malformation in the hand mimicking a glomus tumor, Journal of Hand Surgery, 1996, 21 B: 693–694.
2. *Al-Qattan M.M., Clarke H.M.* An isolated granular cell tumour of the thumb pulp clinically mimicking a glomus tumor, Journal of Hand Surgery, 1994, 19 B; 420–421.
3. *Bhaskarand K., Navadgi B.C.* Glomus tumor of hand, Journal of the Hand Surgery, 2002, 27B: 229–231.
4. *Chen S.H.T., Chen Y.L., Cheng M.H. et al.* The use of ultrasonography in preoperative localization of digital glomus tumors, Plastic and Reconstructive Surgery, 2003,112: 115–119.
5. *Ekin A., Okzan M., Kabaklioglu T.* Subungual glomus tumors: a different approach to diagnosis and treatment, Journal of Hand Surgery, 1997, 22B: 228–229.
6. *Geertruyden J.V., Lorea P., Goldschmidt D. et al.* Glomus tumors of the hand. A retrospective study of 51 cases. Journal of Hand Surgery, 1996, 21b: 257–260.
7. *Giele H.* Hildreth's test is reliable clinical sign for the diagnosis of glomus tumors, Journal of Hand Surgery, 2002, 27B: 157–158.
8. *Graham B., Wolff T.W.* Synchronous subungual glomus tumors in adjacent digits, Journal of Hand Surgery, 1992, 17B: 575–576.
9. *Hou S.M., Shih T.T.F., Lin M.C.* Magnetic resonance imagining of an obscure glomus tumour in the finger tip, Journal of Hand Surgery. 1992,18B: 482–483.
10. *Jablone M., Horowitz A., Bernstein D.* Magnetic resonance imaging of glomus tumour of the finger tip, Journal of Hand Surgery, 1990, 5A: 507–509.
11. *Kline S.C., Moore J.R., de Mente S.H.* Glomus tumor originating within a digital nerve, Journal of Hand Surgery, 1990,15A: 98–101.
12. *Ognio T., Ohnishi N.* Ultrasonography of a subungual glomus tumor, Journal of Hand Surgery, 1993,18B: 746–747.
13. *Peterson J.J., Bancroft L.W., Kransdorf M.J.* Principles of bone and soft tissue imaging, Hand Clinics, 2004, 20:147–166.
14. *Takata H., Ikuta Y., Ishida O., Kimori K.* Treatment of subungual glomus tumor, Hand Surgery, 2001, 6: 25–27.
15. *Tomak Y., Akcay I., Dabak N., Eroglu L.* Subungual glomus tumors of the hand: diagnosis and treatment of 14 cases, Scandinavian Journal of Plastic & Reconstractive Surgery & Hand Surgery, 2003,37: 121–124.
16. *Vasisht B., Watson H.K., Joseph E., Lionelli G.T.* Digital glomus tumors; a 29-year experience with a lateral subperosteal approach, Plastic and Reconstructive Surgery, 2004,114:1486–1489.

УДК 616-053.2

# Последствия интенсивной терапии в неонатологии

П. А. Мазманян, И.Т. Товмасян, М. А.Заргарян, А.С. Баблоян

*Кафедра неонатологии НИЗ им. С.Х. Авдалбекяна, Мед. комплекс «Арабкир», Институт здоровья детей и подростков, НИЦОЗМР*

*375002, Ереван, пр. Маштоца, 22*

*Ключевые слова*: новорожденные, недоношенные новорожденные, интенсивная терапия новорожденных, дальнейшее наблюдение

*Уродлив, исковеркан и до срока*
*Я послан в мир живой; я недоделан,-*
*Такой убогий и хромой, что псы,*
*Когда пред ними ковыляю, лают.*

Шекспир установил связь между недоношенностью и инвалидизацией [1] еще за 300 лет до того, как Литл в 1862 году дал классическое описание спастической диплегии. С тех пор мало у кого есть сомнения о влиянии заболеваний, перенесенных в перинатальном периоде, на дальнейшую жизнь человека.

Развитие перинатологии и неонатальной интенсивной терапии за последние 20 лет привело к резкому снижению смертности и росту числа выживших новорожденных. Инвалидизация у выживающих недоношенных новорожденных на сегодняшний день остается серьезной проблемой, особенно в категории детей с экстремально низким весом [3].

Неонатальные программы дальнейшего наблюдения за детьми из группы риска являются одним из стандартов в системе оказания перинатальной помощи. В сферу деятельности этих программ в основном входят две области — наблюдение и научные исследования [2].

Наблюдение за бывшими пациентами для современных отделений реанимации новорожденных является необходимой частью их работы с целью:

- проверки эффективности оказываемых вмешательств,
- мониторинга показателей качества лечения,
- обобщения информации о результатах лечения относительно какой-либо специфической проблемы или заболевания,
- анализа данных годовых отчетов с последующими рекомендациями, которые часто используются в создании целевых программ руководителями здравоохранения.

Информация о последствиях лечения того или иного заболевания, в данной стране или центре, позволяет врачам, которые занимаются лечением детей из группы риска, консультировать родителей относительно прогноза. Результаты научных наблюдений за популяцией детей, включенных в клинические исследования, и хорошо спланированные рандомизированные или когортные исследования помогают определять отдаленные последствия вмешательств, улучшать последствия, находить до этого неизвестные взаимосвязи.

С помощью программы последующего наблюдения можно довольно рано выявить те нарушения развития ребенка, которые имеют тенденцию развиваться постепенно, и в течение первых лет жизни осуществить раннее вмешательство. Такими нарушениями развития являются детский церебральный паралич, задержка умственного развития, глухота и слепота, различные легкие типы сенсорных поражений, связанных со слухом и зрением. Раннее вмешательство является крайне важным для достижения прогресса при лечении вышеупомянутых нарушений.

Цель интенсивной терапии новорожденных сегодня уже не только просто выживание, а сохранение нормальной функции мозга. Некоторым индикаторам, говорящим о качественной неонатальной интенсивной терапии, в последнее время придают большое значение. Такие показатели, как трудности в школьном обучении [7], мелкие двигательные расстройства [5], поведенческие проблемы [8], довольно часто используются, когда говорят о последствиях неонатальной интенсивной терапии.

*Кого включать в группу риска?* Кто же из «выпускников» отделения реанимации новорожденных нуждается в наблюдении и каковы критерии включения новорожденных в группы риска? Выбор контингента детей, нуждающихся в наблюдении, зависит от множества факторов, таких как: тяжесть перинатальных проблем, объем интервенций в отделении интенсивной терапии, факторы риска, статистические данные, цели данной службы и ресурсы системы здравоохранения страны.

Для начала может быть предложен следующий

список:

- очень низкий вес при рождении ( ≤1500 г),
- гестационный возраст ≤ 32 недель,
- оценка по шкале Апгар 3 или меньше баллов на 5-й минуте жизни,
- реанимация в родильном зале,
- задержка внутриутробного развития,
- перенесенные судороги,
- некротически-язвенный энтероколит,
- гипербилирубинемия (дети, получившие фототерапию),
- сепсис, менингит,
- патологическая неврологическая симптоматика к моменту выписки,
- искусственная вентиляция легких, CPAP,
- хирургические вмешательства.

*Оптимальный возраст для наблюдения.* Все дети, вошедшие в группу риска, включаются в программу дальнейшего наблюдения. Большинство программ дальнейшего наблюдения краткосрочные, то есть до двухлетнего возраста ребенка. Хотя, надо признать, что полная оценка адекватности развития может быть сделана только к достижению раннего школьного возраста. Такие нарушения, как, например, трудности обучения, поведенческие проблемы, синдром гиперактивности и дефицита внимания можно обнаружить лишь к 6–7 годам.

Для двухлетней программы периодичность, с которой производится оценка развития ребенка, может быть следующей [4]:

- период новорожденности,
- в возрасте 3 месяцев,
- в возрасте 9–12 месяцев,
- в возрасте 18–24 месяцев.

*Выбор оптимального инструмента оценки в определенном возрасте.* Различные параметры развития оцениваются в зависимости от возраста. Три из них являются наиболее важными (рост, неврологический статус и статус развития), и они обязательно должны быть включены в каждую программу наблюдения.

*Рост.* Определяются вес, рост, окружность головы по перцентильным графикам. У недоношенных детей обязательно должна проводиться коррекция возраста для всех параметров роста с учетом того, что продолжительность нормальной беременности – 40 недель или 280 дней.

*Неврологический статус* в большинстве клиник дальнейшего наблюдения оценивается по методу Прехтля [9], который включает в себя следующие пункты:

- положение головы, туловища, конечностей в разных позициях,
- движения – произвольные, непроизвольные и их качество,
- мышечный тонус,
- рефлексы, реакции,
- поведение,
- аудитивное и визуальное поведение.

*Статус развития.* Существует множество различных тестов, но наиболее стандартизированным и широко используемым является *тест Бейли* (для детей от 0 до 3,5 лет). Он состоит из 2 шкал – ментальной и моторной. Ментальная – включает в себя кроме умственного развития речевое, а моторная шкала – изучение крупных и мелких движений. При оценке развития нужно учитывать его вариабельность, а также тот факт, что очень часто развитие в первые годы жизни протекает диссоциированно, т.е. в различных областях развития с различной скоростью. Поэтому различные области развития оцениваются отдельно друг от друга. Кроме того, плохие социально - экономические условия, плохой уход, потеря родителей могут оказать большое негативное воздействие на развитие ребенка и при оценке условий окружающей среды обязательно должны учитываться.

*Дополнительные исследования.* Важным методом является радиологическое обследование. Из радиологических методов хорошо зарекомендовала себя сонография головного мозга, имеющая большую предсказательную силу. В нашей республике, где средства диагностики ограничены, особенно важно повысить качество сонографического обследования головного мозга, так как сонография является одним из самых доступных методов диагностики. ЯМР и КТ обследования показаны лишь при специфичных проблемах. Прежде всего они делают возможным детальную оценку зрелости ЦНС и ее отклонения, как например нарушения миграции. Важным пунктом для оценки слуха новорожденных из группы риска является внедрение метода отоакустической эмиссии. Работа по внедрению этой методики уже начата.

В Армении пока не существует программы дальнейшего наблюдения новорожденных из группы риска, оценивающей осложнения неонатальной интенсивной терапии. У практических неонатологов в нашей стране, к сожалению, нет научно обоснованных современных данных о выживаемости и заболеваемости новорожденных. Естественно, нет и профессионального анализа ситуации по превалирующим патологиям. Это невозможно сделать, не имея специализированной информационной и научно-аналитической сети. Необходимость этого назрела как для полноценной научной работы, так и для принятия решений в области организации здравоохранения. Из сухих официальных данных статистистических отчетов практически невозможно получить качественную информацию. Этот факт подтверждается демографическими исследованиями, проведенными международными организациями, и данными ВОЗ.

Межцентровая сеть будет иметь большие преимущества в получении информации о редко встречае-

имых неонатальных заболеваниях, с ее помощью можно получить адекватную выборку больных в относительно короткий промежуток времени. Тем не менее целый ряд проблем может появиться при осуществлении работы подобной сети. Главной проблемой в работе является отсутствие общепринятых протоколов, определений и методологий. Выбор оптимального метода организации дальнейшего наблюдения и контакта с населением может также являться серьезной организационной проблемой.

Нельзя не отметить весьма успешный факт работы национальной программы по скринингу врожденного гипотиреоза, проводимой центром «Арабкир», и необходимость использования уже имеющегося опыта коммуникации между перинатальными центрами.

Целью данной статьи мы считаем привлечение внимания к существующей проблеме и объединение лучших сил на ее решение. Сегодня в нашей стране есть достаточно высококвалифицированных специалистов, способных начать эту работу. Успешное создание и внедрение программы наблюдения за детьми из группы риска невозможно без серьезных организационных решений на уровне Министерства здравоохранения.

*Поступила 27.04.06*

## Ինտենսիվ բուժման հետեւանքները նեոնատոլոգիայում

Պ.Ա. Մազմանյան, Ի.Թ. Թովմասյան, Մ.Ա. Զարգարյան, Ա.Ս. Բաբլոյան

Ինտենսիվ բուժում ստացած նորածինների հաշմանդամությունը հանդիսանում է լուրջ խնդիր հատկապես ծայրահեղ ցածր քաշով ծնված նորածինների մոտ: Հսկողության և ժամանակին միջոցառումների ճեռնարկման համար գոյություն ունեն հետագա հսկողության նեոնոտալ ծրագրեր: Ամփոփիչ հոդվածում շարադրված են նմանատիպ ծառայության աշխատանքի սկզբունքները և հարց է բարձրացվում այդպիսի ծառայություն ստեղծելու անհրաժեշտության վերաբերյալ Հայաստանում:

## The outcomes of neonatal intensive care

P.A. Mazmanyan, I.T. Tovmasyan, M.A. Zargaryan, A.S. Babloyan

Disability in surviving newborn infants is still an important problem, particularly in those with extremely low birthweight. Neonatal follow-up clinics were created for identification and early intervention for this category of infants. In the presented review the authors describe the basic principles of such service and justify the necessity of it in Armenia.

## Литература

1. *Уильям Шекспир.* Ричард III, Перевод Анны Радловой, М., Искусство 1957, т. 1.
2. *Ameil-Tison C., Stewart A.* Follow up studies during the first five years of life: a pervasive assessment of neurological function, Arch. Dis. Child., 1989;64:496–502.
3. *Cooke R.W.I.* Factors affecting survival and outcome at 3 years in extremely preterm infants, Arch. Dis. Child., 1994;71:F28–31.
4. *Johnson A.* Disability and perinatal care; measurement of health status at two years. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, 1994.
5. *Jongmans M., Henderson S., de Vries L., Dubowitz L.* Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age, Arch. Dis. Child., 1993;69:9–13.
6. *Kurt von Siebenthal und Remo Largo.* Frühkidliche Risikofaktoren. Petermann, Niebank und Scheithauser: Risiken in der frühkidlichen Entwicklung der ersten Lebensjahre. Guttingen, Hogreife, 2000. s. 141–155.
7. *Pharaoh P.O.D., Stevenson C.J., Cooke R.W.I., Stevenson R.C.* Clinical and subclinical deficits at 8 years in a geographically defined cohort of low birthweight infants, Arch. Dis. Child., 1994;70:264–70.
8. *Pharaoh P.O.D., Stevenson C.J., Cooke R.W.I., Stevenson R.C.* Prevalence of behaviour disorders in low birthweight infants, Arch. Dis.Child., 1994;70:271–4.
9. *Rutherford M.A., Pennock J.M., Dubowitz L.M.S.* Cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy: a comparison with outcome, Dev. Med. Child., Neurol., 1994;36:813–25.

УДК- 615.4+37

# Դեղագործական կրթությունը պատշաճ դեղատնային գործունեության համատեքստում

Լ. Ֆ. Ղազարյան, Ա. Ե. Սահակյան, Գ.Խ. Գրիգորյան, Ք. Ա. Խաչատրյան

*Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն, ԵՊԲՀ, ԱՄՀ*

*375001, Երևան, Մոսկովյան 15*

*Բանալի բառեր.* դեղագործական կրթություն, պատշաճ դեղատնային գործունեություն, դեղագործական հոգածություն, ինքնաբուժում, դեղերի գովազդ

Վերջին տասնամյակների սոցիալ-տնտեսական վերակառուցումների արդյունքում էապես փոխվել են նաև առողջապահական համակարգն ու դեղագետների գործունեության ավանդական ոլորտները: Այսօր խիստ կրճատվել է դեղատներում էքստեմպորալ պատրաստումների թիվը, աճել է պատրաստի դեղերի անվանացանկը, ապակենտրոնացվել է դեղերի մատակարարման համակարգը: Բնակչության առողջական վիճակը բնութագրող ցուցանիշների վատթարացման, գործազրկության աճի, եկամուտների նվազման ֆոնի վրա վճարովի բուժօգնության ներդրումը խթանել է ինքնաբուժման տարածումը, որի խեղաթյուրված արմատավորմանն է նպաստում դեղերի ազատ ձեռք բերման հնարավորությունը՝ դեղերի անվերահսկելի գովազդի, հավաստի տեղեկատվության բացակայության, բնակչության ցածր դեղակրթական մակարդակի պայմաններում: Այս իրավիճակում, բնականաբար, մեծացել է հետաքրքրությունը դեղագետի մասնագիտության նկատմամբ, իսկ, օրենսդրական դաշտի անկատարությունից օգտվելով, դեղագործական գործունեությամբ են սկսել զբաղվել անգամ մասնագիտական կրթություն չունեցող անձինք:

Առողջապահության ոլորտում դեղագետի դերին նվիրված քննարկումներ են անցկացվել Դեղագործական միջազգային դաշնության (ԴՄԴ) և Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) մի շարք համատեղ խորհրդաժողովներում՝ 1988թ.-ին Մադրիդում և Նյու Դելիում, 1993թ.-ին՝ Տոկիոյում [15, 16]: Վերանայելով դեղաքաղաքականության ոլորտում իր ռազմավարությունը՝ ԱՀԿ-ն 1994թ.-ին ընդունած իր բանաձևում միջազգային հանրությանը կոչ է անում ամբողջովին օգտագործել դեղագետների գիտելիքներն ու հմտությունը և դեղագետի դերի բարձրացման, նրա գործունեության վերարժևորման ուղիներից մեկը դիտարկել դեղագործական հոգածության հայեցակարգի արմատավորումը: Ըստ այդ հայեցակարգի՝ դեղագետն իր գործիմացությամբ, հմտությամբ, իրազեկությամբ, ընբռանկատ և բարյացակամ վերաբերմունքով պետք է նպաստի դեղաբուժության արդյունավետության բարձրացմանը [18,19]: Այս առումով կարևորվում է հատկապես «ապրանքից դեպի այցելու» մասնագիտական գործունեության կողմնորոշումը [11,13]: Դեղագործական հոգածությամբ է միայն հնարավոր իրագործել պատշաճ դեղատնային գործունեության պահանջները, ուստի այդ գաղափարախոսությունը պետք է արմատավորել տվյալ գործունեությունն իրականացնող մասնագետների պատրաստման և վերապատրաստման ընթացքում: ԱՀԿ և ԴՄԴ Վանկուվերի 1997թ.-ի համատեղ խորհրդաժողովը ամբողջությամբ նվիրվեց դեղագործական ծրագրերի կատարելագործմանը, ինչպես նաև սահմանվեցին դեղագործական ոլորտի աշխատակցին ներ-կայացվող ժամանակակից պահանջները («7 աստղանի դեղագետ»), որոնք արտացոլվեցին նաև «պատշաճ դեղագործական կրթական գործունեության» մեջ [12,17]: 21-րդ դարի դեղագետն իր մասնագի-տական գիտելիքների տիրապետմանը զուգահեռ պետք է օժտված լինի հիվանդին օգնելու, նրա մասին հոգալու, իրավիճակի վերլուծության և գնահատման արդյունքում պատասխանատու որոշումներ կայացնելու, բժշկի և հիվանդի միջև կապող օղակ հանդիսանալու, բնակչության բարեկեցության ապահովման գործում առաջնորդող լինելու, ռեսուրսները և տեղեկատվությունը ղեկավարելու, ողջ կյանքի ընթացքում սովորելու և իր գիտելիքները հարդրելու ունակություններով [14,17]: Դեղագետն այսօր պետք է տիրապետի նաև տնտեսագիտության, կառավարման, շուկայագիտության, իրավաբանության, հոգեբանության հիմնադրույթներին: Մեր նախորդ հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ դեղատներում առանց դեղատոմսի դեղը բաց թողնելու ժամանակ այցելուին դեղի կիրառման նպատակահարմարության պարզաբանող հարցեր չեն տրվում, կողմնակի ազդեցությունների մասին տեղեկացնում են միայն 25% դեպքերում [5]: Շատ մասնագետներ պատրաստ չեն իրագործել դեղագետի սոցիալական առաքելությունը, նրանց մոտ բացակայում են պատշաճ դեղատնային գործունեության գաղափարախոսության հիմքում ընկած դեղագործական հոգածության տարրական դրսևորումները:

Սույն աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել

պատշաճ դեղատնային գործունեության ապահովմանն ուղղված դեղագործական կրթության հիմնախնդիրները Հայաստանում:

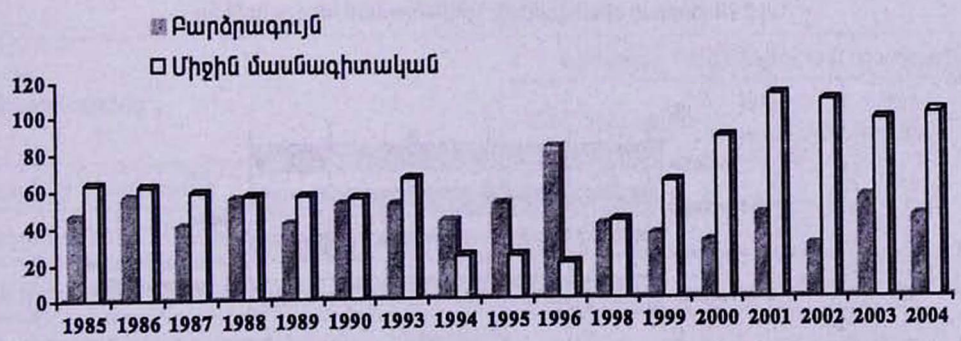
## Նյութն ու մեթոդները

Ուսումնասիրվել են դեղագործական կրթությանն առնչվող իրավական փաստաթղթերը, Երևանի պետական բժշկական համալսարանի (ԵՊԲՀ), Երևանի պետական համալսարանի (ԵՊՀ), ԱՊՀ երկրների, եվրոպական և ամերիկյան բարձրագույն դպրոցների դեղագիտական կրթական ծրագրերը:

Բուհն ավարտող, հետբուհական մասնագիտացում ստացող և դեղատներում աշխատող դեղագետների շրջանում կատարվել է սոցիոլոգիական հարցում՝ մեր կողմից մշակված առանձին հարցաթերթիկների օգնությամբ: Հարցումներն իրականացվել են 2004թ.-ի մայիս-հունիս ամիսներին: Հարցմանը մասնակցել են նշված ժամանակաշրջանի ԵՊՀ և ԵՊԲՀ 5-րդ կուրսի ուսանողներ, ինտերներ, ինչպես նաև Երևանի և մարզերի 74 դեղատների դեղագետներ: Դիտարկվող օբյեկտների համախմբության ներկայացուցչական նմուշի չափը հաշվելու նպատակով օգտագործվել է "Creative Research Systems" ծառայության "Sample size calculator" հաշվիչը:

## Արդյունքներն ու դրանց քննարկումը

Իրավական փաստաթղթերի ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վերջին տարիներին Հայաստանի բարձրագույն կրթության ընդհանուր համակարգում իրականացվել են մի շարք բարեփոխումներ: Արդյունքում, 2004թ.-ին ընդունվել է «Բարձրագույն և հետբուհական մասնագիտական կրթության մասին» ՀՀ օրենքը, որին հաջորդել են եվրոպական տարածաշրջանում որակավորումների ճանաչման Լիսաբոնի համաձայնագրի վավերացումն ու Բոլոնիայի գործընթացին միանալու հայտը: Դրանք զգալիորեն նպաստել են բուհերի ինքնավարությանը, ուսանողների մասնակցությանը բուհական կառավարմանը, կրեդիտային համակարգի ներդրմանը, միջազգային համագործակցության ակտիվացմանը: Սակայն գերակա խնդիր է մնում կրթության որակը: Այս առումով բարեփոխումների ճնշական իրականացումը կարող է ձախողել ամբողջ գործընթացը կամ արժեզրկել այն: Մասնավորապես, «Բարձրագույն և հետբուհական մասնագիտական կրթության մասին» ՀՀ օրենքի [1] հոդված 8-ի համաձայն Հայաստանի Հանրապետությունում պետք է սահմանվեն բարձրագույն և հետբուհական մասնագիտական կրթության պետական կրթական չափորոշիչներ, որոնց ճնավորման և հաստատման կարգը կառավարության կողմից սահմանված է, սակայն մինչ օրս ոչ մի մասնագիտության պետական չափորոշիչ չի հաստատվել: Սինչդեռ, նույն օրենքի համաձայն դրանց հիման վրա պետք է մշակվեն և հաստատվեն մասնագետների պատրաստման բուհական ծրագրերը, որոնք այսօր պետական և ոչ պետական բուհերում զգալիորեն տարբերվում են: Դեղագետ մասնագետներ պատրաստող միակ պետական բուհը ԵՊԲՀ-ն է, որտեղ 1972թ-ին բացվեց դեղագիտական ֆակուլտետ: 90-ականներից նման ֆակուլտետներ հիմնադրվեցին ոչ պետական այլ բուհերում ևս: Հայտնի է, որ ոչ պետական բուհ ընդունվելու և սովորելու պայմանները զգալիորեն պարզեցված են մեր երկրում: Արդյունքում, ինչպես ցույց են տալիս վիճակագրական տվյալները, էապես պակասել է ԵՊԲՀ դիմորդների թիվը: Առկա է նաև մեկ այլ լուրջ խնդիր՝ դեղագետի և դեղագործի գործառույթները օրենսդրորեն տարանջատված չեն: Բուհում լրացուցիչ ուսումնառությունը Հայաստանում դեղագետին դեղագործի համեմատությամբ իրավասությունների առումով ոչ մի առավելությամբ չի օժտում: Նրանք ունեն հավասար իրավունքներ, մինչդեռ, դեղագործը ողջ աշխարհում ինքնուրույն գործունեություն չի իրականացնում և հանդիսանում է դեղագետի օգնականը [7]: Այս պայմաններում քնական է վերջին տարիների դեղագործական միջին մասնագիտական կրթություն ունեցողների թվի աճը (նկ.1):



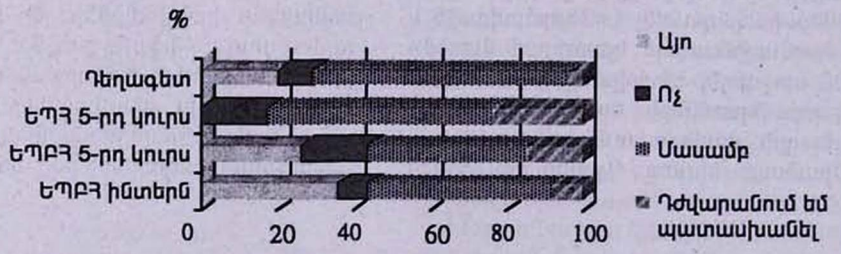

Նկ. 1. Բուհերի և միջնակարգ մասնագիտական հաստատությունների շրջանավարտների թիվն՝ ըստ տարիների

ՀՀ կառավարության կողմից հաստատված է մասնագիտությունների ցանկ, որի մեջ առողջապահության բնագավառում ընդգրկված է «դեղագործություն» մասնագիտությունը: Բնագիտության ցանկում առկա է ևս մեկ մասնագիտություն՝ դեղագործական քիմիա, որին համապատասխան մասնագետներ պատրաստում է Երևանի պետական համալսարանը: Գոյություն ունեն նաև չորս ոչ պետական ինստիտուտներ, որոնք դիպլոմում նշում են կամայական որակավորումներ (դեղագետ, դեղագետ-քիմիկոս, դեղագետ-տեխնոլոգ և այլն), հավանաբար այն պատճառով, որ հստակ չէ իրավական դաշտը, և որոշված չեն դեղագետի մասնագիտական բնութագրիչները: Անկախ ուսումնական ծրագրերի կառուցվածքից և դիպլոմում նշված որակավորումից այդ բուհերի շրջանավարտները նույնպես զբաղվում են դեղատնային գործունեությամբ:

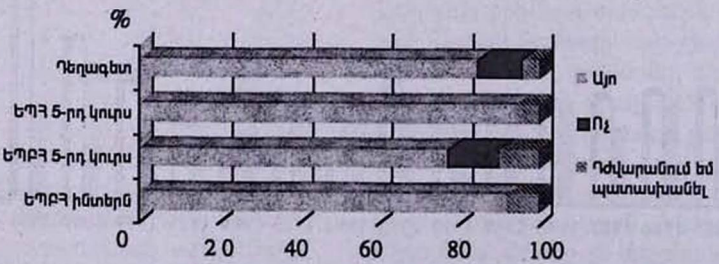
Ուսումնական ծրագրերի կառուցվածքի և բովանդակության համեմատական վերլուծությունից պարզվել է, որ ի տարբերություն բժշկա-կենսաբանական գիտությունների ակնհայտ գերակշռությամբ ֆրանկո-իտալա-իսպանական դպրոցի, մեր երկրում դեղագործական կրթական համակարգը կարելի է դասել Կենտրոնական և Արևելյան Եվրոպայում (նաև Ռուսաստանում) ընդունված, այսպես կոչված «քիմիա-մետ» տիպին, որի ծրագրերում քիմիական առարկաների դասաժամերի տեսակարար կշիռը անցնում է 25%-ը (Գերմանիայում՝ 46, Անգլիայում՝ 26, կլինիկական դեղաբանությունը՝ Ֆրանսիայում՝ 30, Գերմանիայում՝ 10%) [10]: ԵՊԲՀ-ում քիմիական առարկաների դասաժամերի տեսակարար կշիռը կազմում է 27, ԵՊՀ-ում՝ 36%: Հետաքրքրական է, որ ավարտելուց հետո դեղատանը աշխատել նախընտրում են ԵՊՀ-ի շրջանավարտները, մինչդեռ ուսումնական ծրագրերում մասնագիտական որոշ առարկաների՝ դեղաբանության, կլինիկական դեղաբանության և դեղագործության կազմակերպման դասաժամերի քիվը (269 ժամ) ավելի քան երեք անգամ զիջում է ԵՊԲՀ-ին (1059 ժամ): Պետք է նշել, որ ԵՊԲՀ-ում դասաժամերի ընդհանուր քիվը (8826 ժամ) նույնպես զգալիորեն գերազանցում է ԵՊՀ-ի ընդհանուր դասաժամերին (5380 ժամ):

ԵՊԲՀ-ում ամբիոնների կողմից իրականացված գիտական հետազոտությունների և 2000թ-ից կատարված դիպլոմային աշխատանքների թեմաների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ դրանք չեն արտացոլում դեղագործության ոլորտի բոլոր ուղղությունները, մասնավորապես, չեն իրականացվում դեղատնային գործունեությանն առնչվող հետազոտություններ:

Ուսումնասիրությունների հաջորդ փուլում իրականացվել է բուհերի ուսանողների ու շրջանավարտների գիտելիքների ստուգում և համեմատական վերլուծություն: Պարզվել է, որ վերջին տարիներին ծրագրերում կատարվել են զգալի բարեփոխումներ (ծրագրերի թարմացում, պրոբլեմային կրթության ներդրում), սակայն հարցման մասնակիցների մնացորդային գիտելիքների մակարդակը բարձր չէ, թեև նկատելի է ԵՊԲՀ-ի սաների որոշակի առավելությունը: Հարցման մասնակիցների կեսից ավելին իրենց գիտելիքները համարում են մասամբ բավարար (նկ.2): Հարցվողների գերակշռող մեծամասնությունը նշում է մասնագիտացված վերապատրաստման անհրաժեշտությունը (նկ. 3):




Նկ.2 Մեփական գիտելիքների գնահատման արդյունքները




Նկ.3 Մասնագիտացված վերապատրաստման անհրաժեշտության հարցման արդյունքները

Հիմնական դեղերի գաղափարախոսության արմատավորմանը վերաբերող հարցերի պատասխաններից պարզվեց, որ 5-րդ կուրսեցիները և ինտերները չեն տիրապետում հիմնական դեղերի և ազգային դեղամատյանի վերաբերյալ գիտելիքներին (աղ. 1), ընդորում ակնհայտ է վերջինիս մասին ԵՊՀ-ի սաների կատարյալ անտեղյակությունը, իսկ դեղագետների համեմատաբար լավ իրազեկությունը կարելի է բացատրել դեղամատյանի առկայության լիցենզավորման պարտադիր պահանջով: Գրեթե բոլոր հարցվածները չգիտեն առանց դեղատոմսի տրվող դեղերի (ԱԴԴ) ցանկի մասին (աղ. 1), քանի որ մեր հանրապետությունում պատշաճ դեղատնային գործունեության տարրերից մեկը՝ դեղերի բաց թողման պահանջներն ամբողջությամբ աղավաղված են, և ԱԴԴ ցանկը գործնականում չի կիրառվում: Ստեղծված իրավիճակի ապացույցն են հակաբիոտիկներն ու հորմոնները առանց դեղատոմսի տրվող դեղերին դասելու պատասխանները: Ինտերների ճիշտ պատասխանների համեմատաբար բարձր տոկոսը պայմանավորված է նրանց որոշ մասի ինտերնատուրան Դեղերի փորձագիտական կենտրոնի բազայում անցնելու հանգամանքով, որտեղ մշակվում են ԱԴԴ և հիմ/նական դեղերի ցանկերը և հրատարակվում է Ազգային դեղամատյանը:

*Աղյուսակ 1*

*Հիմնական և առանց դեղատոմսի դեղերի մասին տեղեկացվածության պարզաբանման հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5 -րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Հիմնական դեղերի բնութագրումը | 6,8 | 2.8 | 7.6 | 5.5 |
| Ազգային դեղամատյանի բնութագրումը | 0 | 28.6 | 34.1 | 70.4 |
| ԱԴԴ ընտրման չափանիշները | 5.7 | 6,0 | 28,0 | 33,0 |
| Հակաբիոտիկների և հորմոնների պատկանելությունը ԱԴԴ ցանկին | 5.8 | 2.8 | 20.4 | 5.5 |

Անբավարար են նաև հարցվողների գիտելիքները դեղատոմսերի դուրս գրմանը և դեղերի բաց թողմանն առնչվող գործընթացների վերաբերյալ (աղ. 2). ինչպիսի կնիքներով պետք է վավերացվեն դեղատոմսերը, որ դեպքերում է պահանջվում սերիա և համարակալում, ովքեր կարող են անվճար դեղեր ստանալ և ինչպիսին է դեղատոմսին ներկայացվող պահանջները այդ դեպքում, ինչպես վարվել, երբ առկա է բաց թողնվող դեղի դեղաչափի անհամապատասխանություն դեղատոմսում նշվածին: Ընտրված հարցերի վերաբերյալ դեղագետների համեմատաբար ցածր գիտելիքները կարելի է բացատրել այն հանգամանքով, որ խիստ հսկողության (նաև իրավապահ մարմինների կողմից) պատճառով դեղատոմսով բաց են թողնվում միայն թմրաբեր միջոցներ ու հոգեմետ նյութեր պարունակող դեղերը, այն էլ՝ շատ քիչ թվով դեղատներից:

*Աղյուսակ 2*

*Դեղատոմսերի դուրս գրման ու դեղերի բաց թողման կանոնների իմացության ստուգման հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Ձեղչով դեղատոմսերի ձևավորումը | 5,9 | 0 | 11,4 | 0 |
| Թմրադեղերի դեղատոմսերի ձևավորումը | 23,5 | 25,7 | 11,4 | 5,6 |
| Հոգեմետ դեղերի դեղատոմսերի ձևավորումը | 2,8 | 2,0 | 6,8 | 7,4 |
| Հոգեմետ դեղի դեղաչափերի տարբերության դեպքում դեղագետի գործողությունները | 11,8 | 14,3 | 22,7 | 0 |

Դեղերի կիրառման թույլտվությանը վերաբերող հարցերի պատասխանները ցույց են տալիս, որ հարցվողների գերակշռող մեծամասնությունը չգիտի դեղերի պետական գրանցմանը ներկայացվող պահանջները, գրանցման վավերության ժամկետը (աղ.3): Չնայած դրան, դեղի գրանցում չպահանջող դեպքերին ծանոթ են դեղագետների կեսից ավելին:

*Աղյուսակ 3*

*Դեղերի գրանցմանը վերաբերող հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5 -րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Գրանցում չպահանջող դեպքերը | 5,9 | 17,2 | 27,3 | 51,8 |
| Անվավեր ճանաչելու դեպքերը | 23,5 | 5,7 | 2,3 | 18,5 |
| Գրանցման ժամկետը | 17,6 | 37,2 | 36,4 | 37,0 |
| Փորձաքննություն իրականացնող կազմակերպությունը | 29,4 | 20,0 | 47,7 | 48,1 |

Համեմատաբար բարձր են հարցվողների գիտելիքները դեղաբանություն առարկայից, որը, սակայն, նույնպես բավարար համարվել չի կարող (աղ.4): Պատշաճ դեղատնային գործունեության տեսանկյունից կարևորվում է դեղագետի խորհրդատվական դերը: Միաժամանակ, դեղագետը, ինքնաբուժվող հիվանդի հետ շփվող միակ մասնագետը լինելով, պետք է լավատեղյակ լինի հատկապես առանց դեղատոմսի տրվող դեղերի կիրառման առանձնահատկություններին: Սակայն հարցման արդյունքները ցույց են տալիս, որ նոր շրջանավարտների գիտելիքները զգալիորեն զիջում են դեղագետների գիտելիքներին, ընդ որում, սխալ պատասխանները գերակշռում են կողմնակի ազդեցությունների իմացության բնագավառում: Պատասխանների միջին ցուցանիշների վերլուծության արդյունքներով ԵՊԲՀ-ի շրջանավարտների գիտելիքները որոշակիորեն գերազանցում են ԵՊՀ-ինը, որը կարելի է բացատրել ծրագրերի տարբերությամբ:

*Աղյուսակ 4*

*Դեղաբանության գիտելիքների արժևորման հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5 -րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Էրգոկալցիֆերոլի ազդեցությունը | 17,6 | 42,9 | 43,2 | 61,1 |
| Ստամոքսի հյութազատությունն ընկճող դեղերը | 0 | 2,8 | 6,8 | 7,4 |
| Փորկապություն առաջացնող հակաթթվային դեղերը | 23,5 | 34,3 | 34,1 | 37,0 |
| Զարկերակային ճնշման բարձրացում առաջացնող ՈՍՀԴ* | 11,7 | 0 | 29,5 | 35,1 |
| Հղիության ժամանակ թույլատրվող ՈՍՀԴ | 23,5 | 23,5 | 25,0 | 42,6 |
| Ռեյի համախտանիշ առաջացնող ՈՍՀԴ | 11,7 | 0 | 20,4 | 31.5 |

* ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղ

Քանի որ ինքնաբուժման ժամանակ դեղերի ընտրության համար էական նշանակություն ունի գովազդը, ուսումնասիրություններում ներառվել է նաև գովազդի վերաբերյալ գիտելիքների պարզաբանումը (աղ. 5): Հարցվողները մասնակիորեն տեղյակ են, որ դեղատոմսով դեղերի հանրային գովազդն արգելված է, սակայն չգիտեն գովազդային նյութին ներկայացվող պահանջները, և որ գովազդի համար անհրաժեշտ է առողջապահության նախարարության թույլտվությունը:

*Աղյուսակ 5*

*Դեղերի գովազդին վերաբերող հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5 -րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Հեռուստագովազդին ներկայացվող պահանջները | 47,0 | 40,0 | 59,0 | 44,4 |
| Գովազդային նյութին ներկայացվող պահանջները | 23,5 | 2,8 | 9,0 | 7,4 |
| Գովազդի տարածմանը ներկայացվող պահանջները | 11,7 | 28,5 | 43,2 | 12,9 |

Բուհերի շրջանավարտների տեսական գիտելիքներից և գործնական հմտություններից գործատուների բավարարվածությունը պարզաբանելու նպատակով ուսումնասիրություններ են կատարվել նաև դեղատների ղեկավարների շրջանում: Նրանց պատասխաններից կարելի է եզրակացնել, որ իրականում դեղագետները ամբողջովին չեն բավարարում բարձրագույն դեղագործական դպրոցի «արտադրանքի» հիմնական սպառողներ հանդիսացող դեղագործական ընկերությունների պահանջները: Այսպես, հարցվածների կեսից ավելին (54%) գերադասում է, որ իրենց աշխատակիցները բացի մասնագիտական գիտելիքներից տիրապետեն նաև այցելուների հետ հաղորդակցման և գործընկերների հետ հարաբերվելու հմտություններին, ունենան տնտեսագիտական, իրավաբանական գիտելիքներ:

Մեր երկրում, դեղագործական կրթական բարեփոխումները խորհրդային կարգերի փլուզումից հետո բավականին ետ են մնացել ոչ միայն շատ եվրոպական, այլ նաև ԱՊՀ երկրներից: Ռուսաստանում, Ուկրաինայում վերջին տարիներին նկատելի են զգալի տեղաշարժեր. հաստատված է բարձրագույն դեղագործական կրթության պետական չափորոշիչը [6], եվրոպական երկրների օրինակով առանձին առարկաների ձևով են դասավանդվում կառավարումն ու շուկայագիտությունը, դեղագործական հոգածությունն ու դեղատնտեսագիտությունը, կազմվել են նաև համապատասխան դասագրքեր [8,9]:

Այն, որ դեղատանը աշխատող դեղագետները իրենց գիտելիքներով էապես չեն տարբերվում նոր շրջանավարտներից, մեր կարծիքով, նաև շարունակական կրթության բացակայության արդյունք է, որի դրդապատճառները նվազել են հատկապես մասնագետների լիցենզավորման և պարտադիր վերապատրաստման պահանջի վերացումից հետո [2,4]: 2001-2005թթ. ընթացքում Առողջապահության ազգային ինստիտուտում վերապատրաստվող դեղագետների թիվը 10 անգամ կրճատվել է (միջին տարեկան 40-ից իջնելով 4-ի): Չափազանց ցածր է նաև դեղագործական կազմակերպությունների ղեկավարության շահագրգռվածությունն ու ֆինանսական աջակցությունն իրենց մասնագետների շարունակական կրթությունն ապահովելու գործում: Հետդիպլոմային կրթության լուրջ թերություն է մասնագիտացման բացակայությունը: Դեղագործական ընկերությունները երբեմն իրենք են կազմակերպում տարբեր վերապատրաստման դասընթացներ, սակայն քանի որ դրանցում գերակշռում են գովազդային տարրեր, դրանք չեն կարող համարվել հիմնարար կրթական միջոցառումներ: Ուստի, նպատակահարմար է միավորել բոլոր շահագրգիռ կողմերի ուժերը, որպեսզի ընկերությունները ուսանողներին հնարավորություն տան զարգացնելու իրենց գործնական հմտությունները, կարող են դրամաշնորհներ տրամադրել բուհերին, կրթաթոշակներ՝ ուսանողներին և այլն:

«Դեղագործություն»-ը առողջապահական բնագավառի մասնագիտություն է, հետևաբար դեղագետներ պետք է պատրաստվեն առողջապահական բուհում: Բազային կրթության տարբերությունները պայմանավորում են տարբեր աշխարհայացքով և գիտելիքներով մասնագետների ձևավորումը, որոնց մատուցած ծառայությունների որակն ու մակարդակը էապես տարբերվում են միմյանցից՝ չապահովելով դեղագետի առողջապահական և սոցիալական առաքելության իրագործումը: Հետևաբար, անհրաժեշտ է վերանայել տարբեր ուղղվածության պետական բուհերում դեղագետների պատրաստման քաղաքականությունը:

Իրավական դաշտի անկատարությունը նույնպես

զգալիորեն խոչընդոտում է ուսումնական գործընթացներին: Եթե մինչ օրս սահմանված չեն պատշաճ լաբորատորային, կլինիկական, արտադրական, մատակարարման և դեղատնային գործունեության պահանջները, ապա կրթությունն էլ չի կարող լիարժեք լինել: Այս տեսակետից կարևորվում է «Դեղերի մասին» ՀՀ նոր օրենքի ընդունումը և համապատասխան ենթաօրենսդրական ակտերի հաստատումը:

Այսօր դեղագետից պահանջվում է ունենալ հիմնավոր գիտելիքներ առանձնապես ինքնաբուժման ուղին ընտրած հիվանդներին կողմնորոշելու, դեղագործական հոգածություն ապահովելու, հիվանդի կյանքի որակը բարձրացնելու, արդյունավետ դեղաբուժությանը նպաստելու համար: Ուստի՝ անհրաժեշտ է ծրագրերում շեշտը դնել դեղերի մասին իրազեկության և շփման հմտությունների, կառավարման, շուկայագիտության, դեղային քաղաքականության արմատավորման, գործնական կարողությունների զարգացման վրա: Դեղագետների համար սահմանված իներնիատուրան իր դերը չի կատարում. ավարտած դեղագետը ստանում է դիպլոմային նույն «ընդհանուր գործունեության դեղագետի» որակավորումը [3]: Միայն կլինիկական օրդինատուրայում են պատրաստվում անհասկանալի նեղ մասնագետներ՝ առանց օրենսդրական հիմքերի: Այս առումով, նույնպես, անհրաժեշտ է կատարել փոփոխություններ հետդիպլոմային կրթության ոլորտում՝ ներդնելով մասնագիտացում և համապատասխանեցնելով ծրագրերը տվյալ մասնագիտության որակավորման բնութագրիչներին:

Կատարված ուսումնասիրության արդյունքների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ անհրաժեշտ է.

ա) վերանայել դեղագործական կրթության քաղաքականությունը,

բ) կատարելագործել օրենսդրական դաշտը՝ ամրագրելով դեղատնային գործունեության մեջ ընդգրկված դեղագետի գործառույթները, իսկ ուսումնական ծրագրերը նպատակաուղղել դրանց ապահովմանը,

գ) ծրագրերում նախատեսել «դեղագործական հոգածություն» և «շփման հմտություններ» առանձին առարկաներ կամ բաժիններ, խորացնել դեղերի կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ գիտելիքները,

դ) հետդիպլոմային կրթության փուլում սահմանել մասնագիտացում՝ առանձնացնելով «դեղատնային դեղագործություն» մասնագիտությունը,

ե) որպես լիցենզավորման պահանջ սահմանել պարտադիր հետդիպլոմային շարունակական կրթությունը:

Այսպիսով, անհրաժեշտ է աստիճանաբար, առանց հեղափոխական վերակառուցումների, կրթական ծրագրերը ներդաշնակեցնել միջազգային ժամանակակից կրթական համակարգերին, ինչը կնպաստի այնպիսի մասնագետների պատրաստմանը, ովքեր ունակ կլինեն իրականացնել բարձրակարգ դեղագործական օգնություն՝ պատշաճ դեղատնային գործունեության պահանջներին համապատասխան:

*Поступила 5.05.06*

## Фармацевтическое образование в контексте надлежащей аптечной практики

Л.Ф. Казарян, А.Е. Саакян, Г.Х. Григорян, К.А. Хачатрян

Целью настоящей работы явилось исследование проблемы реформирования фармацевтического образования, направленного на обеспечение надлежащей аптечной практики.

Были изучены нормативные документы, относящиеся к фармацевтическому образованию, образовательные программы Ереванского государственного медицинского университета, Ереванского государственного университета, стран СНГ, европейских и американских высших школ. Среди выпускников, а также получивших последипломную специализацию и практикующих провизоров был проведен социологический опрос по отдельно разработанным нами анкетам.

Результаты проведенных исследований показали, что необходимо пересмотреть политику фармацевтического образования, усовершенствовать правовое поле, укрепляя функции провизора, вовлеченного в аптечную практику, и направить образовательные программы на их обеспечение, а также предусмотреть в программах отдельные предметы "фармацевтическая забота" и "навыки общения", углубить знания о побочных действиях лекарств, определить специализацию "аптечная фармация" на уровне последипломного образования, установить требование обязательного последипломного непрерывного образования для лицензирования и постепенно согласовать образовательные программы с современными международными моделями осуществления профессиональной фармацевтической помощи, и, соответственно, надлежащей аптечной практики.

## Pharmaceutical education in the context of good pharmacy practice

L. F. Ghazaryan, A. E. Sahakyan, G. Kh. Grigoryan, K. A. Khachatryan

The purpose of the present research was to study the pharmaceutical education issues directed to providing good pharmacy practice. Investigations of the legal documents concerning the pharmaceutical education, the study of statistical data, comparative analysis of the structure of pharmaceutical educational programs and content at Yerevan State Medical University, Yerevan State University, their correlation to the same programs in NIS countries, Europe and USA have been realized. A sociological survey has also been conducted among 5-year students of YSMU, YSU, residents and pharmacists of 74 pharmacies from Yerevan and regions.

The results of the investigation analysis have shown that it is necessary to reconsider the pharmaceutical education policy, to improve legislation fixing the functions of pharmacists involved in pharmacy activities and to aim the training programs at providing relevant education, as well as to include in curriculum new subjects, such as patient-focused "pharmaceutical care", "communication skills" and more information on the side effects of drugs, to define the "pharmacy practice" specialisation for postgraduate education, to require postdiplomal education for licensing, and adhere the teaching curricula to international standards.

Educational programmes should reflect the fact that current and future pharmacists must have sufficient knowledge and professional, social and communication skills and exhibit specific attitudes and behaviour to enable them to perform effectively their professional roles within the requirements of good pharmacy practice.

## Գրականություն


1. «Բարձրագույն և հետդիպլոմային մասնագիտական կրթության մասին» ՀՀ օրենքը:
2. *Դումանյան Դ.Հ., Սիմոնյան Ն.Ս.* Բժշկական հետդիպլոմային կրթություն: Տեսական և մեթոդաբանական տեսակետներ, ԲՈՒՀՀ, Երևան, 2003,2, էջ 27–34:
3. *Հակոբյան Վ.Պ., Շեկոյան Վ.Ս.* Հայաստանի Հանրապետությունում բարձրագույն բժշկական կրթության ներկա վիճակը և զարգացման հեռանկարները: ԲՈՒՀՀ, Երևան, 2003,2, էջ 23–26:
4. *Հովհաննիսյան Ռ. Ս.* Հայաստանի Հանրապետությունում շարունակական բժշկական կրթության հիմնախնդիրները և դրանց լուծման ուղիները, ԲՈՒՀՀ, Երևան, 2003,2, էջ 16–23:
5. *Ղազարյան Լ., Գրիգորյան Գ.* Ինքնաքարտման հիմնախնդիրները Հայաստանում: Մարդու առողջությունը II ազգային գիտաբժշկական կոնգրեսի նյութերի ժողովածու, Երևան, 2003, էջ 169:
6. Государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования, специальность 040500-Фармация, Квалификация, Провизор, Москва, 2000.
7. *Бударин С.С., Гоготова М.В.* Аптечная служба некоторых европейских стран. Фармация, 2000, 5-6, с. 48-49.
8. *Парновский Б.Л., Яцкова Г.Ю., Залиская О.Н.* Клиническая фармация и ее роль в профессиональном обучении провизоров аптек, Провизор, 2003,6, www.provisor.kharkov.ua.
9. *Маринск Т.* Клинический провизор, Аптека, 2000, 24, (24).www. apteka.ua.
10. *Арзамасцев А. П.* Без традиций нет развития, Ремедиум, 2004, 4, с. 14-15.
11. *Мешковский А.П.* ВОЗ о роли фармацевта в системе здравоохранения, Фарматека, 1999.6.
12. Declaration "Pharmaceutical service and educational needs", EuroPharm Forum, November 1998.
13. Good pharmacy practice in community and hospital pharmacy settings. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.Thirty-fifth Report,WHO Technical Report Series 885, p. 93-101, Geneva, 1999 (WHO/PHARM/DAP 96.1)
14. Statement of policy good pharmacy education practice.International Pharmaceutical Federation, PO Box 84200, 2508 AE Hague, The Netherlands, p 2.
15. The role of the pharmacist in the health care system. Report of a WHO Consultative Group, New Delhi, 13-16 December 1988, WHO, Geneva,1990.
16. The role of the pharmacist: quality pharmaceutical services-benefits for Governments and the public, WHO Second meeting, Tokyo,Japan, 31 August-3 September 1993.WHO/PHARM/94/569.
17. The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist. Report of a Third WHO Consultative Group on the role of the pharmacist, Vancouver, Canada, 27-29 August 1997.WHO/PHARM/97/599.
18. The role of the pharmacist in the self-care and medication. Report of the 4-th WHO Consultative Group on the role of the pharmacist, Hague, The Netherlands,26-28 August 1998. WHO/DAP/98/13
19. WHO Resolution on the Role of the pharmacist in support of the WHO revised drug strategy 10 May 1994. WHA 47.12, p 2WHA 47.12, p 2

УДК 616-082+614.2

# Analysis of public health care quality according to data of sociological survey among physicians

L.M.Danielyan, M.A.Mardiyan, A.A.Shakaryan, M.Z.Narimanyan

*Yerevan State Medical University after M.Heratsi ,*

*Department of Public Health and Health Care, Family Medicine, Medical Part*

*375025, Yerevan, Koryun str.2*

*Key words*: general practitioners, out-patient care, medical insurance, quality of medical care

Fundamental changes in the socio-economic life of the republic in the recent years have had great impact on the health sphere of RA. They have had both positive and negative influence on the health care providers as well as patients.

## Material and Methods

The study of physicians' attitude plays an essential role in the assessment of the public health care quality. A sociological survey was carried out in order to meet the objective of the study. The sample used in the study was composed of 591 physicians working in different medical facilities in Shirak, Kotayk regions and in Yerevan city. An interviewer-administered questionnaire which included 21 questions was used to collect information.

## Results and Discussion

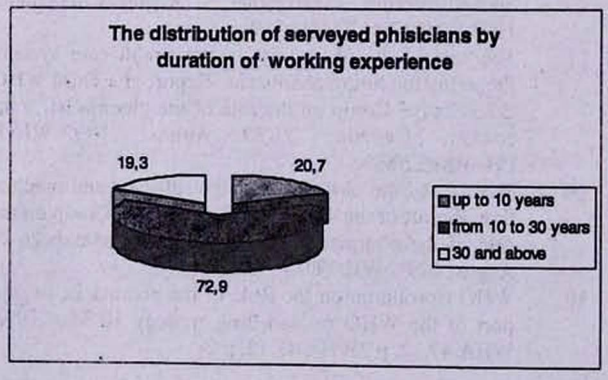
591 physicians participated in the survey, 21,2% (n=125) of them were males, 78,8% (n=466) females. The age distribution of the respondents was as follows: 17,4% of them were in the age group up to 30 years old, 72,9% 30–50, and 9,6% older than 60 years old. 20.7% of the respondents had nearly 10 years' working experience, 72,9% - from 10 to 30, and 19.3% – 30 years and more. 27,4% of physicians worked at district polyclinics, 41,8% in hospitals, 22,5% and 8,1% correspondingly at family physicians' offices and other medical settings.

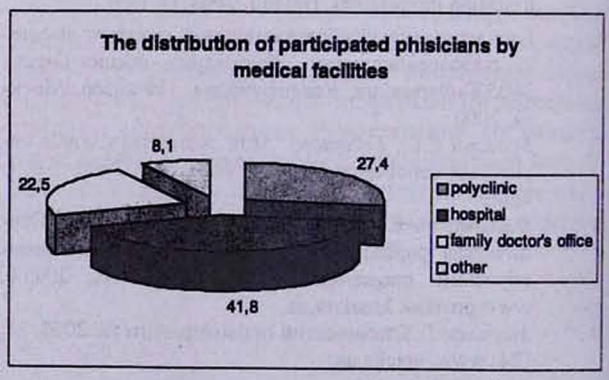
It's important to reveal how physicians assess the role of ambulatory clinics in delivering primary health care to population [1].

It has been shown that 91,9% of respondents considered the role of the mentioned facilities as very important and only 7,8% considered it not obligatory.

According to the results of the study 48,7% of respondents considered district polyclinics as the most effective way for providing primary health care, and 50,6% mentioned family physicians' offices. To the question "Is the role of specialists-physicians essential in increasing the effectiveness of ambulatory clinics' work?" 74,8% of physicians answered positively, 25,2% considered that specialists-physicians limit the functions of general practitioners and lead to additional financial expenditures.

It is well known that the accessibility of medical care is one of the most important criteria for assessment of quality of medical care [2]. It has been found out that 24,2% of physicians consider that patients apply for medical care at the early stage of the disease, 71,1% mention that the majority of patients seeking medical care have already advanced cases, and 4,7% mention that patients apply at both stages. 71,7% of physicians relate the low



rate of visits for medical care to the population's insolvency, 14% mention that it's associated with the low medical culture of the population.

Medical facilities functioning in our republic have different level of equipping. In this case it's too important to know physicians' opinion about their working conditions, wage and policy regarding reconstruction of health care system. To the question „Are you satisfied with your working conditions?„ only 25% of respondents answered positively, 48,9%, which is almost half of the respondents, were not satisfied, and for 25,7% it was difficult to answer. 72,4% of respondents considered that the average wages of physicians should be from 150 to 200 thousand drams, 20,8% mentioned from 100 to150 thousand drams and only 6,4% agreed to the wages 50–100 thousand drams.

The 61,8% of physicians estimated the volume of medical care provided by them as satisfactory, 25.4% as good, 2,9% as bad, and 9% of respondents couldn't estimate. As a reason of low quality of medical care 39,9% mentioned the absence of the necessary diagnostic equipment and materials, 21,5% high prices of medicines, and 23,2% high prices of medical care services. The 10.8% of respondents estimated the providing of their medical facilities with equipment as good, 39,8% as satisfactory, 38,6% as bad, 9,6% couldn't estimate it, and 1,2% didn't answer to the question.

Nearly one third of respondents (31,0%) reported that patients were provided with medicines by medical facility, 23% mentioned that they were provided by themselves, 6,1% thought that provision with medicines was physicians' business, and 26.6% mentioned that there were other sources.[3]

The results of the conducted survey have shown that medical care isn't accessible yet for the population because of its adverse social characteristics, thus 85,1% of physicians thought that there should be absolutely free of charge hospitals, where low-income patients could be treated, 6,1% were of opinion that there is no need for such medical facilities, and 8,5% couldn't answer to this question.

One of the ways of making the medical care more accessible is the implementation of obligatory medical insurance system. We studied the physicians' attitude towards the implementation of insurance medicine. 71,4% of them agreed to the implementation of that system, 6,9% had negative attitude to it and 21,5% couldn't answer. Only 46% of them would like to work at a medical facility working on such principle, and for 43,5% it was difficult to answer. Taking into account the social conditions of the population, 28,9% of them thought that insurance payment should be about 1000 drams, 51,4% – from1000 to 5000 drams, and 16,1% – 5000 drams and more.

In the judgment of 27,2% of physicians it would be more appropriate to implement medical insurance system into the ambulatory clinics, 13,4% considered that it should be implemented into the family physicians' offices, 35,9% pointed to the hospitals, 11,2% to the emergency service, and 12,4% thought that all mentioned units might be included.

So, based on the results of the conducted survey it can be concluded that physicians of the republic are of middle age, and they have up to 30 years' working experience. The physicians consider the role of primary medical care very important, but still don't entrust this function to a family physician. According to the physicians' opinion, the population is insolvent and apply for medical care at the late stages of diseases. The medical care is expensive enough and of low quality, as the medical facilities aren't equipped enough with materials and modern equipment, the provision of patients with medicines isn't satisfactory. Thus, it's desirable to have hospitals with absolutely free medical service for low-income patients [4].

Not only medical care and service are on a low level in the republic, but also the working conditions and wages of physicians aren't satisfactory. Consequently, the majority of physicians are of the opinion that the implementation of obligatory medical insurance might have positive influence on the patients' outcomes, as well as on the health care providers.

*Поступила 29.05.06*

## Բժիշկների շրջանում կատարած սոցիոլոգիական հարցման տվյալների հիման վրա բնակչության բուժօգնության կազմակերպման եւ որակի գնահատման վերլուծություն

Լ.Մ.Դանիելյան, Մ.Ա.Մարդիյան, Ա.Ա.Շաքարյան, Մ.Ջ.Նարիմանյան

Բնակչության բուժօգնության որակի արդյունավետության գնահատման հարցում կարևոր նշանակություն ունի առողջապահության տարբեր օղակներում աշխատող բժիշկների կարծիքի ուսումնասիրությունը:

Հարցման ենթարկված բժիշկների 91,9%-ը կարևորում է առաջնային օղակի դերը բնակչության առողջության պահպանման և ամրապնդման գործում: 48,7%-ը ԱԱՊ առավել արդյունավետ օղակ է համարում տարածքային պոլիկլինիկան:

Բուժօգնության որակի կարևոր չափանիշներից

մեկն է հանդիսանում բուժօգնության մատչելիությունը: Այսպես՝ հարցման ենթարկված բժիշկների 71,1%-ը նշում է, որ բնակչությունը բուժօգնության է դիմում արդեն հիվանդության բարդացած վիճակում և միայն 24,2%-ը՝ հիվանդության սկզբնական փուլում: 71,7%-ի կարծիքով ցածր դիմելիության պատճառը կապված է հիվանդների անվճարունակության, 14%-ի կարծիքով՝ բնակչության վատ իրազեկության հետ:

Հարցվածների 39,9%-ը գտնում է, որ որակի ապահովման կարևոր չափանիշ է առաջնային օղակում բարձր տեխնոլոգիաների ներդրումը, 44,7%-ի կարծիքով՝ անհրաժեշտ է մշակել և ներդնել բուժման ստանդարտներ, ինչը և կհստակեցնի ծառայությունների գինը:

Բժիշկների 40,6%-ի կարծիքով պարտադիր բժշկական ապահովագրական համակարգը անհրաժեշտ է ներդնել առաջնային օղակում (տեղամասային պոլիկլինիկա կամ ընտանեկան բժշկի գրասենյակ), 35,9%-ի կարծիքով՝ ստացիոնար օղակում, իսկ միայն 11,2%-ը այն ավելի արդյունավետ է համարում ներդնել այն շտապ և անհետաձգելի օգնության օղակում:

Այսպիսով,ըստ մեր հետազոտության արդյունքների, սոցիոլոգիական հարցման ենթարկված բժիշկների մեծամասնության կարծիքով բնակչության առողջության պահպանման, բուժօգնության մատչելիության, որակի ապահովման համար անհրաժեշտ է հզորացնել և ընդլայնել առողջապահության առաջնային օղակի դերը՝ առողջության պահպանման և հիվանդությունների կանխարգելման գործում:

## Анализ организации и качества медицинской помощи населению по данным социологического опроса среди врачей

Л.М.Даниелян, М.А.Мардиян, А.А.Шакарян, М.З.Нариманян

В вопросе оценки эффективности качества медицинского обслуживания населения важное значение имеет изучение мнения врачей, работающих в различных звеньях здравоохранения.

Подавляющее большинство опрошенных врачей (91,9%) подтверждают значимость первичного звена в деле охраны и укрепления здоровья населения. При этом 48,7% врачей считают наиболее эффективным звеном первичной охраны здоровья территориальную поликлинику.

Одним из важнейших критериев качества медицинского обслуживания населения является его доступность. Так, 71,1% опрошенных врачей подчеркивают, что большинство населения обращается за медицинской помощью с уже далеко зашедшими формами заболеваний и только 24,2% – в начальной стадии заболевания. Среди причин низкого уровня обращаемости населения за медицинской помощью 71,7% опрошенных врачей указали на неплатежеспособность больных, 14% врачей связывают это с низкой культурой населения.

Основными предпосылками обеспечения населения высококачественной медицинской помощью 39,9% опрошенных считают внедрение высоких технологий в первичное звено здравоохранения и 44,7% опрошенных указывают на необходимость разработки и внедрения стандартов оказания медицинской помощи, что позволит уточнить цены на предоставляемые медицинские услуги.

40,6% врачей указали на целесообразность внедрения системы обязательного медицинского страхования в первичное звено (участковая поликлиника или офис семейного врача), 35,9% – в стационарное звено и только 11,2% нашли, что она будет эффективнее при внедрении в звено скорой неотложной помощи.

Таким образом, по мнению врачей, для охраны здоровья населения, повышения качества и доступности медицинской помощи необходимо расширить и усилить функции первичного звена здравоохранения.

## References


1. *Parkhouse J., Ellin D.J., Parkhouse H.F.* The views of doctors on management and administration, Community Medicine, 1988, 10,1, p.19.
2. *Donabedian A.* The quality of care. How can be assessed? J.Amer.Med.Ass., 1988, 260, p.1743–1748.
3. *Sutherland H.J.* Measuring satisfaction with health care, Soc. Sci. Med.,1989, 28, 1, p.55–58.
4. *Camilleri D.* and O'Callaghan M. Comparing public and private hospital care service quality, Int.J.of Health Care Quality Assurance, 1998, 11, 4, p. 127–133.

УДК 616-082+614.2

# Analysis of public health care quality according to data of sociological survey among physicians

L.M.Danielyan, M.A.Mardiyan, A.A.Shakaryan, M.Z.Narimanyan

*Yerevan State Medical University after M.Heratsi ,*

*Department of Public Health and Health Care, Family Medicine, Medical Part*

*375025, Yerevan, Koryun str.2*

*Key words*: general practitioners, out-patient care, medical insurance, quality of medical care

Fundamental changes in the socio-economic life of the republic in the recent years have had great impact on the health sphere of RA. They have had both positive and negative influence on the health care providers as well as patients.

## Material and Methods

The study of physicians' attitude plays an essential role in the assessment of the public health care quality. A sociological survey was carried out in order to meet the objective of the study. The sample used in the study was composed of 591 physicians working in different medical facilities in Shirak, Kotayk regions and in Yerevan city. An interviewer-administered questionnaire which included 21 questions was used to collect information.

## Results and Discussion

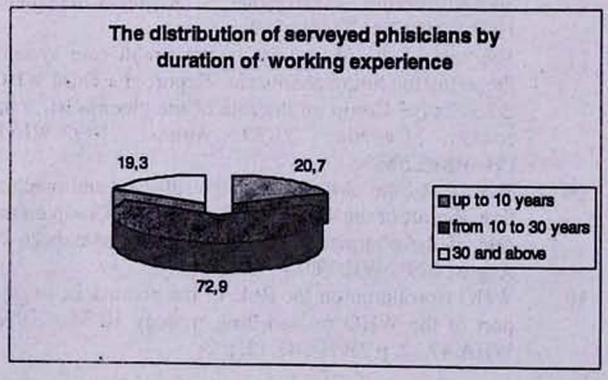
591 physicians participated in the survey, 21,2% (n=125) of them were males, 78,8% (n=466) females. The age distribution of the respondents was as follows: 17,4% of them were in the age group up to 30 years old, 72,9% 30–50, and 9,6% older than 60 years old. 20.7% of the respondents had nearly 10 years' working experience, 72,9% - from 10 to 30, and 19.3% – 30 years and more. 27,4% of physicians worked at district polyclinics, 41,8% in hospitals, 22,5% and 8,1% correspondingly at family physicians' offices and other medical settings.

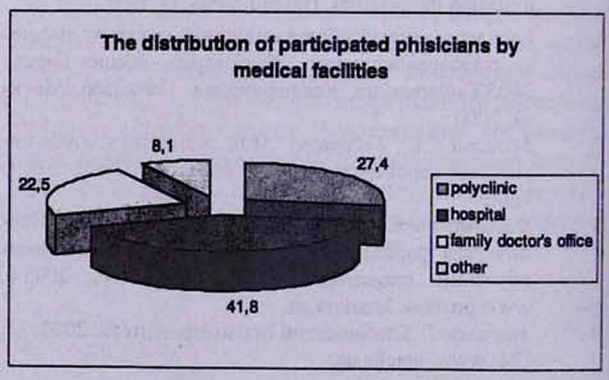
It's important to reveal how physicians assess the role of ambulatory clinics in delivering primary health care to population [1].

It has been shown that 91,9% of respondents considered the role of the mentioned facilities as very important and only 7,8% considered it not obligatory.

According to the results of the study 48,7% of respondents considered district polyclinics as the most effective way for providing primary health care, and 50,6% mentioned family physicians' offices. To the question "Is the role of specialists-physicians essential in increasing the effectiveness of ambulatory clinics' work?" 74,8% of physicians answered positively, 25,2% considered that specialists-physicians limit the functions of general practitioners and lead to additional financial expenditures.

It is well known that the accessibility of medical care is one of the most important criteria for assessment of quality of medical care [2]. It has been found out that 24,2% of physicians consider that patients apply for medical care at the early stage of the disease, 71,1% mention that the majority of patients seeking medical care have already advanced cases, and 4,7% mention that patients apply at both stages. 71,7% of physicians relate the low



rate of visits for medical care to the population's insolvency, 14% mention that it's associated with the low medical culture of the population.

Medical facilities functioning in our republic have different level of equipping. In this case it's too important to know physicians' opinion about their working conditions, wage and policy regarding reconstruction of health care system. To the question „Are you satisfied with your working conditions?„ only 25% of respondents answered positively, 48,9%, which is almost half of the respondents, were not satisfied, and for 25,7% it was difficult to answer. 72,4% of respondents considered that the average wages of physicians should be from 150 to 200 thousand drams, 20,8% mentioned from 100 to150 thousand drams and only 6,4% agreed to the wages 50–100 thousand drams.

The 61,8% of physicians estimated the volume of medical care provided by them as satisfactory, 25.4% as good, 2,9% as bad, and 9% of respondents couldn't estimate. As a reason of low quality of medical care 39,9% mentioned the absence of the necessary diagnostic equipment and materials, 21,5% high prices of medicines, and 23,2% high prices of medical care services. The 10.8% of respondents estimated the providing of their medical facilities with equipment as good, 39,8% as satisfactory, 38,6% as bad, 9,6% couldn't estimate it, and 1,2% didn't answer to the question.

Nearly one third of respondents (31,0%) reported that patients were provided with medicines by medical facility, 23% mentioned that they were provided by themselves, 6,1% thought that provision with medicines was physicians' business, and 26.6% mentioned that there were other sources.[3]

The results of the conducted survey have shown that medical care isn't accessible yet for the population because of its adverse social characteristics, thus 85,1% of physicians thought that there should be absolutely free of charge hospitals, where low-income patients could be treated, 6,1% were of opinion that there is no need for such medical facilities, and 8,5% couldn't answer to this question.

One of the ways of making the medical care more accessible is the implementation of obligatory medical insurance system. We studied the physicians' attitude towards the implementation of insurance medicine. 71,4% of them agreed to the implementation of that system, 6,9% had negative attitude to it and 21,5% couldn't answer. Only 46% of them would like to work at a medical facility working on such principle, and for 43,5% it was difficult to answer. Taking into account the social conditions of the population, 28,9% of them thought that insurance payment should be about 1000 drams, 51,4% – from1000 to 5000 drams, and 16,1% – 5000 drams and more.

In the judgment of 27,2% of physicians it would be more appropriate to implement medical insurance system into the ambulatory clinics, 13,4% considered that it should be implemented into the family physicians' offices, 35,9% pointed to the hospitals, 11,2% to the emergency service, and 12,4% thought that all mentioned units might be included.

So, based on the results of the conducted survey it can be concluded that physicians of the republic are of middle age, and they have up to 30 years' working experience. The physicians consider the role of primary medical care very important, but still don't entrust this function to a family physician. According to the physicians' opinion, the population is insolvent and apply for medical care at the late stages of diseases. The medical care is expensive enough and of low quality, as the medical facilities aren't equipped enough with materials and modern equipment, the provision of patients with medicines isn't satisfactory. Thus, it's desirable to have hospitals with absolutely free medical service for low-income patients [4].

Not only medical care and service are on a low level in the republic, but also the working conditions and wages of physicians aren't satisfactory. Consequently, the majority of physicians are of the opinion that the implementation of obligatory medical insurance might have positive influence on the patients' outcomes, as well as on the health care providers.

*Поступила 29.05.06*

## Բժիշկների շրջանում կատարած սոցիոլոգիական հարցման տվյալների հիման վրա բնակչության բուժօգնության կազմակերպման եւ որակի գնահատման վերլուծություն

Լ.Մ.Դանիելյան, Մ.Ա.Մարդիյան, Ա.Ա.Շաքարյան, Մ.Ջ.Նարիմանյան

Բնակչության բուժօգնության որակի արդյունավետության գնահատման հարցում կարևոր նշանակություն ունի առողջապահության տարբեր օղակներում աշխատող բժիշկների կարծիքի ուսումնասիրությունը:

Հարցման ենթարկված բժիշկների 91,9%-ը կարևորում է առաջնային օղակի դերը բնակչության առողջության պահպանման և ամրապնդման գործում: 48,7%-ը ԱԱՊ առավել արդյունավետ օղակ է համարում տարածքային պոլիկլինիկան:

Բուժօգնության որակի կարևոր չափանիշներից

մեկն է հանդիսանում բուժօգնության մատչելիությունը: Այսպես՝ հարցման ենթարկված բժիշկների 71,1%-ը նշում է, որ բնակչությունը բուժօգնության է դիմում արդեն հիվանդության բարդացած վիճակում և միայն 24,2%-ը՝ հիվանդության սկզբնական փուլում: 71,7%-ի կարծիքով ցածր դիմելիության պատճառը կապված է հիվանդների անվճարունակության, 14%-ի կարծիքով՝ բնակչության վատ իրազեկության հետ:

Հարցվածների 39,9%-ը գտնում է, որ որակի ապահովման կարևոր չափանիշ է առաջնային օղակում բարձր տեխնոլոգիաների ներդրումը, 44,7%-ի կարծիքով՝ անհրաժեշտ է մշակել և ներդնել բուժման ստանդարտներ, ինչը և կհստակեցնի ծառայությունների գինը:

Բժիշկների 40,6%-ի կարծիքով պարտադիր բժշկական ապահովագրական համակարգը անհրաժեշտ է ներդնել առաջնային օղակում (տեղամասային պոլիկլինիկա կամ ընտանեկան բժշկի գրասենյակ), 35,9%-ի կարծիքով՝ ստացիոնար օղակում, իսկ միայն 11,2%-ը այն ավելի արդյունավետ է համարում ներդնել այն շտապ և անհետաձգելի օգնության օղակում:

Այսպիսով,ըստ մեր հետազոտության արդյունքների, սոցիոլոգիական հարցման ենթարկված բժիշկների մեծամասնության կարծիքով բնակչության առողջության պահպանման, բուժօգնության մատչելիության, որակի ապահովման համար անհրաժեշտ է հզորացնել և ընդլայնել առողջապահության առաջնային օղակի դերը՝ առողջության պահպանման և հիվանդությունների կանխարգելման գործում:

## Анализ организации и качества медицинской помощи населению по данным социологического опроса среди врачей

Л.М.Даниелян, М.А.Мардиян, А.А.Шакарян, М.З.Нариманян

В вопросе оценки эффективности качества медицинского обслуживания населения важное значение имеет изучение мнения врачей, работающих в различных звеньях здравоохранения.

Подавляющее большинство опрошенных врачей (91,9%) подтверждают значимость первичного звена в деле охраны и укрепления здоровья населения. При этом 48,7% врачей считают наиболее эффективным звеном первичной охраны здоровья территориальную поликлинику.

Одним из важнейших критериев качества медицинского обслуживания населения является его доступность. Так, 71,1% опрошенных врачей подчеркивают, что большинство населения обращается за медицинской помощью с уже далеко зашедшими формами заболеваний и только 24,2% – в начальной стадии заболевания. Среди причин низкого уровня обращаемости населения за медицинской помощью 71,7% опрошенных врачей указали на неплатежеспособность больных, 14% врачей связывают это с низкой культурой населения.

Основными предпосылками обеспечения населения высококачественной медицинской помощью 39,9% опрошенных считают внедрение высоких технологий в первичное звено здравоохранения и 44,7% опрошенных указывают на необходимость разработки и внедрения стандартов оказания медицинской помощи, что позволит уточнить цены на предоставляемые медицинские услуги.

40,6% врачей указали на целесообразность внедрения системы обязательного медицинского страхования в первичное звено (участковая поликлиника или офис семейного врача), 35,9% – в стационарное звено и только 11,2% нашли, что она будет эффективнее при внедрении в звено скорой неотложной помощи.

Таким образом, по мнению врачей, для охраны здоровья населения, повышения качества и доступности медицинской помощи необходимо расширить и усилить функции первичного звена здравоохранения.

## References


1. *Parkhouse J., Ellin D.J., Parkhouse H.F.* The views of doctors on management and administration, Community Medicine, 1988, 10,1, p.19.
2. *Donabedian A.* The quality of care. How can be assessed? J.Amer.Med.Ass., 1988, 260, p.1743–1748.
3. *Sutherland H.J.* Measuring satisfaction with health care, Soc. Sci. Med.,1989, 28, 1, p.55–58.
4. *Camilleri D.* and O'Callaghan M. Comparing public and private hospital care service quality, Int.J.of Health Care Quality Assurance, 1998, 11, 4, p. 127–133.

УДК 615.814.1

# Графическая модель системы акупунктурных каналов (сообщение 4)

Т.У. Бако, С.Г. Габриелян

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

*375028, Ереван, ул. Орбели, 22*

*Ключевые слова:* «четыре материи организма», астрологические и биологические аспекты, функциональные группировки меридианов

В излагаемой статье предлагается принципиально новый подход к фундаментальным понятиям греко-арабо-персидско-таджикской медицины, которая основана на признании четырех стихий или элементов природы. Суть подхода заключается в сопоставлении астрологического и биологического аспектов элементов природы, что позволяет определить «четыре основные материи организма» как четыре функциональные группировки 12 основных меридианов.

В основе теоретических положений греческой, арабской, персидской и таджикской медицины лежит одно из фундаментальных понятий древней натурфилософии о первовеществах или основных элементах (стихиях) природы (*воздух, огонь, вода, земля*). Считается, что каждый из этих четырех элементов обладает определенными свойствами: воздух горячий и влажный, огонь горячий и сухой, вода холодная и сырая, земля холодная и сухая.Согласно представлениям этой медицинской школы, в человеческом организме также различают четыре основные материи, соответствующие четырем стихиям: это *кровь*, которая по своей природе подобна воздуху (т.е. горячая и влажная), *сафра* подобна огню, *лимфа* уподобляется воде, а *савда* – земле. Эти материи вырабатываются в процессе усвоения или превращения пищи. Первый этап усвоения начинается с пережевывания пищи во рту, откуда она в виде кашицы попадает в желудок, а более плотная и густая часть этой кашицы (выделения) переходит в кишечник. Второй этап происходит в печени, куда по сосудам, якобы соединяющим желудок с печенью, попадает жидкая часть кашицы. Продуктом этого этапа усвоения являются основные жидкие материи: *кровь, сафра, савда и лимфа,* которые далее следуют в кишечник, а отходы (моча) выводятся из организма через почки и мочевой пузырь. Третий этап превращения происходит в сосудах. На этом этапе четыре основные жидкие материи превращаются в составные части тканей и органов. Превращение пищи завершается в органах и тканях (четвертый этап) выработкой веществ, подобных веществам органов. Отходы этого этапа – пот и жир удаляются через кожный покров.

Согласно воззрениям этой медицинской традиции, натура человека (*мизодж* – смешение) определяется смешением четырех жидких материй, происходящим на третьем этапе превращения пищи, при этом их пропорции определяют тип темперамента. Существует девять типов живых существ и организмов: четыре простые натуры с преобладанием тепла, холода, сухости, влаги; четыре сложные натуры с преобладанием тепла и влаги, тепла и сухости, холода и влаги, холода и сухости и один редко встречающийся тип *истинно уравновешенной натуры*. Такое разделение натур отчасти вошло и в европейскую медицину. Так, к сангвиникам (*сагнвис – кровь*) относятся люди с преобладанием в натуре качеств крови (тепло и влага); к холерикам (*холе – желчь*) – люди с преобладанием сафры; к флегматикам (*флегма – слизь*) – люди с преобладанием лимфы; к меланхоликам (*мела* – черный, *холе* – желчь) – люди с преобладанием савды. Исходя из различия организмов, при лечении придавалось большое значение индивидуальным особенностям личности, особенно его натуре, и применялся строго дифференцированный подход к каждому больному [1].

На Востоке издревле астрология относилась к числу научных дисциплин, и понятие о четырех первовеществах нашло отражение и в этой науке. Как известно, на зодиакальном круге каждая стихия представляется в виде треугольника (тригон) (рис. 1). В астрологии стихией (или датой рождения) определяется характеристика знака, т.е. тип темперамента и черты характера личности, а также возможные патологические изменения в организме и энергетических каналах (меридианах). В табл. 1 представлено соответствие зодиакальных знаков основным меридианам.

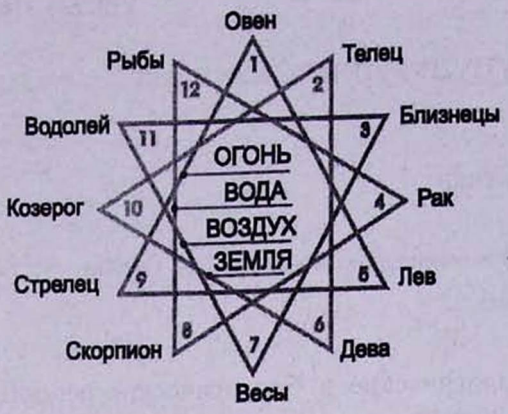



Рис.1. Круг Зодиака

Если видоизменить зодиакальный круг по подобию трансформированного круга циркуляции энергии (ТКЦЭ) [2], то станет очевидной идентичность четырех групп меридианов (TR-GI-IG, MC-P-C, VB-E-V, F-RP-R) (рис.2) и четырех тригонов стихий (рис.3). Исходя из этого, а также учитывая известные соответствия зодиакальных знаков и основных меридианов (табл. 1), представим биологический и астрологический аспекты четырех стихий в сводной табл. 2.

*Таблица 1*

*Таблица соответствия знаков Зодиака и основных меридианов*

| Знак Зодиака | | Меридиан | |
|---|---|---|---|
| 1 | Овен | легких | P |
| 2 | Телец | толстой кишки | GI |
| 3 | Близнецы | желудка | E |
| 4 | Рак | селезенки-поджелудочной железы | RP |
| 5 | Лев | сердца | C |
| 6 | Дева | тонкой кишки | IG |
| 7 | Весы | мочевого пузыря | V |
| 8 | Скорпион | почек | R |
| 9 | Стрелец | перикарда | MC |
| 10 | Козерог | трех обогревателей | TR |
| 11 | Водолей | желчного пузыря | VB |
| 12 | Рыбы | печени | F |

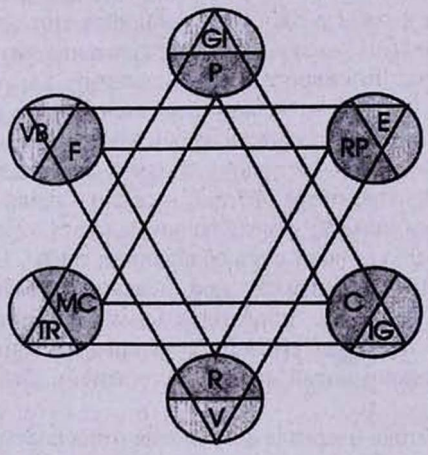



Рис.2. Группы ручных и ножных меридианов

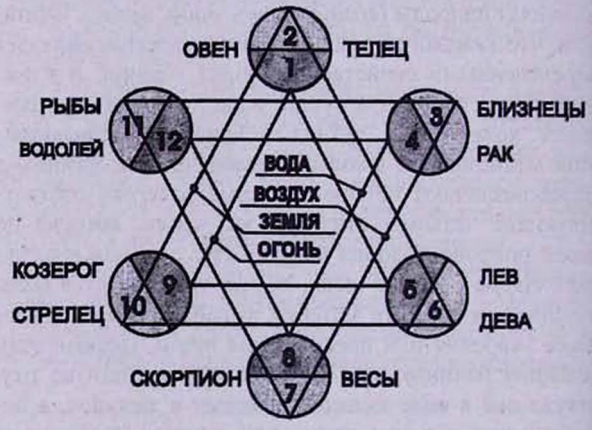



Рис.3. Видоизмененный круг Зодиака

После этого нетрудно прийти к заключению, что «четыре основные материи организма» это, по сути, соединения ручных и ножных меридианов, которые по нашему убеждению, являются важными функциональными группировками данной системы (табл. 3).

*Таблица 2*

*Сводная таблица астрологического и биологического аспектов четырех первовеществ*

| Знаки Зодиака | Стихия | Основная материя организма | Тип темперамента | Функциональная группировка (соединение) | Меридианы |
|---|---|---|---|---|---|
| Овен<br>Лев<br>Стрелец | ОГОНЬ | сафра | холерик | ручных инь меридианов | легких<br>сердца<br>перикарда |
| Рак<br>Скорпион<br>Рыбы | ВОДА | лимфа | флегматик | ножных инь меридианов | селезенки-поджелудочной железы<br>почек<br>печени |
| Телец<br>Дева<br>Козерог | ЗЕМЛЯ | савда | меланхолик | ручных ян меридианов | толстой кишки<br>тонкой кишки<br>трех обогревателей |
| Близнецы<br>Весы<br>Водолей | ВОЗДУХ | кровь | сангвиник | ножных ян меридианов | желудка<br>мочевого пузыря<br>желчного пузыря |

*Таблица 3*

| Стихия | Основная материя организма | Функциональная группировка (соединение) |
|---|---|---|
| ОГОНЬ | сафра | ручных инь меридианов *P - C - MC* |
| ВОДА | лимфа | ножных инь меридианов *RP - R - F* |
| ЗЕМЛЯ | савда | ручных ян меридианов *IG - GI - TR* |
| ВОЗДУХ | кровь | ножных ян меридианов *E - V - VB* |

*Поступила 30.03.06*

## Կետուղիների համակարգի գրաֆիկական մոդել
**(հաղորդագրություն 4)**

Թ. Հ. Բաքո, Ս.Գ. Գաբրիելյան

Սույն շարադրանքում առաջարկվում է սկզբունքորեն նոր մոտեցում հունա-արաբա-պարսկա-տաջիկական բժշկության տեսական դրույթներին, որոնք հիմնված են բնության չորս տարրերի կամ տարերքների գաղափարի վրա: Նոր մոտեցման էությունը կայանում է բնության տարերքների աստղաբաշխական և կենսաբանական մեկնաբանությունների համադրման մեջ, ինչը թույլ է տալիս «օրգանիզմի չորս հիմնական նյութերը» բնորոշել որպես 12 դասական կետուղիների ֆունկցիոնալ խմբավորումներ:

## Graphic model of the system of acupuncture channels (communication 4)

T. U. Bako, S. G. Gabrielyan

A novel approach to the fundamental concepts of the Greek, Arab, Persian and Tajik medicines accepting four elements of nature is suggested.

The essence of this approach is in comparing the astrological and the biological aspects of the elements of nature which enables defining the four basic matters of the body as four functional groupings of 12 basic meridians.

### Литература

1. Мудрость веков. Древняя медицина о сохранении здоровья. Л.,1991.

2. *Бако Т.У., Габриелян С.Г.* Графическая модель системы акупунктурных каналов. Мед. наука Армении НАН РА, 2005, 2, с. 107; 4, с. 101; 2006, 1, с. 114.

# Содержание

## Теоретическая медицина

*Карагезян К.Г., Бдоян О.К., Казарян А.В., Овакимян С.С.*
Специфика функциональной активности ферментов метаболизма гликогена в биологических системах белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном.....3

*Галоян А.А., Симонян М. А., Мосторян Н. Г., Барсегян Дж. Л., Геворкян Г.А.*
Действие природного гипоталамического цитокина на регуляцию уровня металлопротеинов в крови крыс при экспериментальном синдроме длительного раздавливания.....8

*Азнаурян А.В., Саркисян Дж.А., Азнаурян А.С., Азнаурян А.З.*
Морфология рыхлой соединительной ткани при экспериментальном краш-синдроме.....12

*Мисакян Г.С., Паронян Ж.А., Туршян Г.А., Априкян Г.В.*
Роль ингибиторов синтеза окиси азота в предотвращении токсического действия аммиака и глутамата в головном мозгу.....18

*Хачатрян С.Ф., Маоян М.С., Канаян А.С., Аттарян О.С., Асратян Г.В., Агаджанов М.И.*
Экспериментальное исследование антидотной активности поливинилимидазола при свинцовых отравлениях.....23

*Григорян А.С.*
Изменения моторной координации и моторного обучения в условиях гипокинезии.....28

*Бахшинян М.З. , Азнаурян А.В., Минасян А.Л.*
Структурные особенности макрофагов дермы.....34

*Саакян Р.Х., Казарян П.А., Арутюнян В.С., Кочикян Т.В.*
Антиоксидантная активность производного 4-бутанолидов в кардиомиоцитах при облучении.....38

*Каралян З.А., Джагацпанян Н.Г., Гаспарян М.Г., Тер-Погосян З.Р., Магакян Ю.А., Аброян Л.О., Акопян Л.А., Семерджян З.Б., Аветисян А.С., Каралова Е.М.*
Изменение фенотипа ядер и ядерных структур клеток HEp-2 при острой инфекции вируса энцефаломиокардита (Columbia SK).....42

*Агабекян Г.Г., Айвазян Л.Э., Арсенян К.А.*
Морфологические особенности эндометриальных изменений.....48

*Алексанян А.С., Симонян Р.М., Багдасарян А.В., Степанян А.А., Симонян М.А.*
Уровень металлопротеинов антиоксидантной и прооксидантной активности крови пациентов при амилоидозе почек.....52

*Амбарцумян Э.М., Енгибарян А.А.*
Экспрессия активности генов ферментов окиси азота в трофобласте человека.....57

*Дагбашян С.С.*
Биохимические показатели как критерии прогноза хронического лимфолейкоза.....60

*Базикян Г.К.*
Территориальные особенности онкологической заболеваемости населения Армении.....63

*Симонян А.А., Симонян Л.А., Батикян И.Г.*
АТФазная активность в мембранах митохондрий печени крыс при эпилептиформных припадках, индуцированных коразолом, и корригирующее действие антиоксидантных факторов.....71

## Клиническая медицина

*Мелик-Пашаян М.А., Казарян Г.А., Мелик-Пашаян А.Э., Татарян К.К.*
Применение цветового теста Люшера при военно-психиатрической экспертизе.....74

*Нерсисян А.А.*
Периодическая болезнь с явлениями психической соматизации и коморбидные расстройства.....79

*Ягджян Г.В., Даниелян А.М., Канаян А.С., Карапетян Е.*
Гломус-опухоли пальцев.....87

*Мазманян П.А., Товмасян И.Т., Заргарян М.А., Баблоян А.С.*
Последствия интенсивной терапии в неонатологии.....91

*Казарян Л.Ф., Саакян А.Е., Григорян Г.Х., Хачатрян К.А.*
Фармацевтическое образование в контексте надлежащей аптечной практики.....94

*Даниелян Л.М., Мардиян М.А., Шакарян А.А., Нариманян М.З.*
Анализ организации и качества медицинской помощи населению по данным социологического опроса среди врачей.....102

*Бако Т.У. , Габриелян С.Г.*
Графическая модель системы акупунктурных каналов (сообщение 4).....105

# Contents

## Theoretical Medicine

*Karageuzyan K.G., Bdoyan O.K., Ghazaryan A.V., Hovakimyan S.S.*
Characteristics of the glycogene metabolism enzymes functional activity in the biological systems of white rats with diabetes mellitus modeled by alloxan ..... 3

*Galoyan A.A., Simonyan M.A., Mostoryan N.G., Barsegyan J.L., Kevorkian G.A.*
Effect of natural hypothalamic cytokine on regulation of metalloproteins level in rat blood at experimental prolonged crush syndrome ..... 8

*Aznauryan A.V., Sarkisyan J.A., Aznauryan A.S., Aznauryan A.Z.*
The morphology of loose connective tissue at experimental crush syndrome ..... 12

*Misakyan G.S., Paronyan Zh.A., Torshyan G.H., Aprikyan G.V.*
The role of inhibitors of nitric oxide synthesis in prevenion of toxic effect of ammonium and glutamate in brain homogenates ..... 18

*Khachatryan S.F., Matsoyan M.S., Kanayan A.S., Attaryan H.S., Hasratyan G.V., Aghadzhanov M.I.*
Experimental study of antipillbox of activity polyvinylimidazole at plumbism ..... 23

*Grigoryan A.S.*
Changes in motor coordination and motor learning in hypokinesia ..... 28

*Bakhshinyan M.Z., Aznauryan A.V., Minasyan A.L.*
Ultrastructural peculiarities of dermal macrophages ..... 34

*Sahakyan R.Kh., Ghazaryan P.A., Harutunyan V.S., Kochikyan T.V.*
The antioxidant activity of 4-butanolide derivative in cardiomyocytes at irradiation ..... 38

*Karaljan Z.A., Jaghatspanyan N.G., Gasparyan M.H., Ter-Poghossyan Z.R., Mahakyan Yu.H., Abroyan L.O., Hakobyan L.H., Semerjyan Z.B., Avetisyan A.S., Karalova Ye.M.*
Changes in the nuclei phenotype and nuclear structures of HEp-2 cells at acute infection of encephalomyocarditis virus (Columbia SK) ..... 42

*Agabekyan G.G., Ayvazyan L.E., Arsenyan K.A.*
Morphological features of endometrial changes ..... 48

*Alexanyan A.S., Simonyan R.M., Baghdasaryan A.V., Stepanyan A.A., Simonyan M.A.*
The level of blood metalloproteins of antioxidative and prooxidative activities in patients with renal amyloidosis ..... 52

*Hambartzumyan E.M., Yengibaryan A.A.*
Differential expression and regulation of iNOS and eNOS mRNA in human trophoblast cells ..... 57

*Daghbashyan S. S.*
Biochemical indices as criteria of chronic lympholeukosis prognosis ..... 60

*Bazikyan G.K.*
Territorial peculiarities of cancer morbidity in Armenia ..... 63

*Simonyan A.A., Simonyan L. A., Batikyan I. H.*
ATPase activity in the rats liver mitochondrial membranes at corazol induced epileptiform fits and correcting action of the antioxidative agents ..... 71

## Clinical Medicine

*Melik-Pashayan M.A., Ghazaryan G.H., Melik-Pashayan A.E., Tataryan K.K.*
Lusher color test application at military- psychiatric examination ..... 74

*Nersisyan A. H.*
Periodic disease accompanied by psychic somatization and comorbid disorders ..... 79

*Yaghjyan G.V., Danielyan A.M., Kanayan A.S., Karapetyan Ye.*
Glomus tumors of fingers ..... 87

*Maznanyan P.A., Tovmasyan I.T., Zargaryan M.A., Babloyan A.S.*
The outcomes of neonatal intensive care ..... 91

*Ghazaryan L.F., Sahakyan A.E., Grigoryan G.Kh., Khachatryan K.A.*
Pharmaceutical education in the context of good pharmacy practice ..... 94

*Danielyan L.M., Mardiyan M.A., Shakaryan A.A., Narimanyan M.Z.*
Analysis of public health care quality according to data of sociological survey among physicians ..... 102

*Bako T.U., Gabrielyan S.G.*
Graphic model of the system of acupuncture channels (communication 4) ..... 105

УДК- 615.4+37

# Դեղագործական կրթությունը պատշաճ դեղատնային գործունեության համատեքստում

Լ. Ֆ. Ղազարյան, Ա. Ե. Սահակյան, Գ.Խ. Գրիգորյան, Ք. Ա. Խաչատրյան

*Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն, ԵՊԲՀ, ԱՄՀ*

*375001, Երևան, Մոսկովյան 15*

*Բանալի բառեր.* դեղագործական կրթություն, պատշաճ դեղատնային գործունեություն, դեղագործական հոգածություն, ինքնաբուժում, դեղերի գովազդ

Վերջին տասնամյակների սոցիալ-տնտեսական վերակառուցումների արդյունքում էապես փոխվել են նաև առողջապահական համակարգն ու դեղագետների գործունեության ավանդական ոլորտները: Այսօր խիստ կրճատվել է դեղատներում էքստեմպորալ պատրաստումների թիվը, աճել է պատրաստի դեղերի անվանացանկը, ապակենտրոնացվել է դեղերի մատակարարման համակարգը: Բնակչության առողջական վիճակը բնութագրող ցուցանիշների վատթարացման, գործազրկության աճի, եկամուտների նվազման ֆոնի վրա վճարովի բուժօգնության ներդրումը խթանել է ինքնաբուժման տարածումը, որի խեղաթյուրված արմատավորմանն է նպաստում դեղերի ազատ ձեռք բերման հնարավորությունը՝ դեղերի անվերահսկելի գովազդի, հավաստի տեղեկատվության բացակայության, բնակչության ցածր դեղակրթական մակարդակի պայմաններում: Այս իրավիճակում, բնականաբար, մեծացել է հետաքրքրությունը դեղագետի մասնագիտության նկատմամբ, իսկ, օրենսդրական դաշտի անկատարությունից օգտվելով, դեղագործական գործունեությամբ են սկսել զբաղվել անգամ մասնագիտական կրթություն չունեցող անձինք:

Առողջապահության ոլորտում դեղագետի դերին նվիրված քննարկումներ են անցկացվել Դեղագործական միջազգային դաշնության (ԴՄԴ) և Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) մի շարք համատեղ խորհրդաժողովներում՝ 1988թ.-ին Մադրիդում և Նյու Դելիում, 1993թ.-ին՝ Տոկիոյում [15, 16]: Վերանայելով դեղաքաղաքականության ոլորտում իր ռազմավարությունը՝ ԱՀԿ-ն 1994թ.-ին ընդունած իր բանաձևում միջազգային հանրությանը կոչ է անում ամբողջովին օգտագործել դեղագետների գիտելիքներն ու հմտությունը և դեղագետի դերի բարձրացման, նրա գործունեության վերարժևորման ուղիներից մեկը դիտարկել դեղագործական հոգածության հայեցակարգի արմատավորումը: Ըստ այդ հայեցակարգի՝ դեղագետն իր գործիմացությամբ, հմտությամբ, իրազեկությամբ, ընբռանկատ և բարյացակամ վերաբերմունքով պետք է նպաստի դեղաբուժության արդյունավետության բարձրացմանը [18,19]: Այս առումով կարևորվում է հատկապես «ապրանքից դեպի այցելու» մասնագիտական գործունեության կողմնորոշումը [11,13]: Դեղագործական հոգածությամբ է միայն հնարավոր իրագործել պատշաճ դեղատնային գործունեության պահանջները, ուստի այդ գաղափարախոսությունը պետք է արմատավորել տվյալ գործունեությունն իրականացնող մասնագետների պատրաստման և վերապատրաստման ընթացքում: ԱՀԿ և ԴՄԴ Վանկուվերի 1997թ.-ի համատեղ խորհրդաժողովը ամբողջությամբ նվիրվեց դեղագործական ծրագրերի կատարելագործմանը, ինչպես նաև սահմանվեցին դեղագործական ոլորտի աշխատակցին ներ-կայացվող ժամանակակից պահանջները («7 աստղանի դեղագետ»), որոնք արտացոլվեցին նաև «պատշաճ դեղագործական կրթական գործունեության» մեջ [12,17]: 21-րդ դարի դեղագետն իր մասնագի-տական գիտելիքների տիրապետմանը զուգահեռ պետք է օժտված լինի հիվանդին օգնելու, նրա մասին հոգալու, իրավիճակի վերլուծության և գնահատման արդյունքում պատասխանատու որոշումներ կայացնելու, բժշկի և հիվանդի միջև կապող օղակ հանդիսանալու, բնակչության բարեկեցության ապահովման գործում առաջնորդող լինելու, ռեսուրսները և տեղեկատվությունը ղեկավարելու, ողջ կյանքի ընթացքում սովորելու և իր գիտելիքները հարդրելու ունակություններով [14,17]: Դեղագետն այսօր պետք է տիրապետի նաև տնտեսագիտության, կառավարման, շուկայագիտության, իրավաբանության, հոգեբանության հիմնադրույթներին: Մեր նախորդ հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ դեղատներում առանց դեղատոմսի դեղը բաց թողնելու ժամանակ այցելուին դեղի կիրառման նպատակահարմարության պարզաբանող հարցեր չեն տրվում, կողմնակի ազդեցությունների մասին տեղեկացնում են միայն 25% դեպքերում [5]: Շատ մասնագետներ պատրաստ չեն իրագործել դեղագետի սոցիալական առաքելությունը, նրանց մոտ բացակայում են պատշաճ դեղատնային գործունեության գաղափարախոսության հիմքում ընկած դեղագործական հոգածության տարրական դրսևորումները:

Սույն աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել

պատշաճ դեղատնային գործունեության ապահովմանն ուղղված դեղագործական կրթության հիմնախնդիրները Հայաստանում:

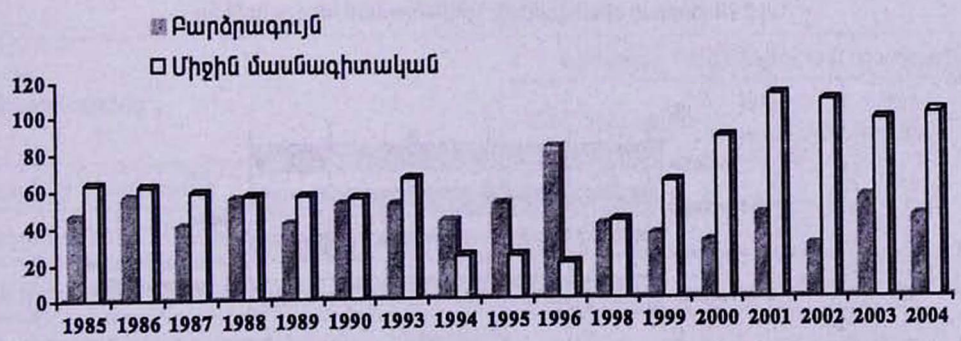
## Նյութն ու մեթոդները

Ուսումնասիրվել են դեղագործական կրթությանն առնչվող իրավական փաստաթղթերը, Երևանի պետական բժշկական համալսարանի (ԵՊԲՀ), Երևանի պետական համալսարանի (ԵՊՀ), ԱՊՀ երկրների, եվրոպական և ամերիկյան բարձրագույն դպրոցների դեղագիտական կրթական ծրագրերը:

Բուհն ավարտող, հետբուհական մասնագիտացում ստացող և դեղատներում աշխատող դեղագետների շրջանում կատարվել է սոցիոլոգիական հարցում՝ մեր կողմից մշակված առանձին հարցաթերթիկների օգնությամբ: Հարցումներն իրականացվել են 2004թ.-ի մայիս-հունիս ամիսներին: Հարցմանը մասնակցել են նշված ժամանակաշրջանի ԵՊՀ և ԵՊԲՀ 5-րդ կուրսի ուսանողներ, ինտերներ, ինչպես նաև Երևանի և մարզերի 74 դեղատների դեղագետներ: Դիտարկվող օբյեկտների համախմբության ներկայացուցչական նմուշի չափը հաշվելու նպատակով օգտագործվել է "Creative Research Systems" ծառայության "Sample size calculator" հաշվիչը:

## Արդյունքներն ու դրանց քննարկումը

Իրավական փաստաթղթերի ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վերջին տարիներին Հայաստանի բարձրագույն կրթության ընդհանուր համակարգում իրականացվել են մի շարք բարեփոխումներ: Արդյունքում, 2004թ.-ին ընդունվել է «Բարձրագույն և հետբուհական մասնագիտական կրթության մասին» ՀՀ օրենքը, որին հաջորդել են եվրոպական տարածաշրջանում որակավորումների ճանաչման Լիսաբոնի համաձայնագրի վավերացումն ու Բոլոնիայի գործընթացին միանալու հայտը: Դրանք զգալիորեն նպաստել են բուհերի ինքնավարությանը, ուսանողների մասնակցությանը բուհական կառավարմանը, կրեդիտային համակարգի ներդրմանը, միջազգային համագործակցության ակտիվացմանը: Սակայն գերակա խնդիր է մնում կրթության որակը: Այս առումով բարեփոխումների ճնշական իրականացումը կարող է ձախողել ամբողջ գործընթացը կամ արժեզրկել այն: Մասնավորապես, «Բարձրագույն և հետբուհական մասնագիտական կրթության մասին» ՀՀ օրենքի [1] հոդված 8-ի համաձայն Հայաստանի Հանրապետությունում պետք է սահմանվեն բարձրագույն և հետբուհական մասնագիտական կրթության պետական կրթական չափորոշիչներ, որոնց ճնավորման և հաստատման կարգը կառավարության կողմից սահմանված է, սակայն մինչ օրս ոչ մի մասնագիտության պետական չափորոշիչ չի հաստատվել: Սինչդեռ, նույն օրենքի համաձայն դրանց հիման վրա պետք է մշակվեն և հաստատվեն մասնագետների պատրաստման բուհական ծրագրերը, որոնք այսօր պետական և ոչ պետական բուհերում զգալիորեն տարբերվում են: Դեղագետ մասնագետներ պատրաստող միակ պետական բուհը ԵՊԲՀ-ն է, որտեղ 1972թ-ին բացվեց դեղագիտական ֆակուլտետ: 90-ականներից նման ֆակուլտետներ հիմնադրվեցին ոչ պետական այլ բուհերում ևս: Հայտնի է, որ ոչ պետական բուհ ընդունվելու և սովորելու պայմանները զգալիորեն պարզեցված են մեր երկրում: Արդյունքում, ինչպես ցույց են տալիս վիճակագրական տվյալները, էապես պակասել է ԵՊԲՀ դիմորդների թիվը: Առկա է նաև մեկ այլ լուրջ խնդիր՝ դեղագետի և դեղագործի գործառույթները օրենսդրորեն տարանջատված չեն: Բուհում լրացուցիչ ուսումնառությունը Հայաստանում դեղագետին դեղագործի համեմատությամբ իրավասությունների առումով ոչ մի առավելությամբ չի օժտում: Նրանք ունեն հավասար իրավունքներ, մինչդեռ, դեղագործը ողջ աշխարհում ինքնուրույն գործունեություն չի իրականացնում և հանդիսանում է դեղագետի օգնականը [7]: Այս պայմաններում քնական է վերջին տարիների դեղագործական միջին մասնագիտական կրթություն ունեցողների թվի աճը (նկ.1):



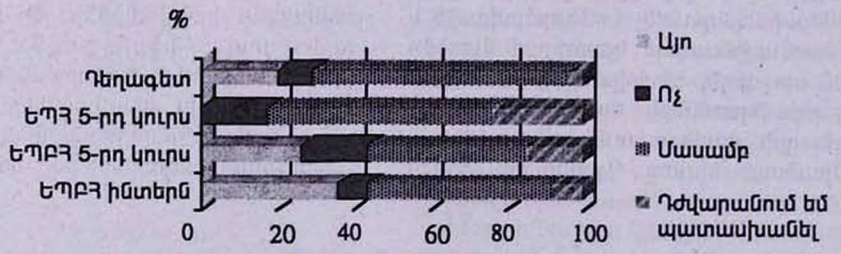

Նկ. 1. Բուհերի և միջնակարգ մասնագիտական հաստատությունների շրջանավարտների թիվն՝ ըստ տարիների

ՀՀ կառավարության կողմից հաստատված է մասնագիտությունների ցանկ, որի մեջ առողջապահության բնագավառում ընդգրկված է «դեղագործություն» մասնագիտությունը: Բնագիտության ցանկում առկա է ևս մեկ մասնագիտություն՝ դեղագործական քիմիա, որին համապատասխան մասնագետներ պատրաստում է Երևանի պետական համալսարանը: Գոյություն ունեն նաև չորս ոչ պետական ինստիտուտներ, որոնք դիպլոմում նշում են կամայական որակավորումներ (դեղագետ, դեղագետ-քիմիկոս, դեղագետ-տեխնոլոգ և այլն), հավանաբար այն պատճառով, որ հստակ չէ իրավական դաշտը, և որոշված չեն դեղագետի մասնագիտական բնութագրիչները: Անկախ ուսումնական ծրագրերի կառուցվածքից և դիպլոմում նշված որակավորումից այդ բուհերի շրջանավարտները նույնպես զբաղվում են դեղատնային գործունեությամբ:

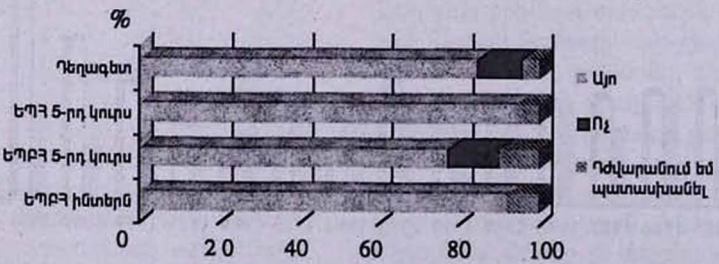
Ուսումնական ծրագրերի կառուցվածքի և բովանդակության համեմատական վերլուծությունից պարզվել է, որ ի տարբերություն բժշկա-կենսաբանական գիտությունների ակնհայտ գերակշռությամբ ֆրանկո-իտալա-իսպանական դպրոցի, մեր երկրում դեղագործական կրթական համակարգը կարելի է դասել Կենտրոնական և Արևելյան Եվրոպայում (նաև Ռուսաստանում) ընդունված, այսպես կոչված «քիմիա-մետ» տիպին, որի ծրագրերում քիմիական առարկաների դասաժամերի տեսակարար կշիռը անցնում է 25%-ը (Գերմանիայում՝ 46, Անգլիայում՝ 26, կլինիկական դեղաբանությունը՝ Ֆրանսիայում՝ 30, Գերմանիայում՝ 10%) [10]: ԵՊԲՀ-ում քիմիական առարկաների դասաժամերի տեսակարար կշիռը կազմում է 27, ԵՊՀ-ում՝ 36%: Հետաքրքրական է, որ ավարտելուց հետո դեղատանը աշխատել նախընտրում են ԵՊՀ-ի շրջանավարտները, մինչդեռ ուսումնական ծրագրերում մասնագիտական որոշ առարկաների՝ դեղաբանության, կլինիկական դեղաբանության և դեղագործության կազմակերպման դասաժամերի քիվը (269 ժամ) ավելի քան երեք անգամ զիջում է ԵՊԲՀ-ին (1059 ժամ): Պետք է նշել, որ ԵՊԲՀ-ում դասաժամերի ընդհանուր քիվը (8826 ժամ) նույնպես զգալիորեն գերազանցում է ԵՊՀ-ի ընդհանուր դասաժամերին (5380 ժամ):

ԵՊԲՀ-ում ամբիոնների կողմից իրականացված գիտական հետազոտությունների և 2000թ-ից կատարված դիպլոմային աշխատանքների թեմաների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ դրանք չեն արտացոլում դեղագործության ոլորտի բոլոր ուղղությունները, մասնավորապես, չեն իրականացվում դեղատնային գործունեությանն առնչվող հետազոտություններ:

Ուսումնասիրությունների հաջորդ փուլում իրականացվել է բուհերի ուսանողների ու շրջանավարտների գիտելիքների ստուգում և համեմատական վերլուծություն: Պարզվել է, որ վերջին տարիներին ծրագրերում կատարվել են զգալի բարեփոխումներ (ծրագրերի թարմացում, պրոբլեմային կրթության ներդրում), սակայն հարցման մասնակիցների մնացորդային գիտելիքների մակարդակը բարձր չէ, թեև նկատելի է ԵՊԲՀ-ի սաների որոշակի առավելությունը: Հարցման մասնակիցների կեսից ավելին իրենց գիտելիքները համարում են մասամբ բավարար (նկ.2): Հարցվողների գերակշռող մեծամասնությունը նշում է մասնագիտացված վերապատրաստման անհրաժեշտությունը (նկ. 3):




Նկ.2 Մեփական գիտելիքների գնահատման արդյունքները




Նկ.3 Մասնագիտացված վերապատրաստման անհրաժեշտության հարցման արդյունքները

Հիմնական դեղերի գաղափարախոսության արմատավորմանը վերաբերող հարցերի պատասխաններից պարզվեց, որ 5-րդ կուրսեցիները և ինտերները չեն տիրապետում հիմնական դեղերի և ազգային դեղամատյանի վերաբերյալ գիտելիքներին (աղ. 1), ընդորում ակնհայտ է վերջինիս մասին ԵՊՀ-ի սաների կատարյալ անտեղյակությունը, իսկ դեղագետների համեմատաբար լավ իրազեկությունը կարելի է բացատրել դեղամատյանի առկայության լիցենզավորման պարտադիր պահանջով: Գրեթե բոլոր հարցվածները չգիտեն առանց դեղատոմսի տրվող դեղերի (ԱԴԴ) ցանկի մասին (աղ. 1), քանի որ մեր հանրապետությունում պատշաճ դեղատնային գործունեության տարրերից մեկը՝ դեղերի բաց թողման պահանջներն ամբողջությամբ աղավաղված են, և ԱԴԴ ցանկը գործնականում չի կիրառվում: Ստեղծված իրավիճակի ապացույցն են հակաբիոտիկներն ու հորմոնները առանց դեղատոմսի տրվող դեղերին դասելու պատասխանները: Ինտերների ճիշտ պատասխանների համեմատաբար բարձր տոկոսը պայմանավորված է նրանց որոշ մասի ինտերնատուրան Դեղերի փորձագիտական կենտրոնի բազայում անցնելու հանգամանքով, որտեղ մշակվում են ԱԴԴ և հիմ/նական դեղերի ցանկերը և հրատարակվում է Ազգային դեղամատյանը:

*Աղյուսակ 1*

*Հիմնական և առանց դեղատոմսի դեղերի մասին տեղեկացվածության պարզաբանման հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5 -րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Հիմնական դեղերի բնութագրումը | 6,8 | 2.8 | 7.6 | 5.5 |
| Ազգային դեղամատյանի բնութագրումը | 0 | 28.6 | 34.1 | 70.4 |
| ԱԴԴ ընտրման չափանիշները | 5.7 | 6,0 | 28,0 | 33,0 |
| Հակաբիոտիկների և հորմոնների պատկանելությունը ԱԴԴ ցանկին | 5.8 | 2.8 | 20.4 | 5.5 |

Անբավարար են նաև հարցվողների գիտելիքները դեղատոմսերի դուրս գրմանը և դեղերի բաց թողմանն առնչվող գործընթացների վերաբերյալ (աղ. 2). ինչպիսի կնիքներով պետք է վավերացվեն դեղատոմսերը, որ դեպքերում է պահանջվում սերիա և համարակալում, ովքեր կարող են անվճար դեղեր ստանալ և ինչպիսին է դեղատոմսին ներկայացվող պահանջները այդ դեպքում, ինչպես վարվել, երբ առկա է բաց թողնվող դեղի դեղաչափի անհամապատասխանություն դեղատոմսում նշվածին: Ընտրված հարցերի վերաբերյալ դեղագետների համեմատաբար ցածր գիտելիքները կարելի է բացատրել այն հանգամանքով, որ խիստ հսկողության (նաև իրավապահ մարմինների կողմից) պատճառով դեղատոմսով բաց են թողնվում միայն թմրաբեր միջոցներ ու հոգեմետ նյութեր պարունակող դեղերը, այն էլ՝ շատ քիչ թվով դեղատներից:

*Աղյուսակ 2*

*Դեղատոմսերի դուրս գրման ու դեղերի բաց թողման կանոնների իմացության ստուգման հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Ձեղչով դեղատոմսերի ձևավորումը | 5,9 | 0 | 11,4 | 0 |
| Թմրադեղերի դեղատոմսերի ձևավորումը | 23,5 | 25,7 | 11,4 | 5,6 |
| Հոգեմետ դեղերի դեղատոմսերի ձևավորումը | 2,8 | 2,0 | 6,8 | 7,4 |
| Հոգեմետ դեղի դեղաչափերի տարբերության դեպքում դեղագետի գործողությունները | 11,8 | 14,3 | 22,7 | 0 |

Դեղերի կիրառման թույլտվությանը վերաբերող հարցերի պատասխանները ցույց են տալիս, որ հարցվողների գերակշռող մեծամասնությունը չգիտի դեղերի պետական գրանցմանը ներկայացվող պահանջները, գրանցման վավերության ժամկետը (աղ.3): Չնայած դրան, դեղի գրանցում չպահանջող դեպքերին ծանոթ են դեղագետների կեսից ավելին:

*Աղյուսակ 3*

*Դեղերի գրանցմանը վերաբերող հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5 -րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Գրանցում չպահանջող դեպքերը | 5,9 | 17,2 | 27,3 | 51,8 |
| Անվավեր ճանաչելու դեպքերը | 23,5 | 5,7 | 2,3 | 18,5 |
| Գրանցման ժամկետը | 17,6 | 37,2 | 36,4 | 37,0 |
| Փորձաքննություն իրականացնող կազմակերպությունը | 29,4 | 20,0 | 47,7 | 48,1 |

Համեմատաբար բարձր են հարցվողների գիտելիքները դեղաբանություն առարկայից, որը, սակայն, նույնպես բավարար համարվել չի կարող (աղ.4): Պատշաճ դեղատնային գործունեության տեսանկյունից կարևորվում է դեղագետի խորհրդատվական դերը: Միաժամանակ, դեղագետը, ինքնաբուժվող հիվանդի հետ շփվող միակ մասնագետը լինելով, պետք է լավատեղյակ լինի հատկապես առանց դեղատոմսի տրվող դեղերի կիրառման առանձնահատկություններին: Սակայն հարցման արդյունքները ցույց են տալիս, որ նոր շրջանավարտների գիտելիքները զգալիորեն զիջում են դեղագետների գիտելիքներին, ընդ որում, սխալ պատասխանները գերակշռում են կողմնակի ազդեցությունների իմացության բնագավառում: Պատասխանների միջին ցուցանիշների վերլուծության արդյունքներով ԵՊԲՀ-ի շրջանավարտների գիտելիքները որոշակիորեն գերազանցում են ԵՊՀ-ինը, որը կարելի է բացատրել ծրագրերի տարբերությամբ:

*Աղյուսակ 4*

*Դեղաբանության գիտելիքների արժևորման հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5 -րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Էրգոկալցիֆերոլի ազդեցությունը | 17,6 | 42,9 | 43,2 | 61,1 |
| Ստամոքսի հյութազատությունն ընկճող դեղերը | 0 | 2,8 | 6,8 | 7,4 |
| Փորկապություն առաջացնող հակաթթվային դեղերը | 23,5 | 34,3 | 34,1 | 37,0 |
| Զարկերակային ճնշման բարձրացում առաջացնող ՈՍՀԴ* | 11,7 | 0 | 29,5 | 35,1 |
| Հղիության ժամանակ թույլատրվող ՈՍՀԴ | 23,5 | 23,5 | 25,0 | 42,6 |
| Ռեյի համախտանիշ առաջացնող ՈՍՀԴ | 11,7 | 0 | 20,4 | 31.5 |

* ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղ

Քանի որ ինքնաբուժման ժամանակ դեղերի ընտրության համար էական նշանակություն ունի գովազդը, ուսումնասիրություններում ներառվել է նաև գովազդի վերաբերյալ գիտելիքների պարզաբանումը (աղ. 5): Հարցվողները մասնակիորեն տեղյակ են, որ դեղատոմսով դեղերի հանրային գովազդն արգելված է, սակայն չգիտեն գովազդային նյութին ներկայացվող պահանջները, և որ գովազդի համար անհրաժեշտ է առողջապահության նախարարության թույլտվությունը:

*Աղյուսակ 5*

*Դեղերի գովազդին վերաբերող հարցեր (ճիշտ պատասխաններ)*

| Հարցերի բովանդակությունը | Հարցման մասնակիցների պատասխանները, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ԵՊՀ 5 -րդ կուրս | ԵՊԲՀ 5-րդ կուրս | ԵՊԲՀ ինտերն | դեղագետ |
| Հեռուստագովազդին ներկայացվող պահանջները | 47,0 | 40,0 | 59,0 | 44,4 |
| Գովազդային նյութին ներկայացվող պահանջները | 23,5 | 2,8 | 9,0 | 7,4 |
| Գովազդի տարածմանը ներկայացվող պահանջները | 11,7 | 28,5 | 43,2 | 12,9 |

Բուհերի շրջանավարտների տեսական գիտելիքներից և գործնական հմտություններից գործատուների բավարարվածությունը պարզաբանելու նպատակով ուսումնասիրություններ են կատարվել նաև դեղատների ղեկավարների շրջանում: Նրանց պատասխաններից կարելի է եզրակացնել, որ իրականում դեղագետները ամբողջովին չեն բավարարում բարձրագույն դեղագործական դպրոցի «արտադրանքի» հիմնական սպառողներ հանդիսացող դեղագործական ընկերությունների պահանջները: Այսպես, հարցվածների կեսից ավելին (54%) գերադասում է, որ իրենց աշխատակիցները բացի մասնագիտական գիտելիքներից տիրապետեն նաև այցելուների հետ հաղորդակցման և գործընկերների հետ հարաբերվելու հմտություններին, ունենան տնտեսագիտական, իրավաբանական գիտելիքներ:

Մեր երկրում, դեղագործական կրթական բարեփոխումները խորհրդային կարգերի փլուզումից հետո բավականին ետ են մնացել ոչ միայն շատ եվրոպական, այլ նաև ԱՊՀ երկրներից: Ռուսաստանում, Ուկրաինայում վերջին տարիներին նկատելի են զգալի տեղաշարժեր. հաստատված է բարձրագույն դեղագործական կրթության պետական չափորոշիչը [6], եվրոպական երկրների օրինակով առանձին առարկաների ձևով են դասավանդվում կառավարումն ու շուկայագիտությունը, դեղագործական հոգածությունն ու դեղատնտեսագիտությունը, կազմվել են նաև համապատասխան դասագրքեր [8,9]:

Այն, որ դեղատանը աշխատող դեղագետները իրենց գիտելիքներով էապես չեն տարբերվում նոր շրջանավարտներից, մեր կարծիքով, նաև շարունակական կրթության բացակայության արդյունք է, որի դրդապատճառները նվազել են հատկապես մասնագետների լիցենզավորման և պարտադիր վերապատրաստման պահանջի վերացումից հետո [2,4]: 2001-2005թթ. ընթացքում Առողջապահության ազգային ինստիտուտում վերապատրաստվող դեղագետների թիվը 10 անգամ կրճատվել է (միջին տարեկան 40-ից իջնելով 4-ի): Չափազանց ցածր է նաև դեղագործական կազմակերպությունների ղեկավարության շահագրգռվածությունն ու ֆինանսական աջակցությունն իրենց մասնագետների շարունակական կրթությունն ապահովելու գործում: Հետդիպլոմային կրթության լուրջ թերություն է մասնագիտացման բացակայությունը: Դեղագործական ընկերությունները երբեմն իրենք են կազմակերպում տարբեր վերապատրաստման դասընթացներ, սակայն քանի որ դրանցում գերակշռում են գովազդային տարրեր, դրանք չեն կարող համարվել հիմնարար կրթական միջոցառումներ: Ուստի, նպատակահարմար է միավորել բոլոր շահագրգիռ կողմերի ուժերը, որպեսզի ընկերությունները ուսանողներին հնարավորություն տան զարգացնելու իրենց գործնական հմտությունները, կարող են դրամաշնորհներ տրամադրել բուհերին, կրթաթոշակներ՝ ուսանողներին և այլն:

«Դեղագործություն»-ը առողջապահական բնագավառի մասնագիտություն է, հետևաբար դեղագետներ պետք է պատրաստվեն առողջապահական բուհում: Բազային կրթության տարբերությունները պայմանավորում են տարբեր աշխարհայացքով և գիտելիքներով մասնագետների ձևավորումը, որոնց մատուցած ծառայությունների որակն ու մակարդակը էապես տարբերվում են միմյանցից՝ չապահովելով դեղագետի առողջապահական և սոցիալական առաքելության իրագործումը: Հետևաբար, անհրաժեշտ է վերանայել տարբեր ուղղվածության պետական բուհերում դեղագետների պատրաստման քաղաքականությունը:

Իրավական դաշտի անկատարությունը նույնպես

զգալիորեն խոչընդոտում է ուսումնական գործընթացներին: Եթե մինչ օրս սահմանված չեն պատշաճ լաբորատորային, կլինիկական, արտադրական, մատակարարման և դեղատնային գործունեության պահանջները, ապա կրթությունն էլ չի կարող լիարժեք լինել: Այս տեսակետից կարևորվում է «Դեղերի մասին» ՀՀ նոր օրենքի ընդունումը և համապատասխան ենթաօրենսդրական ակտերի հաստատումը:

Այսօր դեղագետից պահանջվում է ունենալ հիմնավոր գիտելիքներ առանձնապես ինքնաբուժման ուղին ընտրած հիվանդներին կողմնորոշելու, դեղագործական հոգածություն ապահովելու, հիվանդի կյանքի որակը բարձրացնելու, արդյունավետ դեղաբուժությանը նպաստելու համար: Ուստի՝ անհրաժեշտ է ծրագրերում շեշտը դնել դեղերի մասին իրազեկության և շփման հմտությունների, կառավարման, շուկայագիտության, դեղային քաղաքականության արմատավորման, գործնական կարողությունների զարգացման վրա: Դեղագետների համար սահմանված իներնիատուրան իր դերը չի կատարում. ավարտած դեղագետը ստանում է դիպլոմային նույն «ընդհանուր գործունեության դեղագետի» որակավորումը [3]: Միայն կլինիկական օրդինատուրայում են պատրաստվում անհասկանալի նեղ մասնագետներ՝ առանց օրենսդրական հիմքերի: Այս առումով, նույնպես, անհրաժեշտ է կատարել փոփոխություններ հետդիպլոմային կրթության ոլորտում՝ ներդնելով մասնագիտացում և համապատասխանեցնելով ծրագրերը տվյալ մասնագիտության որակավորման բնութագրիչներին:

Կատարված ուսումնասիրության արդյունքների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ անհրաժեշտ է.

ա) վերանայել դեղագործական կրթության քաղաքականությունը,

բ) կատարելագործել օրենսդրական դաշտը՝ ամրագրելով դեղատնային գործունեության մեջ ընդգրկված դեղագետի գործառույթները, իսկ ուսումնական ծրագրերը նպատակաուղղել դրանց ապահովմանը,

գ) ծրագրերում նախատեսել «դեղագործական հոգածություն» և «շփման հմտություններ» առանձին առարկաներ կամ բաժիններ, խորացնել դեղերի կողմնակի ազդեցությունների վերաբերյալ գիտելիքները,

դ) հետդիպլոմային կրթության փուլում սահմանել մասնագիտացում՝ առանձնացնելով «դեղատնային դեղագործություն» մասնագիտությունը,

ե) որպես լիցենզավորման պահանջ սահմանել պարտադիր հետդիպլոմային շարունակական կրթությունը:

Այսպիսով, անհրաժեշտ է աստիճանաբար, առանց հեղափոխական վերակառուցումների, կրթական ծրագրերը ներդաշնակեցնել միջազգային ժամանակակից կրթական համակարգերին, ինչը կնպաստի այնպիսի մասնագետների պատրաստմանը, ովքեր ունակ կլինեն իրականացնել բարձրակարգ դեղագործական օգնություն՝ պատշաճ դեղատնային գործունեության պահանջներին համապատասխան:

*Поступила 5.05.06*

## Фармацевтическое образование в контексте надлежащей аптечной практики

Л.Ф. Казарян, А.Е. Саакян, Г.Х. Григорян, К.А. Хачатрян

Целью настоящей работы явилось исследование проблемы реформирования фармацевтического образования, направленного на обеспечение надлежащей аптечной практики.

Были изучены нормативные документы, относящиеся к фармацевтическому образованию, образовательные программы Ереванского государственного медицинского университета, Ереванского государственного университета, стран СНГ, европейских и американских высших школ. Среди выпускников, а также получивших последипломную специализацию и практикующих провизоров был проведен социологический опрос по отдельно разработанным нами анкетам.

Результаты проведенных исследований показали, что необходимо пересмотреть политику фармацевтического образования, усовершенствовать правовое поле, укрепляя функции провизора, вовлеченного в аптечную практику, и направить образовательные программы на их обеспечение, а также предусмотреть в программах отдельные предметы "фармацевтическая забота" и "навыки общения", углубить знания о побочных действиях лекарств, определить специализацию "аптечная фармация" на уровне последипломного образования, установить требование обязательного последипломного непрерывного образования для лицензирования и постепенно согласовать образовательные программы с современными международными моделями осуществления профессиональной фармацевтической помощи, и, соответственно, надлежащей аптечной практики.

## Pharmaceutical education in the context of good pharmacy practice

L. F. Ghazaryan, A. E. Sahakyan, G. Kh. Grigoryan, K. A. Khachatryan

The purpose of the present research was to study the pharmaceutical education issues directed to providing good pharmacy practice. Investigations of the legal documents concerning the pharmaceutical education, the study of statistical data, comparative analysis of the structure of pharmaceutical educational programs and content at Yerevan State Medical University, Yerevan State University, their correlation to the same programs in NIS countries, Europe and USA have been realized. A sociological survey has also been conducted among 5-year students of YSMU, YSU, residents and pharmacists of 74 pharmacies from Yerevan and regions.

The results of the investigation analysis have shown that it is necessary to reconsider the pharmaceutical education policy, to improve legislation fixing the functions of pharmacists involved in pharmacy activities and to aim the training programs at providing relevant education, as well as to include in curriculum new subjects, such as patient-focused "pharmaceutical care", "communication skills" and more information on the side effects of drugs, to define the "pharmacy practice" specialisation for postgraduate education, to require postdiplomal education for licensing, and adhere the teaching curricula to international standards.

Educational programmes should reflect the fact that current and future pharmacists must have sufficient knowledge and professional, social and communication skills and exhibit specific attitudes and behaviour to enable them to perform effectively their professional roles within the requirements of good pharmacy practice.

## Գրականություն


1. «Բարձրագույն և հետդիպլոմային մասնագիտական կրթության մասին» ՀՀ օրենքը:
2. *Դումանյան Դ.Հ., Սիմոնյան Ն.Ս.* Բժշկական հետդիպլոմային կրթություն: Տեսական և մեթոդաբանական տեսակետներ, ԲՈՒՀՀ, Երևան, 2003,2, էջ 27–34:
3. *Հակոբյան Վ.Պ., Շեկոյան Վ.Ս.* Հայաստանի Հանրապետությունում բարձրագույն բժշկական կրթության ներկա վիճակը և զարգացման հեռանկարները: ԲՈՒՀՀ, Երևան, 2003,2, էջ 23–26:
4. *Հովհաննիսյան Ռ. Ս.* Հայաստանի Հանրապետությունում շարունակական բժշկական կրթության հիմնախնդիրները և դրանց լուծման ուղիները, ԲՈՒՀՀ, Երևան, 2003,2, էջ 16–23:
5. *Ղազարյան Լ., Գրիգորյան Գ.* Ինքնաքարտման հիմնախնդիրները Հայաստանում: Մարդու առողջությունը II ազգային գիտաբժշկական կոնգրեսի նյութերի ժողովածու, Երևան, 2003, էջ 169:
6. Государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования, специальность 040500-Фармация, Квалификация, Провизор, Москва, 2000.
7. *Бударин С.С., Гоготова М.В.* Аптечная служба некоторых европейских стран. Фармация, 2000, 5-6, с. 48-49.
8. *Парновский Б.Л., Яцкова Г.Ю., Залиская О.Н.* Клиническая фармация и ее роль в профессиональном обучении провизоров аптек, Провизор, 2003,6, www.provisor.kharkov.ua.
9. *Маринск Т.* Клинический провизор, Аптека, 2000, 24, (24).www. apteka.ua.
10. *Арзамасцев А. П.* Без традиций нет развития, Ремедиум, 2004, 4, с. 14-15.
11. *Мешковский А.П.* ВОЗ о роли фармацевта в системе здравоохранения, Фарматека, 1999.6.
12. Declaration "Pharmaceutical service and educational needs", EuroPharm Forum, November 1998.
13. Good pharmacy practice in community and hospital pharmacy settings. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.Thirty-fifth Report,WHO Technical Report Series 885, p. 93-101, Geneva, 1999 (WHO/PHARM/DAP 96.1)
14. Statement of policy good pharmacy education practice.International Pharmaceutical Federation, PO Box 84200, 2508 AE Hague, The Netherlands, p 2.
15. The role of the pharmacist in the health care system. Report of a WHO Consultative Group, New Delhi, 13-16 December 1988, WHO, Geneva,1990.
16. The role of the pharmacist: quality pharmaceutical services-benefits for Governments and the public, WHO Second meeting, Tokyo,Japan, 31 August-3 September 1993.WHO/PHARM/94/569.
17. The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist. Report of a Third WHO Consultative Group on the role of the pharmacist, Vancouver, Canada, 27-29 August 1997.WHO/PHARM/97/599.
18. The role of the pharmacist in the self-care and medication. Report of the 4-th WHO Consultative Group on the role of the pharmacist, Hague, The Netherlands,26-28 August 1998. WHO/DAP/98/13
19. WHO Resolution on the Role of the pharmacist in support of the WHO revised drug strategy 10 May 1994. WHA 47.12, p 2WHA 47.12, p 2

УДК 616-082+614.2

# Analysis of public health care quality according to data of sociological survey among physicians

L.M.Danielyan, M.A.Mardiyan, A.A.Shakaryan, M.Z.Narimanyan

*Yerevan State Medical University after M.Heratsi ,*

*Department of Public Health and Health Care, Family Medicine, Medical Part*

*375025, Yerevan, Koryun str.2*

*Key words*: general practitioners, out-patient care, medical insurance, quality of medical care

Fundamental changes in the socio-economic life of the republic in the recent years have had great impact on the health sphere of RA. They have had both positive and negative influence on the health care providers as well as patients.

## Material and Methods

The study of physicians' attitude plays an essential role in the assessment of the public health care quality. A sociological survey was carried out in order to meet the objective of the study. The sample used in the study was composed of 591 physicians working in different medical facilities in Shirak, Kotayk regions and in Yerevan city. An interviewer-administered questionnaire which included 21 questions was used to collect information.

## Results and Discussion

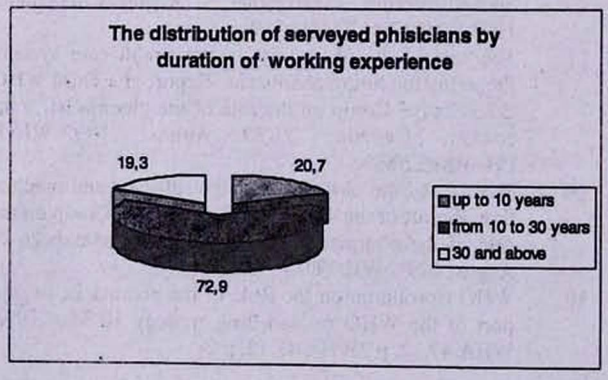
591 physicians participated in the survey, 21,2% (n=125) of them were males, 78,8% (n=466) females. The age distribution of the respondents was as follows: 17,4% of them were in the age group up to 30 years old, 72,9% 30–50, and 9,6% older than 60 years old. 20.7% of the respondents had nearly 10 years' working experience, 72,9% - from 10 to 30, and 19.3% – 30 years and more. 27,4% of physicians worked at district polyclinics, 41,8% in hospitals, 22,5% and 8,1% correspondingly at family physicians' offices and other medical settings.

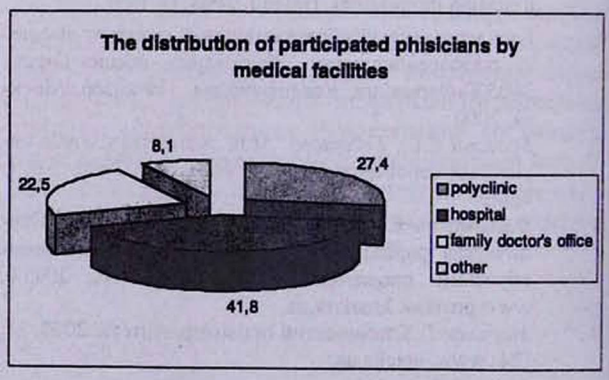
It's important to reveal how physicians assess the role of ambulatory clinics in delivering primary health care to population [1].

It has been shown that 91,9% of respondents considered the role of the mentioned facilities as very important and only 7,8% considered it not obligatory.

According to the results of the study 48,7% of respondents considered district polyclinics as the most effective way for providing primary health care, and 50,6% mentioned family physicians' offices. To the question "Is the role of specialists-physicians essential in increasing the effectiveness of ambulatory clinics' work?" 74,8% of physicians answered positively, 25,2% considered that specialists-physicians limit the functions of general practitioners and lead to additional financial expenditures.

It is well known that the accessibility of medical care is one of the most important criteria for assessment of quality of medical care [2]. It has been found out that 24,2% of physicians consider that patients apply for medical care at the early stage of the disease, 71,1% mention that the majority of patients seeking medical care have already advanced cases, and 4,7% mention that patients apply at both stages. 71,7% of physicians relate the low



rate of visits for medical care to the population's insolvency, 14% mention that it's associated with the low medical culture of the population.

Medical facilities functioning in our republic have different level of equipping. In this case it's too important to know physicians' opinion about their working conditions, wage and policy regarding reconstruction of health care system. To the question „Are you satisfied with your working conditions?„ only 25% of respondents answered positively, 48,9%, which is almost half of the respondents, were not satisfied, and for 25,7% it was difficult to answer. 72,4% of respondents considered that the average wages of physicians should be from 150 to 200 thousand drams, 20,8% mentioned from 100 to150 thousand drams and only 6,4% agreed to the wages 50–100 thousand drams.

The 61,8% of physicians estimated the volume of medical care provided by them as satisfactory, 25.4% as good, 2,9% as bad, and 9% of respondents couldn't estimate. As a reason of low quality of medical care 39,9% mentioned the absence of the necessary diagnostic equipment and materials, 21,5% high prices of medicines, and 23,2% high prices of medical care services. The 10.8% of respondents estimated the providing of their medical facilities with equipment as good, 39,8% as satisfactory, 38,6% as bad, 9,6% couldn't estimate it, and 1,2% didn't answer to the question.

Nearly one third of respondents (31,0%) reported that patients were provided with medicines by medical facility, 23% mentioned that they were provided by themselves, 6,1% thought that provision with medicines was physicians' business, and 26.6% mentioned that there were other sources.[3]

The results of the conducted survey have shown that medical care isn't accessible yet for the population because of its adverse social characteristics, thus 85,1% of physicians thought that there should be absolutely free of charge hospitals, where low-income patients could be treated, 6,1% were of opinion that there is no need for such medical facilities, and 8,5% couldn't answer to this question.

One of the ways of making the medical care more accessible is the implementation of obligatory medical insurance system. We studied the physicians' attitude towards the implementation of insurance medicine. 71,4% of them agreed to the implementation of that system, 6,9% had negative attitude to it and 21,5% couldn't answer. Only 46% of them would like to work at a medical facility working on such principle, and for 43,5% it was difficult to answer. Taking into account the social conditions of the population, 28,9% of them thought that insurance payment should be about 1000 drams, 51,4% – from1000 to 5000 drams, and 16,1% – 5000 drams and more.

In the judgment of 27,2% of physicians it would be more appropriate to implement medical insurance system into the ambulatory clinics, 13,4% considered that it should be implemented into the family physicians' offices, 35,9% pointed to the hospitals, 11,2% to the emergency service, and 12,4% thought that all mentioned units might be included.

So, based on the results of the conducted survey it can be concluded that physicians of the republic are of middle age, and they have up to 30 years' working experience. The physicians consider the role of primary medical care very important, but still don't entrust this function to a family physician. According to the physicians' opinion, the population is insolvent and apply for medical care at the late stages of diseases. The medical care is expensive enough and of low quality, as the medical facilities aren't equipped enough with materials and modern equipment, the provision of patients with medicines isn't satisfactory. Thus, it's desirable to have hospitals with absolutely free medical service for low-income patients [4].

Not only medical care and service are on a low level in the republic, but also the working conditions and wages of physicians aren't satisfactory. Consequently, the majority of physicians are of the opinion that the implementation of obligatory medical insurance might have positive influence on the patients' outcomes, as well as on the health care providers.

*Поступила 29.05.06*

## Բժիշկների շրջանում կատարած սոցիոլոգիական հարցման տվյալների հիման վրա բնակչության բուժօգնության կազմակերպման եւ որակի գնահատման վերլուծություն

Լ.Մ.Դանիելյան, Մ.Ա.Մարդիյան, Ա.Ա.Շաքարյան, Մ.Ջ.Նարիմանյան

Բնակչության բուժօգնության որակի արդյունավետության գնահատման հարցում կարևոր նշանակություն ունի առողջապահության տարբեր օղակներում աշխատող բժիշկների կարծիքի ուսումնասիրությունը:

Հարցման ենթարկված բժիշկների 91,9%-ը կարևորում է առաջնային օղակի դերը բնակչության առողջության պահպանման և ամրապնդման գործում: 48,7%-ը ԱԱՊ առավել արդյունավետ օղակ է համարում տարածքային պոլիկլինիկան:

Բուժօգնության որակի կարևոր չափանիշներից

մեկն է հանդիսանում բուժօգնության մատչելիությունը: Այսպես՝ հարցման ենթարկված բժիշկների 71,1%-ը նշում է, որ բնակչությունը բուժօգնության է դիմում արդեն հիվանդության բարդացած վիճակում և միայն 24,2%-ը՝ հիվանդության սկզբնական փուլում: 71,7%-ի կարծիքով ցածր դիմելիության պատճառը կապված է հիվանդների անվճարունակության, 14%-ի կարծիքով՝ բնակչության վատ իրազեկության հետ:

Հարցվածների 39,9%-ը գտնում է, որ որակի ապահովման կարևոր չափանիշ է առաջնային օղակում բարձր տեխնոլոգիաների ներդրումը, 44,7%-ի կարծիքով՝ անհրաժեշտ է մշակել և ներդնել բուժման ստանդարտներ, ինչը և կհստակեցնի ծառայությունների գինը:

Բժիշկների 40,6%-ի կարծիքով պարտադիր բժշկական ապահովագրական համակարգը անհրաժեշտ է ներդնել առաջնային օղակում (տեղամասային պոլիկլինիկա կամ ընտանեկան բժշկի գրասենյակ), 35,9%-ի կարծիքով՝ ստացիոնար օղակում, իսկ միայն 11,2%-ը այն ավելի արդյունավետ է համարում ներդնել այն շտապ և անհետաձգելի օգնության օղակում:

Այսպիսով,ըստ մեր հետազոտության արդյունքների, սոցիոլոգիական հարցման ենթարկված բժիշկների մեծամասնության կարծիքով բնակչության առողջության պահպանման, բուժօգնության մատչելիության, որակի ապահովման համար անհրաժեշտ է հզորացնել և ընդլայնել առողջապահության առաջնային օղակի դերը՝ առողջության պահպանման և հիվանդությունների կանխարգելման գործում:

## Анализ организации и качества медицинской помощи населению по данным социологического опроса среди врачей

Л.М.Даниелян, М.А.Мардиян, А.А.Шакарян, М.З.Нариманян

В вопросе оценки эффективности качества медицинского обслуживания населения важное значение имеет изучение мнения врачей, работающих в различных звеньях здравоохранения.

Подавляющее большинство опрошенных врачей (91,9%) подтверждают значимость первичного звена в деле охраны и укрепления здоровья населения. При этом 48,7% врачей считают наиболее эффективным звеном первичной охраны здоровья территориальную поликлинику.

Одним из важнейших критериев качества медицинского обслуживания населения является его доступность. Так, 71,1% опрошенных врачей подчеркивают, что большинство населения обращается за медицинской помощью с уже далеко зашедшими формами заболеваний и только 24,2% – в начальной стадии заболевания. Среди причин низкого уровня обращаемости населения за медицинской помощью 71,7% опрошенных врачей указали на неплатежеспособность больных, 14% врачей связывают это с низкой культурой населения.

Основными предпосылками обеспечения населения высококачественной медицинской помощью 39,9% опрошенных считают внедрение высоких технологий в первичное звено здравоохранения и 44,7% опрошенных указывают на необходимость разработки и внедрения стандартов оказания медицинской помощи, что позволит уточнить цены на предоставляемые медицинские услуги.

40,6% врачей указали на целесообразность внедрения системы обязательного медицинского страхования в первичное звено (участковая поликлиника или офис семейного врача), 35,9% – в стационарное звено и только 11,2% нашли, что она будет эффективнее при внедрении в звено скорой неотложной помощи.

Таким образом, по мнению врачей, для охраны здоровья населения, повышения качества и доступности медицинской помощи необходимо расширить и усилить функции первичного звена здравоохранения.

## References


1. *Parkhouse J., Ellin D.J., Parkhouse H.F.* The views of doctors on management and administration, Community Medicine, 1988, 10,1, p.19.
2. *Donabedian A.* The quality of care. How can be assessed? J.Amer.Med.Ass., 1988, 260, p.1743–1748.
3. *Sutherland H.J.* Measuring satisfaction with health care, Soc. Sci. Med.,1989, 28, 1, p.55–58.
4. *Camilleri D.* and O'Callaghan M. Comparing public and private hospital care service quality, Int.J.of Health Care Quality Assurance, 1998, 11, 4, p. 127–133.

УДК 615.814.1

# Графическая модель системы акупунктурных каналов (сообщение 4)

Т.У. Бако, С.Г. Габриелян

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

*375028, Ереван, ул. Орбели, 22*

*Ключевые слова:* «четыре материи организма», астрологические и биологические аспекты, функциональные группировки меридианов

В излагаемой статье предлагается принципиально новый подход к фундаментальным понятиям греко-арабо-персидско-таджикской медицины, которая основана на признании четырех стихий или элементов природы. Суть подхода заключается в сопоставлении астрологического и биологического аспектов элементов природы, что позволяет определить «четыре основные материи организма» как четыре функциональные группировки 12 основных меридианов.

В основе теоретических положений греческой, арабской, персидской и таджикской медицины лежит одно из фундаментальных понятий древней натурфилософии о первовеществах или основных элементах (стихиях) природы (*воздух, огонь, вода, земля*). Считается, что каждый из этих четырех элементов обладает определенными свойствами: воздух горячий и влажный, огонь горячий и сухой, вода холодная и сырая, земля холодная и сухая.Согласно представлениям этой медицинской школы, в человеческом организме также различают четыре основные материи, соответствующие четырем стихиям: это *кровь*, которая по своей природе подобна воздуху (т.е. горячая и влажная), *сафра* подобна огню, *лимфа* уподобляется воде, а *савда* – земле. Эти материи вырабатываются в процессе усвоения или превращения пищи. Первый этап усвоения начинается с пережевывания пищи во рту, откуда она в виде кашицы попадает в желудок, а более плотная и густая часть этой кашицы (выделения) переходит в кишечник. Второй этап происходит в печени, куда по сосудам, якобы соединяющим желудок с печенью, попадает жидкая часть кашицы. Продуктом этого этапа усвоения являются основные жидкие материи: *кровь, сафра, савда и лимфа,* которые далее следуют в кишечник, а отходы (моча) выводятся из организма через почки и мочевой пузырь. Третий этап превращения происходит в сосудах. На этом этапе четыре основные жидкие материи превращаются в составные части тканей и органов. Превращение пищи завершается в органах и тканях (четвертый этап) выработкой веществ, подобных веществам органов. Отходы этого этапа – пот и жир удаляются через кожный покров.

Согласно воззрениям этой медицинской традиции, натура человека (*мизодж* – смешение) определяется смешением четырех жидких материй, происходящим на третьем этапе превращения пищи, при этом их пропорции определяют тип темперамента. Существует девять типов живых существ и организмов: четыре простые натуры с преобладанием тепла, холода, сухости, влаги; четыре сложные натуры с преобладанием тепла и влаги, тепла и сухости, холода и влаги, холода и сухости и один редко встречающийся тип *истинно уравновешенной натуры*. Такое разделение натур отчасти вошло и в европейскую медицину. Так, к сангвиникам (*сагнвис – кровь*) относятся люди с преобладанием в натуре качеств крови (тепло и влага); к холерикам (*холе – желчь*) – люди с преобладанием сафры; к флегматикам (*флегма – слизь*) – люди с преобладанием лимфы; к меланхоликам (*мела* – черный, *холе* – желчь) – люди с преобладанием савды. Исходя из различия организмов, при лечении придавалось большое значение индивидуальным особенностям личности, особенно его натуре, и применялся строго дифференцированный подход к каждому больному [1].

На Востоке издревле астрология относилась к числу научных дисциплин, и понятие о четырех первовеществах нашло отражение и в этой науке. Как известно, на зодиакальном круге каждая стихия представляется в виде треугольника (тригон) (рис. 1). В астрологии стихией (или датой рождения) определяется характеристика знака, т.е. тип темперамента и черты характера личности, а также возможные патологические изменения в организме и энергетических каналах (меридианах). В табл. 1 представлено соответствие зодиакальных знаков основным меридианам.

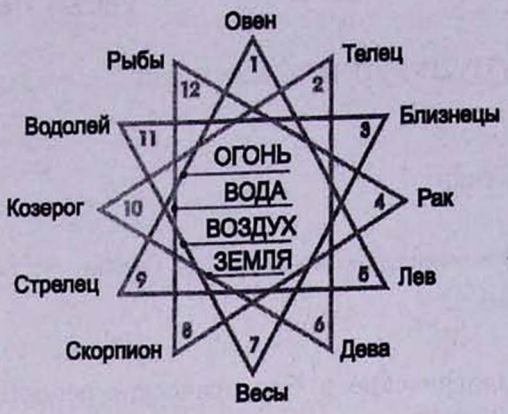



Рис.1. Круг Зодиака

Если видоизменить зодиакальный круг по подобию трансформированного круга циркуляции энергии (ТКЦЭ) [2], то станет очевидной идентичность четырех групп меридианов (TR-GI-IG, MC-P-C, VB-E-V, F-RP-R) (рис.2) и четырех тригонов стихий (рис.3). Исходя из этого, а также учитывая известные соответствия зодиакальных знаков и основных меридианов (табл. 1), представим биологический и астрологический аспекты четырех стихий в сводной табл. 2.

*Таблица 1*

*Таблица соответствия знаков Зодиака и основных меридианов*

| Знак Зодиака | | Меридиан | |
|---|---|---|---|
| 1 | Овен | легких | P |
| 2 | Телец | толстой кишки | GI |
| 3 | Близнецы | желудка | E |
| 4 | Рак | селезенки-поджелудочной железы | RP |
| 5 | Лев | сердца | C |
| 6 | Дева | тонкой кишки | IG |
| 7 | Весы | мочевого пузыря | V |
| 8 | Скорпион | почек | R |
| 9 | Стрелец | перикарда | MC |
| 10 | Козерог | трех обогревателей | TR |
| 11 | Водолей | желчного пузыря | VB |
| 12 | Рыбы | печени | F |

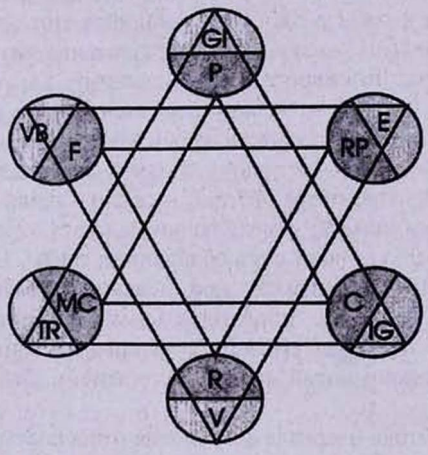



Рис.2. Группы ручных и ножных меридианов

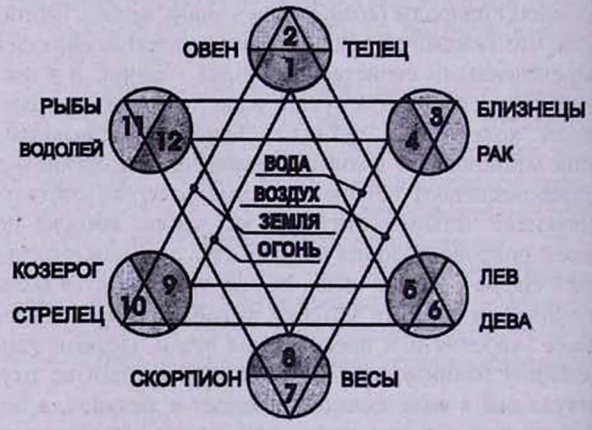



Рис.3. Видоизмененный круг Зодиака

После этого нетрудно прийти к заключению, что «четыре основные материи организма» это, по сути, соединения ручных и ножных меридианов, которые по нашему убеждению, являются важными функциональными группировками данной системы (табл. 3).

*Таблица 2*

*Сводная таблица астрологического и биологического аспектов четырех первовеществ*

| Знаки Зодиака | Стихия | Основная материя организма | Тип темперамента | Функциональная группировка (соединение) | Меридианы |
|---|---|---|---|---|---|
| Овен<br>Лев<br>Стрелец | ОГОНЬ | сафра | холерик | ручных инь меридианов | легких<br>сердца<br>перикарда |
| Рак<br>Скорпион<br>Рыбы | ВОДА | лимфа | флегматик | ножных инь меридианов | селезенки-поджелудочной железы<br>почек<br>печени |
| Телец<br>Дева<br>Козерог | ЗЕМЛЯ | савда | меланхолик | ручных ян меридианов | толстой кишки<br>тонкой кишки<br>трех обогревателей |
| Близнецы<br>Весы<br>Водолей | ВОЗДУХ | кровь | сангвиник | ножных ян меридианов | желудка<br>мочевого пузыря<br>желчного пузыря |

*Таблица 3*

| Стихия | Основная материя организма | Функциональная группировка (соединение) |
|---|---|---|
| ОГОНЬ | сафра | ручных инь меридианов *P - C - MC* |
| ВОДА | лимфа | ножных инь меридианов *RP - R - F* |
| ЗЕМЛЯ | савда | ручных ян меридианов *IG - GI - TR* |
| ВОЗДУХ | кровь | ножных ян меридианов *E - V - VB* |

*Поступила 30.03.06*

## Կետուղիների համակարգի գրաֆիկական մոդել
**(հաղորդագրություն 4)**

Թ. Հ. Բաքո, Ս.Գ. Գաբրիելյան

Սույն շարադրանքում առաջարկվում է սկզբունքորեն նոր մոտեցում հունա-արաբա-պարսկա-տաջիկական բժշկության տեսական դրույթներին, որոնք հիմնված են բնության չորս տարրերի կամ տարերքների գաղափարի վրա: Նոր մոտեցման էությունը կայանում է բնության տարերքների աստղաբաշխական և կենսաբանական մեկնաբանությունների համադրման մեջ, ինչը թույլ է տալիս «օրգանիզմի չորս հիմնական նյութերը» բնորոշել որպես 12 դասական կետուղիների ֆունկցիոնալ խմբավորումներ:

## Graphic model of the system of acupuncture channels (communication 4)

T. U. Bako, S. G. Gabrielyan

A novel approach to the fundamental concepts of the Greek, Arab, Persian and Tajik medicines accepting four elements of nature is suggested.

The essence of this approach is in comparing the astrological and the biological aspects of the elements of nature which enables defining the four basic matters of the body as four functional groupings of 12 basic meridians.

### Литература

1. Мудрость веков. Древняя медицина о сохранении здоровья. Л.,1991.

2. *Бако Т.У., Габриелян С.Г.* Графическая модель системы акупунктурных каналов. Мед. наука Армении НАН РА, 2005, 2, с. 107; 4, с. 101; 2006, 1, с. 114.