

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

“Медицинская наука Армении”

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

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

Периодичность издания 4 номера в год.

Главный редактор

Акопян В. П.

Editor-in-Chief

Hakopian V.P.

Заместители главного редактора

Зильфян А. В.

Адамян К. Г.

Assistant Editors

Zilfian A. V.

Adamian K.G.

Ответственный секретарь

Баласанян М.Г.

Secretary-in-Chief

Balasanian M.G.

Редакционная коллегия

Габриелян Э.С.

Галоян А.А.

Стамболцян Р.П.

Editorial Board

Gabrielian E.S.

Galoyan A. A.

Stamboltsian R.P.

Редакционный совет

Абрамян Р.А.

Авдалбекян С.Х.

Агаджанов М.И.

Азнаурян А.В.

Александрян Ю.Т.

Брехер А. (США)

Вартазарян Н. Д.

Галстян А.М.

Гангули А. (Индия)

Дилин 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.

Середин С.Б. (Россия)

Сисакян С. А.

Ханамирян Р.М.

Худавердян Д. Н.

Шекоян В.А.

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)

Mkrtschian L.M.

Oganov R. G (Russia)

Prokhorov A. V. (Belarus)

Sarukhanian H. V.

Seredenin S.B. (Russia)

Shekoyan V.A.

Sissakian S.H.

Vardazaryan N.D.

Zinkovich I.I. (Ukraine)

О некоторых экстрагипофизарных механизмах регуляции адренокортикальной функции

К.П. Аракелян, Д.Н. Худавердян

*Кафедра нормальной физиологии ЕРГМУ им. М. Гераци
375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, экстрагипофизарная регуляция стероидогенеза, хромофинная ткань, адаптация

Приспособление организма к экстремальным воздействиям обеспечивается сбалансированной деятельностью нейроэндокринной системы, где взаимодействию автономной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (ГГНС) придается первостепенное значение. Классические представления о взаимодействии этих систем и их роли в реализации стресс-реакции и адаптации в последние годы переосмысливаются и дополняются новыми данными, свидетельствующими о наличии в каждом из этих звеньев регуляции собственных ауторегуляторных механизмов функционирования, интегрированных в целостную ответную реакцию. Исходя из этого, становится крайне актуальным анализ современного состояния вопроса центральных и периферических механизмов регуляции выходного звена этих влияний – стероидогенеза. Предпосылкой к подобной постановке вопроса явились накопившиеся к настоящему времени данные [16-18,34], а также результаты проведенных нами исследований о существенной роли парагипофизарных механизмов регуляции стероидогенеза в реализации стресс-реакции [5].

Еще в 70-х годах прошлого столетия была выдвинута гипотеза о возможности экстра- или парагипофизарной регуляции адренокортикальной функции как в норме, так и в условиях стресса [4]. Было установлено, что удаление гипофиза у экспериментальных животных приводит к развитию кортико-стероидной недостаточности, сопровождающейся выраженной атрофией надпочечников (масса надпочечников в ряде случаев составляла около 50% от нормы) и угнетением секреторно-синте-

тических процессов в корковом слое надпочечников, а также падением уровня глюкокортикоидов в крови от 3 до 5 раз. Однако интересным было то, что при действии на организм гипофизэктомированных животных разных экстремальных факторов концентрация глюкокортикоидов в крови возрастала также быстро, как и у животных контрольной группы: на 15-й минуте при болевом раздражении [4], на 30-й минуте при компрессии мягких тканей [7] и при жесткой иммобилизации крыс на спине [3]. Таким образом, авторами было установлено, что удаление гипофиза не исключает возможности активации коры надпочечников и ее быстрого включения в стрессорную реакцию. Результаты этих исследований явились основой для заключения о существовании экстрагипофизарных механизмов стероидогенеза и реализации стресс-реакции.

Накопившиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что в регуляции стероидогенеза помимо АКГГ принимают участие как нервные механизмы, так и целый ряд гуморальных факторов, более того в последние годы особая роль отводится внутринадпочечниковым регуляторным механизмам. В данном обзоре обобщены результаты исследований экстрагипофизарных механизмов регуляции стероидогенеза.

Особенности строения, развития, кровообращения и иннервации надпочечников. Как известно, надпочечники это парные железы, состоящие из стероид-продуцирующей адренокортикальной и катехоламин-продуцирующей хромофинной ткани. У млекопитающих кора надпочечников состоит из трех зон, отличающихся как

морфологически, так и продуцируемыми гормонами: клубочковая зона является источником минералокортикоидов, пучковая зона продуцирует преимущественно глюкокортикоиды – кортизол и кортикостерон, а сетчатая – андрогены (преимущественно дегидроэпиандростерон).

Закладка корковой зоны обнаруживается у зародыша человека уже на 5-й неделе внутриутробного развития. Кора надпочечников формируется из скопления целомического эпителия, расположенного по обе стороны корня брыжейки в краниальном конце почки. В дальнейшем эти эпителиальные утолщения, образованные крупными клетками с ацидофильной цитоплазмой, собираются в компактное интерреналовое тело. Оно и является зачатком первичной (фетальной) коры будущих надпочечников. Уже к 8-й неделе внутриутробного развития первичная кора имеет 2 хорошо выраженные зоны: фетальная и дефинитивная, которые отделены друг от друга тонкой промежуточной зоной [75]. После рождения кора надпочечников перестраивается. По мнению многих исследователей, столь быстрая перестройка коры с исчезновением фетальной зоны у новорожденного (т.е. после того как прерывается связь между плацентой и плодом) свидетельствует о ключевой роли в развитии надпочечников факторов, выделяемых самой плацентой. Более того, установлено, что стероид-продуцирующие системы матери, плаценты и плода настолько тесно взаимосвязаны и взаимозависимы, что часто объединяются в единый фетоплацентарный комплекс (feto-placental unite). Так, плацента млекопитающих способна трансформировать C19 стероиды в эстрогены, однако из-за отсутствия энзима P450c17 плацента не в состоянии синтезировать сами C19 стероиды из прегненолона [75]. Фетальная же кора надпочечников, напротив, может секретировать C19 стероиды, в частности стероид дегидроэпиандростерон, который и в дальнейшем, поступая в плаценту, преобразуется в эстрогены, поступающие в организм матери (известно, что основным эстрогеном, синтезируемым в плаценте человека, является эстриол). Синтезируемый в плаценте эстриол способен в свою очередь регулировать активность плацентарного фермента 11 β -HSD-2 (11бета-стероиддегидрогеназа тип 2), который является важным компонентом плацентарного барьера, препятствуя

поступлению глюкокортикоидов из организма матери в организм плода [53, 86]. Незначительные количества глюкокортикоидов, которые все же проходят через плацентарный барьер, могут ингибировать секрецию АКТГ, а соответственно и секрецию кортизола и дегидроэпиандростерона в организме плода [75]. Более того, к концу беременности в плаценте секретируется большое количество кортиколиберина, способного влиять на продукцию АКТГ в гипофизе плода и тем самым также косвенно влиять на развитие и функцию фетальной коры надпочечников. Установлено также, что фетальный кортизол способен активировать продукцию кортиколиберина в плаценте, который, как известно, может непосредственно стимулировать секрецию кортизола в дефинитивной зоне фетальной коры надпочечников [64].

К настоящему времени установлено, что в развитии коры надпочечников млекопитающих важную роль играет также целый ряд биологически активных факторов роста, таких как Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) [74], Epidermal Growth Factor (EGF) [24], Insuline Like Growth Factors (IGF-II и IGF-I) [8], Transforming Growth Factors (TGF β) [88], являющихся модуляторами и (или) посредниками физиологических эффектов АКТГ.

Мозговая ткань закладывается у зародыша человека на 6-7-й неделе внутриутробного периода. Из общего зачатка симпатических ганглиев, располагающегося в аортальной области зародыша, выселяются нейробласты (симпатобласты), которые внедряются в интерреналовое тело, где размножаются и дают начало мозговой части надпочечников. Помимо адреналина и норадреналина, везикулы хромафинных клеток содержат ряд трансммиттеров, нейропептидов и протеины, которые могут высвобождаться вместе с катехоламинами [102]. Следует отметить, что организация двух зон надпочечников неодинакова у разных видов животных. Так, у земноводных и птиц хромафинная ткань представлена только в виде островков, а у рептилий сконцентрирована в одном полюсе железы [27]. У млекопитающих граница между корой и мозговым веществом четко выражена [27, 79], что, однако, абсолютно не исключает наличия тесных контактов между стероид-продуцирующими адренокортикоцитами и хромафинными клетками медуллы.

Надпочечники имеют достаточно хорошо

выраженную сосудистую систему и относятся к интенсивно кровоснабжаемым органам. Например, надпочечники крыс составляют лишь 0,02% массы тела, однако получают более 0,14% сердечного выброса [83]. Установлено, что мозговой слой и кора имеют общее кровоснабжение. Артерии, входящие в надпочечник, разветвляются на артериолы, образующие густую субкапсулярную сеть, от которой отходят капилляры, снабжающие кровью кору. Их эпителий фенестрирован, что облегчает поступление стероидных гормонов в кровь и различных продуктов эндо- и экзогенной природы в различные зоны надпочечных желез. Из сетчатой зоны капилляры вступают в мозговую часть, где принимают вид синусоидов и сливаются в венулы, которые переходят в венозные сплетения мозгового вещества. Наряду с ними в мозговую часть входят также артерии, берущие начало от субкапсулярной сети. Таким образом, кровь из коркового слоя прежде чем попасть в системный кровоток проходит через мозговой слой надпочечников, в результате чего хромафинные клетки оказываются под влиянием высокой концентрации кортикостероидов [5]. При понижении содержания глюкокортикоидов (например, у гипопитуитарных крыс) резко падает активность фермента фенилэтанол-*N*-метилтрансферазы, что сопровождается выраженным нарушением биосинтеза адреналина (при этом нарушается, в частности, метилирование норадреналина), более того, было показано, что введение глюкокортикоидов гипопитуитарным животным восстанавливает активность фенилэтанол-*N*-метилтрансферазы до нормы [5].

Регуляция кровотока в надпочечниках осуществляется различными нервными и гуморальными механизмами, которые в большинстве случаев очень тесно взаимосвязаны. Установлено, что раздражение чревного нерва может привести к увеличению кровотока в надпочечниках. Как считают многие авторы, эффект *n. splanchnicus* на кровоток в надпочечниках опосредован локальным высвобождением ряда нейропептидов. Так, VIP, мет-энкефалин приводят к вазодилатации, в то время как нейропептид Y (NPY) вызывает вазоконстрикцию [50]. Известно, что АКТГ также может влиять на гемодинамику надпочечников, резко повышая ее, и этот эффект в основном проявляется перераспределением крови: вазо-

констрикция в мозговом веществе сопровождается расширением кортикальных синусоидов [48]. Однако существуют и другие объяснения механизмов такого влияния АКТГ. Столь выраженный вазодилататорный эффект в коре объясняется дегрануляцией тучных клеток, сосредоточенных в субкапсулярном пространстве. Под действием АКТГ происходит дегрануляция этих клеток и высвобождение таких вазоактивных субстанций, как гистамин, серотонин. При ингибировании процессов дегрануляции тучных клеток вазомоторные эффекты АКТГ почти полностью исчезают, что еще раз подтверждает роль этих клеток в вазомоторных эффектах АКТГ [51,52]. При субмаксимальных концентрациях АКТГ в среде установлена непосредственная зависимость между скоростью кровотока и интенсивностью секреции стероидов [58]. Более того, такая зависимость обнаружена даже в условиях отсутствия АКТГ в перфузируемой среде [87].

Известно, что секретируемые эндотелием сосудов факторы (NO, адреномедуллин, эндотелин и др.) также участвуют в локальной регуляции кровотока. Так, установлено, что подавление синтеза NO приводит к уменьшению кровотока и в коре и мозговом веществе, с другой стороны, перфузия надпочечников средой с дефицитом L-аргинина оказывает вазоконстрикторный эффект. Важно также отметить, что вазорегуляторные эффекты АКТГ не опосредованы действием NO [21].

Еще один известный фактор, продуцируемый эндотелием, адреномедуллин, способен стимулировать кровоток в надпочечниках [73].

Согласно классическим представлениям, надпочечники получают эфферентные нервные импульсы главным образом по чревным и блуждающим нервам [2]. В кору входят безмиелиновые постганглионарные симпатические волокна, а в мозговую часть — преганглионарные (миелиновые) симпатические волокна. Согласно современным представлениям, существуют 2 источника эфферентной иннервации коры надпочечников. В качестве первого источника рассматривается мозговое вещество надпочечников, т.е. кора является мишенью для постганглионарных адреномедулярных нервных волокон. Таким образом, в функции постганглионарных нервных клеток, из которых сформировано мозговое вещество, входит

также непосредственная иннервация адренокортикальных клеток [49]. Второй источник нервных волокон, иннервирующих надпочечники, менее изучен. Однако установлено, что тела нервных клеток, от которых берут начало волокна второго типа, находятся за пределами надпочечников и их отростки входят в кору в составе адринальных нервов вместе с кровеносными сосудами. Такие нервные волокна, непосредственно контактирующие с адренокортикоцитами, были впервые описаны в надпочечниках крыс и свиней в 70-х годах прошлого столетия [91], в дальнейшем — и в надпочечниках человека [29].

Установлено, что адринальные нервы играют исключительно важную роль и в процессах развития гипертрофии надпочечников при повреждении контралатеральной надпочечной железы [25], а также в регуляции циркадного ритма секреции глюкокортикоидов [28].

Механизмы влияния чревного нерва на функцию адренокортикоцитов недостаточно изучены. Согласно литературным данным, перерезка чревного нерва приводит к подавлению [30], а его стимуляция — к повышению реакции надпочечников на АКТГ [31]. Более того, на изолированных надпочечниках свиней было показано повышение интенсивности секреции альдостерона, кортизола [17] и андростендиона [34] при раздражении *p. splanchnicus*.

Как было указано выше, один из источников иннервации коры — это так называемые интраадринальные нервы. Впервые в надпочечниках Hökfelt et al. [54] описали интраадринальную (“внутреннюю”) VIP-эргическую нейрональную систему с нервными клетками, расположенными в мозговом веществе, и волокнами, расположенными в гломерулярной зоне. В последующем исследователями были обнаружены и другие интраадринальные “внутренние” пептидэргические волокна, выделяющие на своих окончаниях такие медиаторы, как субстанция Р, NPY [66]. Причем термин “внутренняя” пептидэргическая нейрональная система применяется авторами лишь в том случае, когда полностью доказывается локализация тел нейронов в мозговом веществе и их отростков в коре. К сожалению, не во всех работах, посвященных изучению иннервации надпочечников, четко указывается, является ли то или иное пептидэргическое волокно, иннервирующее кору, “внутренним”.

Взаимодействия между хромафинной тканью и адренокортикоцитами. В последние годы особо изучаются паракринные взаимодействия между корой и хромафинной тканью и их роль в регуляции стероидогенеза. Важная роль паракринного влияния хромафинной ткани на стероидогенез была показана в системе кокультуры бычьих адренокортикоцитов с хромафинной тканью. Секретируемые хромафинными клетками факторы оказывали стимулирующее влияние на стероидогенез как при непосредственном контакте хромафинной ткани с адренокортикоцитами, так и при изолировании двух типов клеток специальной полупроницаемой мембраной [47]. Оказалось, что в надпочечниках существуют многочисленные контакты между адренокортикоцитами и хромафинными клетками, создающие хорошую возможность для постоянных паракринных взаимодействий *in vivo*. Впервые в работе Fortak et al. было установлено, что во всех слоях коры надпочечников присутствуют хромафинные клетки [39]. Более того, очаги хромафинных клеток могут обнаруживаться также в субкапсулярном пространстве надпочечников [19]. Контакты между двумя типами клеток обеспечиваются также благодаря отросткам хромафинных клеток, находящихся в мозговом веществе [41]. Интересно отметить, что некоторыми исследователями обнаружены также кортикальные клетки, локализованные в толще хромафинной ткани [19].

Исходя из вышеизложенного, возникает вопрос: какие активные факторы, выделяемые хромафинными клетками, могут участвовать в паракринной регуляции. Оказывается, наряду с катехоламинами, мозговым веществом надпочечников секретируются многочисленные нейротрансмиттеры и нейропептиды, регулирующие стероидогенез. Ниже будет представлена роль катехоламинов и некоторых других факторов в интраадринальной регуляции стероидогенеза.

Роль адреналина и норадреналина в регуляции стероидогенеза. Как показали проведенные в нашей лаборатории исследования, уже через 5 минут после внутривенного введения подопытным животным (крысам) минимальных доз адреналина, вызывающих видимую активацию дыхания и сердечной деятельности, в крови развиваются видимые достоверные сдвиги в содержании кортизола [1]. Показано, что адреналин оказывает

быстрое стимулирующее влияние на секрецию глюкокортикоидов и в первичной культуре бычьих адренокортикоцитов, причем авторами указана даже та концентрация адреналина (10^{-6} М), при использовании которой достигается максимальный эффект [47].

Кроме острого (быстрого) эффекта в литературе описан и длительный стимулирующий эффект катехоламинов на стероидогенез изолированных адренокортикальных клеток, причем исследователями доказано их стимулирующее влияние непосредственно на активность целого ряда ферментов, ответственных за стероидогенез [35]. Показано также, что при перфузии изолированных надпочечников свиней средами, содержащими адреналин и норадреналин также в концентрации 10^{-6} М, наблюдается достоверное повышение секреции кортизола, альдостерона [34] и андростендиона [17].

Роль внутринадпочечниковых нейропептидов в регуляции стероидогенеза. В настоящее время известно, что кроме катехоламинов хромафинные клетки способны синтезировать целый ряд нейропептидов, которые могут запасаться в везикулах вместе с катехоламинами (натрийуретический пептид, соматостатин, динарфин, субстанция Р и др.). Первыми нейропептидами, обнаруженными в мозговом веществе надпочечников, были энкефалины [85]. Показано, что многие из нейропептидов, обнаруженных в адреномедуллярных клетках, обладают способностью влиять на продукцию стероидов, оказывая как стимулирующее, так и ингибирующее влияние. Так, VIP [20], вазопрессин [81] и субстанция Р [94] обладают способностью стимулировать секрецию как глюко-, так и минералокортикоидов. И наоборот, влияние соматостатина [82] и натрийуретического пептида [77] на стероидогенез проявляется в основном ингибирующим влиянием на продукцию минералокортикоидов. Причем показано, что хромафинная ткань может продуцировать даже два типа натрийуретических пептидов: атриальный натрийуретический пептид (Atrial Natriuretic Peptide – ANP) и мозговой натрийуретический пептид (Brain Natriuretic Peptide – BNP), известный также под названием фактор, ингибирующий секрецию альдостерона (Aldosterone Secretion Inhibitory Factor – ASIF) [77]. Считается, что паракринное влияние на клубочковую зону обеспечивается хро-

мафинными клетками, расположенными непосредственно в субкапсулярном слое коры рядом с клубочковой зоной.

Можно предположить, что в мозговом веществе содержатся различные субпопуляции хромафинных клеток, которые синтезируют различные пептиды, высвобождение которых регулируется нейротрансмиттерами, выделяемыми в окончаниях п. splanchnicus. Интересно, что ряд цитокинов ($\text{IL-1-}\alpha$, $\text{TNF-}\alpha$), секретируемых адренокортикоцитами, могут влиять на биосинтез мет-энкефалина, VIP, нейротензина, субстанции Р в хромафинных клетках [37].

Внутринадпочечниковая система кортиколиберин – АКТГ. Как известно, ГГНС играет важную роль в регуляции стероидогенеза. В литературе имеются работы, указывающие на возможность непосредственного влияния кортиколиберина на стероидогенез, иначе говоря, кортиколиберин обладает эффектами, которые не опосредованы высвобождением гипоталамического АКТГ. Так, было показано, что у гипоталамизированных крыс кортиколиберин оказывает трофическое влияние на кору надпочечников [16]. Более того, нейтрализация кортиколиберина с помощью антител может вызывать резкое понижение концентрации кортикостерона, при этом уменьшение концентрации АКТГ менее выражено [95,96]. Механизмы влияния кортиколиберина на кору надпочечников остаются окончательно невыясненными. Показано, что кортиколиберин не может оказывать прямого влияния на стероидогенез в первичной культуре адренокортикоцитов [96], хотя в литературе имеются данные о наличии кортиколибериновых рецепторов в коре надпочечников [100]. Кроме того, кортиколиберин способен улучшать кровоток в коре надпочечников только при сочетанном действии вместе с АКТГ. На другой модели было показано, что кортиколиберин способен стимулировать секрецию глюкокортикоидов в адренокортикоцитах только в кокультуре с хромафинной тканью [9]. Ранее некоторые исследователи не исключали возможности внутринадпочечникового синтеза АКТГ. И действительно, в последние годы была доказана возможность синтеза АКТГ в надпочечниках человека [89]. Более того, в мозговом веществе надпочечников человека [89] и крыс [71] обнаружен фактор, обладающий кортиколиберинподобной иммунореактивностью.

Доказано, что этот адrenalный пептид идентичен гипоталамическому, и его продукция усиливается в ответ на различные физиологические стимулы, такие как стимуляция *p.splanchnicus* [30], введение никотина [97], $\text{IL-1 } \beta$ [72,97]. Интересно, что работа внутринадпочечниковой системы кортиколиберин-АКТГ также регулируется по принципу обратной связи. Так, введение в организм кортизола ведет к резкому подавлению секреции интраадrenalного АКТГ и кортиколиберина [12]. И наоборот, внутринадпочечниковая секреция АКТГ и кортиколиберина резко активируется у гипопизэктомизированных крыс [71].

Эндотелий и стероидогенез. Известно, что различные факторы, выделяемые эндотелием сосудов, обладают достаточно широким спектром биологического действия. С одной стороны, они участвуют в регуляции местного кровотока, с другой – выступают в качестве гуморальных регуляторов различных функций организма. Согласно литературным данным, некоторые факторы, продуцируемые эндотелием, могут непосредственно влиять и на адrenalную функцию. Так, эндотелин-1 стимулирует секрецию альдостерона [42]. Показано, что в гломерулярной зоне коры надпочечников человека присутствуют оба субтипа эндотелиальных рецепторов (ET_A и ET_B), в то время как в других зонах обнаружен только один из них – ET_B [26]. Эндотелин-1 способен также стимулировать секрецию глюкокортикоидов [14], и такой эффект, по мнению авторов, обусловлен его действием на ET_B рецепторы. Интересно, что секреция эндотелина-1 резко увеличивается при стрессорных реакциях организма, причем помимо влияния на стероидогенез, он резко улучшает кровоток в надпочечниках.

В надпочечниках обнаружены также специфические рецепторы для адреномедуллина [62], более того показано, что адреномедуллин может быть синтезирован также со стороны хромаффинных клеток и даже в гломерулярной зоне [63]. Данные литературы относительно эффектов адреномедуллина противоречивы. В зависимости от условий адреномедуллин может как стимулировать, так и тормозить секрецию альдостерона [62,73].

Роль жировой ткани в регуляции стероидогенеза. Согласно традиционным представлениям, основной функцией адипоцитов в организме

является накопление резервного жира, принимающего участие в трофике, энергообразовании и метаболизме воды и пр. В последние годы жировая ткань стала рассматриваться как важный эндокринный орган, принимающий участие в регуляции метаболизма и поддержании гомеостаза. Первым среди факторов, секретируемых адипоцитами, был описан лептин [104]. Как известно, ему отводится важная роль в регуляции аппетита, кроме того, он имеет широкий спектр периферических эффектов в печени, мышцах, в эндотелиальных клетках [84]. Согласно современным представлениям, адипоциты способны продуцировать большое количество других факторов белковой или пептидной природы, таких как ангиотензиноген, ангиотензин II, IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$ и другие [36].

Согласно клиническим данным, ожирение часто сопровождается гиперальдостеронизмом [46], более того, по мнению некоторых исследователей, в организме имеется непосредственная зависимость между уровнем альдостерона и массой жировой ткани [46], резко возрастает частота различных эндокринных патологий и, в частности, нарушений со стороны ГНЧ, а у подростков с ожирением чаще наблюдается высокая концентрация адrenalных андрогенов и, как результат этого, часто развивается преждевременное половое созревание [36]. Механизмы непосредственного взаимодействия жировой ткани с адренокортицитами были выяснены в последние годы немецкими исследователями [33,36,67]. Было обнаружено, что некий активный фактор, выделяемый человеческими адипоцитами, вызывает активацию стероидогенеза в адренокортикальной клеточной линии NCI-H295R. Стимуляция этих клеток кондиционированной средой адипоцитов проявляется выраженным усилением секреции альдостерона, кортизола и даже дегидроэпиандростерона, хотя эффект более выражен в отношении минералокортикоидов. Установлено также, что фактор, секретируемый в адипоцитах, вызывает экспрессию StAR-протеина (Steroidogenic acute regulatory protein) в адренокортикальной клеточной линии NCI-H295R, этот протеин, как известно, является важным внутриклеточным регулятором синтеза кортизола и альдостерона [84]. Структура обнаруженного активного фактора пока не установлена. Авторы полагают, что фактор достигает коры надпочечников в составе крови, однако, не исклю-

и паракринное влияние адипоцитов, которые, как известно, также представлены в коре надпочечников. И действительно, в литературе имеются данные о возможности развития синдрома Кушинга у больного с интраадrenalной миелипомой [67]. Как полагают авторы, активация продукции кортикостероидов у таких больных является результатом именно межклеточных, паракринных взаимодействий между адипоцитами и адренокортикальными клетками.

Кальцийрегулирующие гормоны и стероидогенез. Согласно современным представлениям, кальцийрегулирующие гормоны принимают активное участие в регуляции стероидогенеза. Причем, с одной стороны, регуляторное влияние опосредовано колебанием уровня экстраклеточного кальция, а с другой – непосредственной рецепцией этих гормонов адренокортикоцитами. Установлено, что адренокортикоциты могут выступать в качестве мишеней для действия кальцийрегулирующих гормонов. Так, установлено, что и паратгормон (PTH) и родственный ему пептид (PTH-related peptide - PTHrP), который, как известно, также синтезируется в организме и обладает гиперкальциемическим эффектом, способны вызывать активацию базальной секреции кортикостероидов, более того в надпочечниках обнаружены и рецепторы к обоим пептидам [22,70,90,92,93]. По мнению авторов, именно этим можно объяснить умеренную гипертензию, наблюдаемую у лиц с первичным гиперпаратиреозом [70]. Кроме того, уровень PTH и PTHrP значительно повышен при адринальных карциномах, сопровождающихся синдромом Кушинга и псевдогиперпаратиреозом [68]. Другой кальцийрегулирующий пептид – calcitonin gene-related peptide – также играет важную роль в регуляции деятельности ГНЧС как в покое, так и в условиях стресс-реакции [38,55,90].

Иммунная система и стероидогенез. В последние годы достаточно интенсивно изучаются взаимодействия (многими авторами используется термин “crosstalk”) между иммунной системой и ГНЧС. Медиаторы иммунной системы (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) могут непосредственно влиять на адринальный стероидогенез. Например, IL-1, IL-2 и IL-6 способны стимулировать стероидогенез в коре надпочечников [78,100], и наоборот, TNF- α и Interferon- γ способны подавлять рост коры

надпочечников [56]. Учитывая то обстоятельство, что цитокины обладают в основном лишь местными эффектами и их концентрация в крови достаточно низка, чтобы оказывать дистантное действие на физиологические функции, регуляция деятельности того или иного органа осуществляется в основном за счет местной, локальной продукции цитокинов. В надпочечной железе можно выделить два основных источника продукции цитокинов: клетки иммунной системы и клетки надпочечников.

Кора надпочечников обильно инфильтрирована макрофагами, которые обладают способностью продуцировать различные цитокины: IL-1 [43], IL-6 [44], TNF- α [45]. Известно также, что моноциты могут продуцировать так называемый “поп-АСТН”-фактор, который стимулирует продукцию кортизола в коре надпочечников [99]. В свою очередь, продукция цитокинов, как известно, тесно связана с симпатoadrenalовой системой. Эта связь обеспечивается большим количеством β -адренорецепторов на поверхности макрофагов [69], с другой стороны, глюкокортикоиды являются сильным ингибитором секреции цитокинов [40,59].

Клетки надпочечников также обладают способностью продуцировать ряд интерлейкинов. Присутствие IL-1-подобного фактора было обнаружено в хромофинных клетках мышей и крыс [13]. У человека IL-1 обнаруживается в основном в клетках сетчатой зоны коры [43]. Что касается IL-6 и TNF- α , в надпочечниках крыс эти цитокины были обнаружены в гломерулярной зоне коры, а также в очень незначительных количествах в ретикулярной и пучковой зонах. Более того, установлено, что их секреция подчинена регуляторному влиянию таких факторов, как ангиотензин II [60], АКТГ [61]. В надпочечниках человека доказана возможность продукции этих цитокинов, в основном в сетчатой зоне, а также в стероидпродуцирующих клетках, локализованных в толще хромофинной ткани [44].

Многие исследователи полагают, что в качестве посредников действия интерлейкинов могут выступать простагландины. Так, стимулирующий эффект IL-1 полностью исчезает при применении блокаторов циклооксигеназы [103]. В качестве посредника действия IL-1 может выступать и внутринадпочечниковая система кортиколиберин – АКТГ, при блокаде которой также исчезают

эффекты IL-1 [10]. Хотя на сегодняшний день рецепторы IL-1 в хромафинной ткани не обнаружены, некоторые исследователи полагают, что их эффект может быть опосредован и катехоламинами [78].

Интересно, что в надпочечниках человека IL-6 обнаруживается преимущественно в сетчатой зоне коры, а в первичной культуре человеческих адренокортикоцитов IL-6 стимулирует преимущественно секрецию адренальных андрогенов [80]. TNF- α также совместно с IL-1 и IL-2 может оказывать модулирующее влияние на ГГНС, а в надпочечниках TNF- α способен ингибировать индуцированную ангиотензином-II и АКТГ секрецию альдостерона [76]. TNF- α влияет также на экспрессию энзима P450 в эмбриональной коре надпочечников, изменяя интенсивность синтеза андрогенов [57].

Таким образом, имея разное онтогенетическое происхождение, кора и хромафинная ткань надпочечников объединены в одну железу, причем это не простое механическое объединение. Благодаря многочисленным непосредственным контактам между двумя типами клеток, а также особенностям иннервации и кровообращения, адренокортикоциты и хромафинные клетки функционально взаимосвязаны на всех этапах онтогенеза. В надпочечниках функционирует целый ряд взаимозависимых нейрогуморальных систем регуляции стероидогенеза:

а) адренокортикоциты и макрофаги секретируют цитокины, модулирующие продукцию хромафинными клетками катехоламинов и ряда регуляторных пептидов, которые, в свою очередь, участвуют в регуляции стероидогенеза в надпочечниках;

б) важным компонентом регуляции стероидогенеза является локальная система продукции кортиколиберина и АКТГ, которая образована, с одной стороны, мозговым веществом (хромафинные или другие клетки) и (или) интраадrenalными нервами, как источниками секреции кортиколиберина, а с другой – хромафинными клетками, как мишенями для действия внутринадпочечникового кортиколиберина и источниками продукции внутринадпочечникового АКТГ. Интраадrenalная система кортиколиберин – АКТГ может включиться не только в трансагипофизарные, но и парагипофизарные механизмы реализации компенсаторно-приспособительных реакций;

в) роль нейротрансмиттеров, обнаруженных в окончаниях нервных волокон, не ограничивается лишь вазомоторными эффектами (как полагалось ранее). Выделяемые нейротрансмиттеры могут, с одной стороны, непосредственно влиять на процесс роста и стероидогенеза, а с другой – модулировать эффекты разнообразных гуморальных регуляторных факторов на кору;

г) процесс стероидогенеза находится под постоянным регуляторным влиянием „кортико-стероид-рилизинг“-факторов, секретируемых адипоцитами, а также ряда локальных факторов, выделяемых эндотелием.

Резюмируя вышеизложенные данные, можно заключить, что участие надпочечников в компенсаторно-приспособительных реакциях организма регулируется функциональной системой реализации, объединяющей в единое целое трансагипофизарные, экстрагипофизарные и местные ауторегуляторные механизмы стероидогенеза.

Поступила 23.02.07

Մակերիկամների կեղևի ֆունկցիայի կարգավորման մի շարք արտահիպոֆիզային մեխանիզմների մասին

Կ.Պ. Առաքելյան, Դ.Ն. Խոնդավերդյան

Հոդվածում ամփոփված են մակերիկամների ֆունկցիայի տրանս- և արտահիպոֆիզային կարգավորման մասին վերջին տասնամյակների ընթացքում հրապարակված մի շարք աշխատանքներ: Ինչպես հանգստի պայմաններում, այնպես էլ սթրեսային իրավիճակներում մակերիկամային ստերոիդոգենեզը կարգա-

վորվում է հիպոթալամու-հիպոֆիզ-մակերիկամային համակարգի տարրեր մակարդակներում նյարդային, իմունային և էնդոկրին համակարգերի մշտական փոխներգործության շնորհիվ: Ավելին, հայտնաբերված է նաև, որ մակերիկամներում գործում են մի շարք կարևորագույն լոկալ կարգավորիչ համակարգեր: Այսպես ցված

է, որ մակերիկամների կեղևի և միջուկային շերտի բջիջները կարող են ունենալ բազմաթիվ ուղղակի կոնտակտներ և հենց այդ սերտ շփումներն են հիմք հանդիսանում մակերիկամներում տեղակայված երկու էնդոկրին համակարգերի մշտական փոխազդեցության համար: Մակերիկամների միջուկային շերտի բջիջները, ինչպես նաև գեղձը նյարդավորող նյարդաթելերը ձերբազատում են մի շարք նյարդապեսայտիդներ (վազոպրեսին, ատրիոպեսայտիդ, ադրենոմեդուլին, էնկեֆալին, VIP), միջնորդանյութեր (կատեխոլամիններ, ագետիլատին, սերոտոնին)

ու ցիտոկիններ (IL-1, IL-6, TNF- α) և ակնհայտ է, որ քվարկված միացությունների առկայությունը մակերիկամներում ունի կարևորագույն կարգավորիչ նշանակություն:

Այսպիսով, մակերիկամների կեղևի և միջուկային շերտի, իմուն համակարգի, ճարպային հյուսվածքի մշտական փոխներգործությունները, գեղձի անոթավորման և նյարդավորման առանձնահատկությունները հանդիսանում են մակերիկամային ստերոիդոգենեզի արտահիպոֆիզային կարգավորման կարևորագույն գործոններ:

About some extrahypophyseal regulatory mechanisms of adrenocortical function

K.P. Arakelyan, D.N. Khudaverdyan

Over the past decades, considerable evidence has accumulated to challenge the accepted review of the trans- and extrahypophyseal regulation of adrenocortical function. The strong interdependence between the nervous, immune and endocrine systems on various levels of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis has been shown to play an important role by the regulation of the adrenal steroidogenesis in normal conditions and during stress reaction. Moreover, it has been shown that the regulatory mechanisms could be located within the adrenal gland itself, and that numerous components of the gland contribute to these functions. Cortical and chromaffin cells contact each other directly without separation by connective tissue or interstitium. This close anatomical colocalization is the

basis for possible interactions of the two endocrine systems united in the adrenal gland. Adrenomedullary chromaffin cells and adrenal nerves release a wide variety of neuropeptides (vasopressin, atrial natriuretic peptide, adrenomedullin, enkephalin, VIP), neurotransmitters (catecholamines, acetylcholine, serotonin), and cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) and it is evident that the colocalization of these different systems has a profound functional significance.

Summarizing, the extrahypophyseal control of adrenocortical steroidogenesis involves cortico-medullary interactions, the gland's vascular supply, its neural input, the immune system, adipocytes, numerous growth factors and the intraglandular CRH-ACTH systems.

Литература

1. Аракелян К.П. Роль системы паратгормон-тиреокальцитонин-кальций и некоторых гуморальных факторов в развитии ранних приспособительных реакций организма. Дис... канд. мед. наук. Ереван, 2002, с. 85-90.
2. Афанасьева Ю. М., Юрина Н. А. Гистология. М., 1989.
3. Богданова Т. И., Тищенко А.В. Изменение содержания кортикостероидов крови при стрессе после гипофизэктомии и введения кортикотропина. Эндокринология. МЗ УССР. 1987, 17, с. 93-99.
4. Кондрух Т. В. Еремина С. А., Бойченко А. Е., Рогачева Е.А., Изумова Г.А. Особенности реакции коры надпочечников на стресс у интактных и гипофизэктомизированных собак. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1979, 6, с. 17-19.
5. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., 1989.
6. Худавердян Д. Н., Аракелян К. П. О включении кальцийрегулирующих гормонов, кортизола и электролитов крови в ранние приспособительные реакции организма. Российский физиол. журнал им. Сеченова, 2002, т. 88, 3, с. 381-386.
7. Юркевич Ю. В. Влияние гипофиза на изменение уровня суммарных, белково-связанных и свободных 11-оксикортикостероидов в динамике компрессионного синдрома. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1980, 3, с. 55-57.
8. Alleman D., Penhoat A., Lebrethon M.C., Ardevol R., Baehr V., Oelkers W., Saez J.M. Insuline-like growth factors en-

- hance steroidogenic enzyme and corticotrophin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin responsiveness in cultured human adrenocortical cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81: 3892-3897.
9. Andreis P.G., Neri G., Mazzocchi G., Musajo F.G., Nussdorfer G.G. Direct secretagogue effect of corticotrophin-releasing factor on the rat adrenal cortex: the involvement of the zona medullaris, *Endocrinology*, 1992, 131:69-72.
 10. Andreis P.G., Neri G., Mazzocchi G., Musajo F.G., Kasprzak A., Nussdorfer G.G. Interleukin-1 α enhances corticosterone secretion by acting directly on the rat adrenal gland, *Endocrinology*, 1991, 129:53-57.
 11. Axelrod J., Reisine T.D. Stress hormones: their interaction and regulation, *Science*, 1984, 224:452-459.
 12. Bagdy G., Calogero A.E., Szemeredi K., Chrousos G.P., Gold P.W. Effects of cortisol treatment on brain and adrenal corticotropin-releasing hormone (CRH) content and other parameters regulated by CRH, *Regul. Pept.*, 1990, 31:83-92.
 13. Bartfai T., Andersson C., Bristluf J., Schultzberg M., Svensson S. Interleukin-1 in the noradrenergic chromaffin cells in the rat adrenal medulla, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1990, 594:207-213.
 14. Belloni A.S., Rossi G.P., Zanin L., Prayer-Galetti T., Pessina A.C., Nussdorfer G.G. In vitro autoradiographic demonstration of endothelin-1 binding sites in the human adrenal cortex, *Biomed. Res.*, 1994, 15:95-99.
 15. Besedovsky H.O., Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions, *Clin. Exp. Immunol.*, 1977, 27: 1-12.
 16. Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Scherbaum W.A., Pfeiffer E.F. Adrenocortical atrophy of hypophysectomized rats can be reduced by corticotropin releasing hormone (CRH), *Cell Tissue Res.*, 1990, 260:161-166.
 17. Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Scherbaum W.A., Pfeiffer E.F., Holst J.J. Effects of splanchnic nerve stimulation on the adrenal cortex may be mediated by chromaffin cells in a paracrine manner, *Endocrinology*, 1990, 127: 900-906.
 18. Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Usadel H., et al. Morphological evidence for a close interaction of chromaffin cells with cortical cells within the adrenal gland, *Cell Tissue Res.*, 1991, 265:1-9.
 19. Bornstein S.R., Gonzalez-Hernandez J.A., Ehrhart-Bornstein M., Adler G., Scherbaum W.A. Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms the cellular basis for important intraadrenal interactions, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78:225-232.
 20. Bornstein S.R., Haidan A., Ehrhart-Bornstein M. Cellular communication in the neuro-adrenocortical axis: role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP), *Endocr. Res.*, 1996, 22:819-829.
 21. Cameron L.A., Hinson J.P. The role of nitric oxide derived from L-arginine in the control of steroidogenesis, and perfusion medium flow rate in the isolated rat adrenal gland, *J. Endocrinol.*, 1993, 139:415-423.
 22. Capponi A.M., Rossier M.F., Davies E., Vallotton M.B. Calcium stimulates steroidogenesis in permeabilized bovine adrenal cortical cells, *J. Biol. Chem.*, 1988, 263:16113-7.
 23. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation, *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332:1351-1362.
 24. Crickard K., Ill C.R., Jaffe R.B. Control of proliferation of human fetal adrenal cells in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53:790-796.
 25. Dallman M.F., Engeland W.C., McBride M.H. The neural regulation of compensatory adrenal growth, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1977, 297:373-392.
 26. Davenport A.P., Hoskins S.L., Kuc R.E., Plumpton C. Differential distribution of endothelin peptides and receptors in human adrenal-gland, *Histochem. J.*, 1996, 28:779-789.
 27. Deane H.W. The anatomy, chemistry and physiology of adrenocortical tissue, *Handbuch für experimentelle Pharmakologie*, Vol.14, Part1, Berlin, 1962, p 1-185.
 28. Dijkstra L., Binnekade R., Tilders F.J.H. Diurnal variation in resting levels of corticosterone is not mediated by variation in adrenal responsiveness to adrenocorticotropin but involves splanchnic nerve integrity, *Endocrinology*, 1996, 137: 540-547.
 29. Dorovini-Zis K., Zis A.P. Innervation of the zona fasciculata of the human adrenal cortex: a light and electron microscopic study, *J. Neural Transm.*, 1991, 84:75-84.
 30. Edwards A.V., Jones C.T. The effect of splanchnic nerve section on the sensitivity of the adrenal cortex to adrenocorticotrophin in the calf, *J. Physiol. (Lond)*, 1987, 390:23-31.
 31. Engeland W.C., Gann D.S. Splanchnic nerve stimulation modulates steroid secretion in hypophysectomized dogs, *Neuroendocrinology*, 1989, 50:124-131.
 32. Edwards A.V., Jones C.T. Secretion of corticotropin releasing factor from the adrenal during splanchnic nerve stimulation in conscious calves, *J. Physiol.*, 1988, 400:89-100.
 33. Ehrhart-Bornstein M., Arakelyan K., Krug A.W., Scherbaum W.A., Bornstein S.R. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells, *Endocr. Res.*, 2004, 30:865-70.
 34. Ehrhart-Bornstein M., Bornstein S.R. et al. Sympathoadrenal regulation of adrenal androstendione release, *Neuroendocrinology*, 1994, 59: 406-412.
 35. Ehrhart-Bornstein M., Bornstein S.R., Trzeciak W.H. et al. Adrenaline stimulates cholesterol side chain cleavage cytochrome P450 mRNA accumulation in bovine adrenocortical cells, *J. Endocrinol.*, 1991, 131: R5-R8.
 36. Ehrhart-Bornstein M., Lamonier-Zepter V., Schraven A. et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors, *PNAS*, 2003, 24: 14211-14216.
 37. Eskay R.L., Eiden L.E. Interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α differentially regulate enkephalin, vasoactive intestinal polypeptide, neurotensin, and substance P biosynthesis in chromaffin cells, *Endocrinology*, 1992, 130:2252-2258.
 38. Esneu M., Delarue C., Remy-Jouet I., Manzano E. et al. Localization, identification, and action of calcitonin gene-related peptide in the frog adrenal gland, *Endocrinology*, 1994, 135: 423-430.
 39. Fortak W., Kmiec B. About occurrence of the chromophilic cells in the adrenal cortex of white rats, *Endocrinol. Pol.*, 1968, 19: 117-128.
 40. Gaab J., Rohleder N., Heitz F., Engert V. Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome, *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30:188-198.

11. Gallo-Payet N., Pothier P., Isler H. On the presence of chromaffin cells in the adrenal cortex. Their possible role in adrenocortical function, *Biochem. Cell Biol.*, 1987, 65:588-592.
12. Gomez-Sanchez C.E., Cozza E.N., Foeking M.F., Chiou S., Ferris M.W. Endothelin receptor subtypes and stimulation of aldosterone secretion, *Hypertension*, 1990, 15:744-747.
13. Gonzalez-Hernandez J.A., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M. et al. Interleukin 1 is expressed in human adrenal gland in vivo. Possible role in a local adrenal axis, *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 99: 137-141.
14. Gonzalez-Hernandez J.A., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M. et al. Interleukin-6 mRNA is expression in human adrenal gland in vivo, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79:1492-1497.
15. Gonzalez-Hernandez J.A., Ehrhart-Bornstein M., et al. Human adrenal cells express TNF- α mRNA: evidence for a paracrine control of adrenal function, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81:807-813.
16. Goodfriend T.L., Egan B.M., Kelley D.E. Aldosterone in obesity, *Endocrine Res.*, 1998, 24:789-796.
17. Haidan A., Bornstein S.R., Glasow A., Uhlmann K., et al. Basal steroidogenic activity of adrenocortical cells is increased tenfold by co-culture with chromaffin cells, *Endocrinology*, 1998, 139: 772-780.
18. Harrison R.G., Hoey The Adrenal Circulation. Oxford, U.K., 1960.
19. Hinson J.P. Paracrine control of adrenocortical function: a new role for the medulla? *Endocrinol.*, 1990, 124:7-9.
20. Hinson J.P., Cameron L.A., Purbrick A., Kapas S. The role of neuropeptides in the regulation of adrenal vascular tone: effects of vasoactive intestinal polypeptide, substance P, neuropeptide Y, neurotensin, Met-enkephalin, and Leu-enkephalin on perfusion medium flow in the intact perfused rat adrenal, *Regul. Pept.*, 1994, 51:55-61.
21. Hinson J.P., Vinson G.P., Pudney J., Whitehouse B.J. Adrenal mast cells modulate vascular and secretory responses in the intact adrenal gland of the rat, *J. Endocr.*, 1989, 121:253-260.
22. Hinson J.P., Vinson G.P., Kapas S., Teja R. The relationship between adrenal vascular events and steroid secretion: the role of mast cells and endothelin, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 40:381-389.
23. Holmes M.C., Abrahamsen C.T., French L.K., Paterson J.M., Mullins J.J., Seckl J.R. The mother or the fetus? 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids, *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26:3840-3844.
24. Hökfelt T., Lundberg J.M., Schultzyberg M., Fahrenkrug J. Immunohistochemical evidence for a local VIP-ergic neuron system in the adrenal gland of the rat, *Acta Physiol. Scand.*, 1981, 113: 575-576.
25. Ikeda Y., Takami H. Calcitonin-gene related peptide, *Nippon Rinsho*, 2005, 63,8:300-2.
26. Ilvesmaki V., Jaattela M., Saksela E., Voutilainen R. Tumor necrosis factor- α and interferon- γ inhibit insulin-like growth factor II gene expression in human fetal adrenal cell cultures, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1993, 91:59-65.
27. Jäättelä M., Carpen O., Stenman U.-H., Saksela E. Regulation of ACTH-induced steroidogenesis in human fetal adrenals by rTNF- α , *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1990, 68:R31-R36.
28. Jones C.T., Edwards A.V., Bloom S.R. The effects of changes in adrenal blood flow on adrenal cortical responses to adrenocorticotrophin in conscious calves, *J. Physiol. (Lond.)*, 1990, 429:377-386.
29. Jonnes T.H., Kennedy R.L. Cytokines and hypothalamic-pituitary function, *Cytokine*, 1993, 5:531-538.
30. Judd A.M., MacLeod R.M. Angiotensin II increases interleukin-6 release from rat adrenal zona glomerulosa cells, *Prog. Neuroendocrin. Immunol.*, 1991, 4:240-247.
31. Judd A.M., MacLeod R.M. Differential release of tumor necrosis factor and IL-6 from adrenal zona glomerulosa cells in vitro, *Am. J. Physiol.*, 1995, 268: E114-E120.
32. Kapas S., Hinson J.P. Actions of adrenomedullin on the adrenal cortex, *Endocr. Res.*, 1996, 22:867-865.
33. Kapas S., Martinez A., Cuttitta F., Hinson J.P. Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa, *J. Endocrinol.*, 1998, 156:477-84.
34. Kapoor A., Dunn E., Kostaki A., Andrews M.H., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids, *J. Physiol.*, 2006, 572:31-44.
35. Kuramoto H., Kondo H., Fujita T. Neuropeptide tyrosine (NPY)-like immunoreactivity in adrenal chromaffin cells and intraadrenal nerve fibers of rats, *Anat. Rec.*, 1986, 247:309-315.
36. Kuramoto H., Kondo H., Fujita T. Substance P-like immunoreactivity in adrenal chromaffin cells and intra-adrenal nerve fibers of rats, *Histochemistry*, 1985, 82:507-512.
37. Lamounier-Zepter V., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M. Mechanism of obesity-related hypertension, *Horm. Metab. Res.*, 2004, 36:376-80.
38. Lanna C.M., Paula F.J., Montenegro R.M. Jr., Moreira A.C., Foss M.C. Parathyroid hormone secretion in chronic human endogenous hypercortisolism, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2002, 35:229-36.
39. Maisel A.S., Fowler P., Rearden A., Motulsky H.J., Michel M.C. A new method for isolation of human lymphocyte subsets reveals differential regulation of α -adrenergic receptors by terbutaline treatment, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989, 46:429-439.
40. Mazzocchi G., Aragona F., Malendowicz L.K., Nussdorfer G.G. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, 280:E209-13.
41. Mazzocchi G., Malendowicz L.K., Markowska A., Nussdorfer G.G. Effect of hypophysectomy on corticotrophin-releasing hormone and adrenocorticotropin immunoreactivities in the rat adrenal gland, *Mol. Cell. Neurosci.*, 1994, 5:345-349.
42. Mazzocchi G., Musajo F., Malendowicz L.K., Andreis P.G., Nussdorfer G.G. Interleukin-1 α stimulates corticotrophin-releasing hormone (CRH) and adrenocorticotropin (ACTH) release by rat adrenal gland, *Mol. Cell. Neurosci.*, 1993, 4:267-270.
43. Mazzocchi G., Musajo F., Neri G., Gottardo G., Nussdorfer G.G. Adrenomedullin stimulates steroid secretion by the isolated perfused rat adrenal gland in situ: comparison with cal-

- citonin gene related peptide effects, *Peptides*, 1996, 17:853-857.
74. Mesiano S., Mellon S.H., Gospodarowicz D., Di Blasio A.M., Jaffe R.B. Basic fibroblast growth factor expression is regulated by ACTH in the human fetal adrenal: A model for adrenal growth regulation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88: 5428-5431.
 75. Mesiano S., Jaffe R.B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex, *Endocrine Reviews*, 1997, 18 (3): 378-403.
 76. Natarajan R., Ploszaj S., Horton R., Nadler J. Tumor necrosis factor and interleukin-1 are potent inhibitors of angiotensin II-induced aldosterone synthesis, *Endocrinology*, 1989, 125: 3084-3089.
 77. Nawata H., Ohashi M., Haji M., Takayanagi R., Higuchi K., et al. Atrial and brain natriuretic peptide in adrenal steroidogenesis, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 40:367-379.
 78. O'Connell N.A., Kumar A., Chatzipanteli K., Mihan A., et al. Interleukin-1 regulates corticosterone secretion from the rat adrenal gland through a catecholamine-dependent and prostaglandin E₂-independent mechanism, *Endocrinology*, 1994, 135: 460-467.
 79. Orth D.N., Kovacs W.J., DeBald C.R. The adrenal cortex. In: *Textbook of endocrinology*. Saunders Company, Philadelphia, 1992.
 80. Páth G., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Scherbaum W.A. Interleukin-6 and Interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82:2343-2349.
 81. Perraudin V., Delarue C., Lefebvre H., Contesse V., Kuhn J., Vaudry H. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 76:1522-1528.
 82. Rebuffat G., Belloni A.S., Musajo F.G., Rocco S. et al. Evidence that endogenous somatostatin (SRIF) exerts an inhibitory control on the function and growth of the rat adrenal zona glomerulosa. The possible involvement of zona medullaris as a source of endogenous SRIF, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1994, 48: 353-360.
 83. Sapirstein L.A., Goldman H.A. Adrenal blood flow in the albino rat, *Am. J. Physiol.*, 1959, 196:159-162.
 84. Schinner S., Willenberg H.S., Krause D., Schott M. et al. Bornstein S.R., Scherbaum W.A. Adipocyte-derived products induce the transcription of the StAR promoter and stimulate aldosterone and cortisol secretion from adrenocortical cells through the Wnt-signaling pathway, *Int. J. Obes. (Lond)*, 2007, Jan 9, in print.
 85. Schultzberg M., Lundberg J.M. et al. Enkephalin-like immunoreactivity in gland cells and nerve terminals of the adrenal medulla, *Neuroscience*, 1978, 3:1169-1186.
 86. Seckl J.R., Meaney M.J. Glucocorticoid Programming, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004, 1032:63-84.
 87. Sibley C.P., Whitehouse B.J., Vinson G.P., Goddard C., McCredie E. Studies on the mechanism of secretion of corticosteroids by the isolated perfused adrenal of the rat, *J. Endocrinol.*, 1981, 91:313-323.
 88. Stankovic A.K., Dion L.D., Parker Jr. C.R. Effects of transforming growth factor-beta on human fetal adrenal steroid production, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1994, 99: 145-151.
 89. Suda T., Tomori N., Tozawa F., Mouri T., et al. Distribution and characterization of immunoreactive corticotrophin-releasing factor in human tissues, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59:861-866.
 90. Thakor A.S., Giussani D.A. The role of calcitonin gene-related peptide in the in vivo pituitary-adrenocortical response to acute hypoxemia in the late-gestation sheep fetus, *Endocrinology*, 2005, 146:4871-7.
 91. Unsicker K. On the innervation of the rat and pig adrenal cortex, *Z. Zellforsch.*, 1971, 116:151-156.
 92. Urena P., Kong X.F., Abou-Samra A.B., Juppner H. et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues, *Endocrinology*, 1993, 133:617-23.
 93. Urenazaki M., Kobayashi H., Tanaka T., Kangawa K. et al. Ghrelin-induced growth hormone release from isolated rat anterior pituitary cells depends on intracellular and extracellular Ca²⁺ sources, *J. Neuroendocrinol.*, 2004, 16(10):825-31.
 94. Urshida T., Mio M., Tasaka K. Cortisol secretion induced by substance P from bovine adrenocortical cells and its inhibition by calmodulin inhibitors, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43: 513-517.
 95. van Oers J.W.A.M., Hinson J.P., Binnekade R., Tilders F.J.H. Physiological role of corticotrophin-releasing factor in the control of adrenocorticotropin-mediated corticosterone release from the rat adrenal gland, *Endocrinology*, 1992, 130:282-288.
 96. van Oers J.W.A.M., Tilders F.J.H. Non-adrenocorticotropin mediated effects of endogenous corticotrophin-releasing factor on the adrenocortical activity in the rat, *J. Neuroendocrinology*, 1991, 3:119-121.
 97. Venihaki M., Gravanis A., Margioris A.N. Comparative study between normal rat chromaffin and PC12 rat. pheochromocytoma cells: production and effects of corticotrophin-releasing hormone, *Endocrinology*, 1997, 138:698-704.
 98. Vrezas I., Wentworth P., Bornstein S.R. Myelolipomatous foci on an adrenal adenoma causing Cushing's syndrome, *Endocrine Res.*, 2003, 29:67-71.
 99. Whitcomb R.W., Linehan W.M., Wahl L.M., Knazek R.A. Monocytes stimulate cortisol production by cultured human adrenocortical cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 66:33-38.
 100. Willenberg H.S., Haase M., Papewalis C., Matthias S. et al. Corticotrophin-releasing hormone receptor expression on normal and tumorous human adrenocortical cells, *Neuroendocrinology*, 2005, 82:274-281.
 101. Willenberg H.S., Páth G. et al. Role of interleukin-6 in stress response in normal and tumorous adrenal cells and during chronic inflammation, *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002, 966:304-14.
 102. Winkler H., Apps D.K., Fischer-Colbrie R. The molecular function of adrenal chromaffin granules: established facts and unresolved topics, *Neuroscience*, 1986, 18:261-290.
 103. Winter J.S.D., Gow K.W., Perry Y.S., Greenberg H.A. A stimulatory effect of interleukin 1 on adrenocortical cortisol secretion mediated by prostaglandins, *Endocrinology*, 1990, 127:1904-1909.
 104. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature*, 1994, 372:425-32.

Գլխուղեղում ներքջջային Ca^{2+} հոմեոստազի, գլյուկոզայի օքսիդացիոն յուրացման արագության, ֆոսֆոլիպիդների փոխանակության տեղաշարժերը հիպոկիմեզիայի և ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության պայմաններում

Կ.Վ.Մելքոնյան

Երևանի պետական բժշկական համալսարան, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
375025, Երևան, Կոռյունի 2

Բանալի բառեր. հիպոկիմեզիա, գլխուղեղի կեղև, կալցիումական հոմեոստազ, գլյուկոզայի յուրացում, ֆոսֆոլիպիդային փոխանակություն, ֆոսֆոնոզիտիդային ցիկլ, ԳԱԿԹ, պիրացետամ, բիկուկուլին

Վերջին տասնամյակների ընթացքում զարգացած երկրներում խիստ աճել է հետաքրքրությունը ուղեղանոթային հիվանդությունների զարգացմանը նպաստող ռիսկի գործոնների նկատմամբ, որոնցից հատկապես ուշագրավ է անբավարար շարժողական ակտիվությունը կամ հիպոկիմեզիան (ՀԿ): Հարաճուն սակավաշարժ կենսաձևը յուրօրինակ հատուցում է քաղաքակրթության զարգացմանը՝ ի պատասխան ուրույն միկրոկառուցվածքով որակապես նոր տեխնոլոգիաների ինտենսիվ, ուղղորդված յուրացմանը: ՀԿ մեծում է նաև կարևոր կլինիկական հիմնախնդիր: ՀԿ-ի պայմաններում արյան մեջ և գլխուղեղում սթրես-ռեակցիայի հիմնական ինդիկատորների և նրանց փոխանակությունն իրականացնող ֆերմենտների ակտիվության փոփոխությունների դինամիկան հիմք են հանդիսանում ՀԿ դիտել՝ որպես սթրես գործոն [2,15,27,44]: Ուշադրության արժանի են նաև ՀԿ-ի պայմաններում դեղերի ֆարմակոլոգիական առանձնահատկությունների ուսումնասիրությունները, իսկ առկա տվյալները հակասական են և ընդգրկում են խիստ սակավաթիվ պրեպարատներ [4,19,26,41]:

Դեռևս քիչ են ուսումնասիրված հիպոկիմետիկ համախտանիշի մոլեկուլյար, ենթաբջջային, այդ թվում՝ թաղանթային ասպեկտները: Գլխուղեղում զարգացող կենսաքիմիական, ֆունկցիոնալ և կառուցվածաբանական տեղա-

շարժերի գնահատման ու ախտաճանաչման հավանական մեխանիզմների բացահայտման, ինչպես նաև դրանց կանխարգելման և համադրման նպատակով առաջնային է համարվում ուղեղային հյուսվածքում գլյուկոզայի յուրացման տեմպի, $[\text{Ca}^{2+}]$, հոմեոստազի, թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների, այդ թվում՝ արտաբջջային ինֆորմացիայի հաղորդման մեջ առավել մեծ հետաքրքրության արժանի ֆոսֆոնոզիտիդների փոխանակության, ուղեղային հյուսվածքում և անոթներում զարգացող փոփոխությունների ուսումնասիրումը ՀԿ-ի տարբեր փուլերում:

Ելնելով ուղեղի իշեմիկ ախտահարման Ca^{2+} -գլյուտամատային վարկածից [8,31], ուղեղում մեյոնալ էքսայոտոքսիկության զարգացման հակազդման մեջ գլյուտամատ (ԳԼՈՒ) - γ -ամինուկարազաքսիլի (ԳԱԿԹ) ինտեգրացիայի համակարգում գոյություն ունեցող հոմեոստազի մոդուլյատոր դերից [28, 46, 56], հաշվի առնելով ՀԿ-ի պայմաններում գլխուղեղում տեղի ունեցող փոփոխությունների իշեմիկ բնույթը, և, ելնելով զանազան ախտաբանական իրավիճակներում խանգարված ուղեղային արյան շրջանառության (ՈՒԱԸ) համադրման մեջ էնդոգեն ԳԱԿԹ-համակարգի բացառիկ կարևոր դերից [1,3,11,12], անգնահատելի արժեք է ստանում ՀԿ-ի ժամանակ զարգացող իշեմիկ շրջային տարբեր փուլերում վերահիշյալ տեղաշարժերի զար-

բեռնման՝ ացետիլ-CoA և NADH խտությունների աճով՝ ուղեկցվելով ազիդոզի խորացմամբ, ԵԿՑ դեհիդրոգենազաների (ԴՀ-ներ) ընկճմամբ: ՀԿ-ի 45-րդ օրը ԳՕՅԱ մախմակաճանցանքը հաջորդող արտահայտված աճն ուղեկցվում է օքսիդացման սուկցինատդեհիդրոգենազային (ՄԴՀ) ուղու ինակտիվացմամբ՝ բերելով ցիտոքրոմ օքսիդազայի, շնչական շղթայի աստիճանական ընկճման և դեկոմպենսացիայի: Միաժամանակ կզարգանա դեկարբօքսիլազաների ակտիվացում, որը էլ ավելի է դանդաղեցնում ԵԿՑ-ի պտույտի արագությունը [35]: Այս փուլում ԳՕՅԱ աճի մեջ չի բացառվում էներգիայի ակտերմատիվ այլ աղբյուրների ներգրավումը, ինչպիսին է գլիկոլենը [31]: ՀԿ-ի 60-րդ օրն առկա է ԳՑ ոչ միայն աղեքվատ, այլ նաև՝ ակտերմատիվ ուղիների հյուծում, ինչպես նաև՝ գլյուկոզայի և ԳԼՈՒ-ի փոխադրիչների գեմային էքսպրեսիայի ընկճում, այսինքն առկա է «սուբստրատային քաղց»:

ԳՕՅԱ տեղաշարժերի մեջ, անկասկած, դեր ունի էնդոգեն ԳԱԿԹ-համակարգը՝ հաշվի առնելով օրգանիզմի հոմեոստազի պահպանմանը ուղղված համագործակցությունը հիպոթալամուսի հետ [24], ինչպես նաև՝ իշեմիկ իրավիճակներում վերջինիս էներգետիկ արժեքը [37]: Այս պրոցեսը կարելի է դիտել՝ որպես հետադարձ կապի մեխանիզմով կարգավորում՝ ԳԱԿԹ-շունտի խթանմամբ: Այն առաջին անգամ նկարագրվել է 1958թ.-ին [12] և այժմ կոչվում է գլյուտամատ-ԳԱԿԹ-գլյուտամին մետաբոլիկ պտույտ [20]:

ՀԿ-ի պայմաններում գլխուղեղի կեղևի և հիպոթալամուսի հոմոգենատներում [^{14}C]-գլյուկոզայից $^{14}\text{CO}_2$ անջատման վրա ԳԱԿԹ-ի (5մգ/կգ), պիրացետամի (ՊԻԲ) (20մգ/կգ) և բիկուկուլինի (ԲԻԿ) (0,2մգ/կգ) ունեցած ազդեցությունների վերլուծությունը հաստատեց, որ նորմալում վերջիններս բերում են ԳՕՅԱ մեղմ խթանման՝ համեմատած առանց պրեպարատի (ԱՊ) խմբի ցուցանիշների հետ, բացառությամբ՝ ՊԻԲ, որտեղ, հավանաբար, դեր ունի ադենիլատցիկլազայի ակտիվացումը և ԱԵՖ քայքայումը ՊԻԲ ազդեցության տակ [6]: ԱԵՖ և սուկցինատի խթանիչ ազդեցությունները ՄԴՀ ակտիվության վրա [31] հասկանալի են դարձնում գլյուկոզայից $^{14}\text{CO}_2$ առաջացման վրա ընկճող և դրդիչ ազդեցությունները, համապատասխանաբար ՊԻԲ և ԳԱԿԹ ազդեցության տակ:

ԳԱԿԹ ազդեցության տակ $^{14}\text{CO}_2$ առաջացումը կայունացվի նաև մալատ-ասպարտատ շունտի ակտիվացման հետևանքով գլխալ օքսալոացետատի դեկարբօքսիլացմամբ և վերջինիս՝ պիրուվատի փոխակերպմամբ [43]: ԳՕՅԱ խթանումը ԳԱԿԹ ազդեցության տակ կարող է պայմանավորված լինել նաև ուղեղային պերֆուզիայի լավացմամբ:

ՀԿ-ի 15-րդ օրը ուղեկցվում է ԳՕՅԱ կտրուկ աճով, որն ընկճվում է ԳԱԿԹ-անալոգներով՝ պահպանելով, սակայն նորմալ պայմանների համեմատությամբ շատ ավելի բարձր ցուցանիշներ: ՀԿ-ի 15-րդ օրը արտաժին ԳԱԿԹ-ի կիրառումը կուղեկցվի սաթաթթվի լրացուցիչ սինթեզով՝ բերելով գերկուտակման, որը և ժամանակավորապես ընկճում է ԵԿՑ: ՀԿ-ի 30-րդ օրը, երբ գրանցվել է ԳՕՅԱ կտրուկ աճում՝ ՀԿ-ի 15-րդ օրվա համեմատությամբ, ԳԱԿԹ-ի կիրառումը կրերի սաթաթթվի սինթեզի խթանման, սակայն՝ ոչ՝ գերկուտակման, ինչպես նախորդ փուլում, որն անհրաժեշտ է ԳՕՅԱ խթանման համար:

Նշված վարկածները հաստատվում են ՀԿ-ի 15-րդ օրը ՄԴՀ-ի ակտիվության աճի գրանցմամբ, որն ընկճվել է ԳԱԿԹ-ի (5մգ/կգ դոզայով) ազդեցության տակ՝ նորմալում և ՀԿ-ի 15-րդ օրը՝ ԱՊ խմբերի համեմատությամբ՝ համապատասխանաբար: ՀԿ-ի 30-րդ օրը գրանցվել է ՄԴՀ-ի ակտիվության աճում՝ համեմատած ՀԿ-ի 15-րդ օրվա, որը արտահայտված խթանվել է ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ [14]:

ՀԿ-ի 30-րդ օրը և դրանից հետո, հավանաբար, ԵԿՑ-ի ընկճման մեջ դեր ունի նաև Ռոբերտսի ցիկլի գերակտիվացմանը հաջորդող հյուծումը: Մեր փորձում ԳԱԿԹ-ի կիրառումը բերել է ԳՕՅԱ արտահայտված խթանման՝ արտացոլելով ԳԱԿԹ-շունտի ակտիվացումը և ուղակիորեն՝ ԳԱԿԹ-ՄԿԱ փոխակերպման, և անուղակիորեն՝ ԳԼՈՒ-ԳԱԿԹ-ի փոխակերպման ընկճմամբ: Այսպիսով, ՀԿ-ի 30-րդ օրը ԳԱԿԹ նպաստում է ԵԿՑ-ի էներգետիկ սուբստրատների յուրացմանը ուղեղի կեղևում և հիպոթալամուսում և ոչ պակաս դեր ունի, քան՝ պիրուվատը:

Վերլուծելով ՀԿ-ի 30-րդ օրը ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ ԳՕՅԱ և Ca^{2+} -ի զավթման տեմպի ուսումնասիրումից ստացված մեր տվյալները, կարելի է հիպոթեզադրել ենթադրել նաև, որ ԳԱԿԹ-ի ԳՕՅԱ խթանիչ ազդեցության

մեխանիզմներից է նաև ՄՔ-ալ ֆրակցիայի կողմից Ca^{2+} -ի զավթման տեմպի ուժեղացումը, որը, իր հերթին կխթանի ԵԿՑ-ի ֆերմենտների ակտիվությունը: Բացահայտված է ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ նեյրոտրոֆինների գեմային էքսպրեսիայի և տրանսկրիպցիայի խթանումը, որոնք բարձրացնում են ուղեղի բջիջների տոլերանտությունը իշեմիայի նկատմամբ, որի ուղեներից է էներգիայի դեֆիցիտը կամիտոլ ՄԳ-Հ և ԼԳ-Հ ֆերմենտների էքսպրեսիան [33]:

ՊԻՐ-ը ընկճում է ԳՕՅԱ ՀԿ-ի 15-30-րդ օրերին, ՀԿ-ի համապատասխան ժամկետների ԱՊ խմբերի ցուցանիշների համեմատությամբ: Կարելի է ենթադրել, որ ՀԿ-ի 15-րդ օրը դեռևս անբավարար ազդող է զարգացած ՊԻՐ-ի կառուցվածքի պիրոլիտոմային օղակի բացման համար, որով և պայմանավորված է ոչ արտահայտված ԳԱԿԹ-միմետիկ ազդեցությունը, այն ինչ արդեն առկա է ՀԿ-ի 30-րդ օրը և ուշ՝ բջջային էֆեկտների հետագա ինվերսիայով, այդ թվում՝ ԳԱԿԹ-ընկալիչների (Ը) տոլերանտության զարգացմամբ, ինչպես նաև՝ ԳԱԿԹ-շունտի ընկճմամբ: Դեռ ավելին, բացահայտված է, որ իշեմիկ պայմաններում ՊԻՐ խթանում է ագետիլիտի միմետիկ ազդեցությունը (ԱԽ-Ը) և ԳԼՈՒ-Ը-ների գեմային էքսպրեսիան և սինթեզը ուղեղի կեղևում և հիպոթալամուսում՝ բերելով $[\text{Ca}^{2+}]$, գերաճի, այդ թվում՝ ՄՔ-ալ ֆրակցիայում [6,13]:

Մակայն ՀԿ-ի 45-րդ օրը ՊԻՐ-ը ուղեղի կեղևում ցուցաբերում է արտահայտված խթանիչ ազդեցություն ԳՕՅԱ վրա՝ գերազանցելով ԳԱԿԹ-ին, որտեղ, հավանաբար, դեր կարող է ունենալ ԳԱԿԹ-երգիկ մեդիատորային համակարգի հյուծումը, և այդ պարագայում ՊԻՐ-ի կիրառումը՝ ԳԱԿԹ-ի վերածմամբ: Դեռ ավելին, իշեմիայի պայմաններում ՊԻՐ-ը լավացնում է օքսիդացիոն մետաբոլիզմը՝ կամիսելով ԱԵՖ-ի մակարդակի կտրուկ անկումը, մեծացնելով ԱԵՖ-ի պտույտի արագությունը և ակտիվացնելով կրեատինֆոսֆատի սինթեզը: Բացի այդ կարևոր դեր կարող է ունենալ ՊԻՐ-ի ազդեցության տակ ադենիլատկինազայի ակտիվացումը՝ կատալիզելով ԱՄՖ-ի ռեֆոսֆորիլացումը՝ ԱԵՐԿՖ-ի առաջացմամբ, որը թույլ է տալիս իրականացնել գլյուկոզայի մետաբոլիզմը՝ առանց լակտատի առաջացման [6,13]:

Խիստ ուշագրավ է ԳԱԿԹ-Ա-Ը-ների սպեցիֆիկ ներհակորդ ԲԻԿ-ի արտահայտված խթանիչ ազդեցությունը ԳՕՅԱ վրա ՀԿ-ի բոլոր

փուլերում: Այն՝ ենթացնումային դոզաներով կիրառելիս, ցուցաբերում է միևնույն ուղղվածությունը ԳԱԿԹ-ի նման, որը, հետևաբար, չի կարելի կապել ԳԱԿԹ-ընկալիչների հետ նրա ունեցած անտագոնիզմի հետ, բացի այդ, ԳԱԿԹ-ի ԳՕՅԱ խթանիչ ազդեցությունը նրա մետաբոլիկ ակտիվությամբ է պայմանավորված: ԳՕՅԱ վրա ԲԻԿ դոսալորած խթանիչ ազդեցությունը կարելի է բացատրել վերջինիս կառուցվածքում պարունակվող երկու մոլեկուլ ագետիլիտի միմետիկ [54]: ԲԻԿ-ի ազդեցության՝ ԳԱԿԹ-Ա-Ը-ները պաշարելուց զատ այլ մեխանիզմի հավաստիության մասին է վկայում առնետի մոտ ԲԻԿ-ով ինդուցված ցնցումների ժամանակ ԳԱԿԹ-ի զավթումը սպեցիֆիկորեն ընկճող տիագաբինի ցուցաբերած հակացնցումային ազդեցության ոչ լիարժեք բնույթը [63]:

ԳՕՅԱ աճի տարբեր աստիճանի արտահայտվածությունը գլխուղեղի կեղևում և հիպոթալամուսում մեր կողմից դիտվում է՝ որպես նշված կառուցվածքներում ուղեղի բջիջների՝ իշեմիայի նկատմամբ ունեցած տարբեր աստիճանի խոցելիության դրսևորում: ԳՕՅԱ վրա արտաժին ԳԱԿԹ-ի դրսևորած ազդեցության վերլուծությամբ հաստատվում է էներգետիկ ԳԱԿԹ-համակարգի դերը էներգազոյացման կարգավորման մեջ ՀԿ-ի պայմաններում:

Նախկինում տարված մեր հետազոտությունների ընթացքը և ստացված արդյունքները թելադրեցին աշխատանքի տրամաբանական շարունակությունը՝ ՀԿ-ի պայմաններում և ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության տակ ուղեղի բջիջներում Ca^{2+} -ի ներհոսքի և ներբջջային վերաբաշխման ուսումնասիրման ուղղությամբ:

Արձանագրվել է նշակիր $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի ուժեղացում դեպի բջիջներ և ներբջջային կուտակում ՀԿ-ի պայմաններում, բացառությամբ հետազոտության 15-րդ օրվան: Ընդ որում, $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքն առավել արտահայտված է ՀԿ-ի 30-րդ օրը՝ գերազանցելով հսկիչ ցուցանիշները մոտ 20%-ով, որից հետո նկատվում է աստիճանական անկում՝ բարձր մնալով, սակայն, հսկիչ խմբի ցուցանիշներից:

Հավանաբար, ՀԿ-ի պայմաններում Ca^{2+} -ի ներբջջային կուտակումը Ca^{2+} -ի տրանսպորտի գոմարային արդյունք է՝ տարբեր տեսակի պոտենցիալ-զգայուն և ընկալիչ-կախյալ կալցիումական խողովականերով (ՊՁԿԽ, ԸԿԿԽ),

$\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ փոխանակիչով: Դեր կունենա մակ-
սպրեսի հետևանքով գլոկոկորտիկոիդների ազ-
դեցության տակ գենային էքսպրեսիայի մեխա-
նիզմով Ca^{2+} -ական խողովակների սինթեզի
ուժեղացումը:

Հատկանշական է, որ ՀԿ-ի տարբեր փու-
լերում նշակիր $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքը դեպի բջիջներ
ուղեկցվում է ենթաբջջային ֆրակցիաների միջև
մերա վերաբաշխման փոփոխություններով:
Ուշագրավ է միևնույն ենթաբջջային ֆրակցիայի
կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի տարբեր աստիճանի զավթման
արձանագրման փաստը ՀԿ-ի տարբեր փուլե-
րում:

Ցիտոպլազմայի (ՑՊ) ռեակցիան արտա-
հայտվում է ՑՊ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ($\text{cyt-}^{45}\text{Ca}^{2+}$) զավթման
մախնական արտահայտված անկումով, որը
ՀԿ-ի խորացմանը զուգընթաց աստիճանաբար
աճում է՝ ՄՔ և էնդոպլազմատիկ ցանցի (ԷՑ)
ֆրակցիաներում սեկվետրացիայի միաժամա-
նակյա ընկճմամբ: cyt-Ca^{2+} -ի կայուն աճը ՀԿ-ի
30-45-րդ օրերին ամենայն հավանականությամբ
արդյունք է ԱԵՖ-ի դեֆիցիտի և դրա հե-
տևանքով դեպի բջիջ Na^{+} ներհոսքի և ՄՔ-ներից
 Ca^{2+} -ի՝ Na^{+} -կախյալ ձերբագրման՝ զու-
գակցված պլազմատիկ թաղանթի և ԷՑ-ի Ca^{2+} -
ԱԵՖազանների ինակտիվացման պատճառով
 Ca^{2+} հեռացման և պահեստավորման վատաց-
ման հետ:

ԷՑ-ի կողմից զավթված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի քանակը՝ մեր
կողմից գրանցված ամբողջ բջջի կողմից զավթ-
ված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի համեմատությամբ հսկիչ խմբում
կազմել է 17,78%: ՀԿ-ի 15-րդ օրը $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի
զավթման ուժեղացումը ԷՑ-ի և, հիպոթետի-
կորեն՝ մակ կորիզի կողմից՝ միաժամանակ
դեպի ցիտոպլազմա ներգրավման անկումով և
ՄՔ-ների կողմից զավթման աճով, բացահայ-
տում է Ca^{2+} իոնների ներգրավումը ՀԿ-ին-
դուցված սթրեսի նկատմամբ զարգացող ադապ-
տացիայում՝ ուղղված ՀԿ-ի վաղ փուլերում
սպառնացող էներգետիկ դեֆիցիտի և ԳԼՈՒ-
ային էքսայտոտոքսիկության զարգացման
կանխմանը, ՑՊ-ում Ca^{2+} -ի ցիտոտոքսիկ թի-
րախների ակտիվացման կանխարգելմանը, գե-
նետիկ ծրագրերի ակտիվացմանը՝ ուղղված ուղե-
ղային իշեմիայի ժամանակ ամենակրիտիկա-
կան երևույթի՝ սպիտների սինթեզի ընկճման
կանխմանը:

$^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի՝ ներբջջային տարածական վերա-
բաշխման հավանական տեղաշարժերի վերաբ-
երում:

ծությունը թույլ է տալիս արձանագրել մի շատ
կարևոր ենթադրություն, այն է՝ ՀԿ-ի 15-րդ օրը
կրիտիկական է ուղեղային հյուսվածքի համար՝
ադապտացիոն մեխանիզմների ակտիվացման
շնորհիվ: ՀԿ-ի 30-րդ օրվանից արձանագրվել է
ԷՑ-ի կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթման կտրուկ և հա-
րաճուն անկում՝ նորմալի ցուցանիշներից էլ
ցածր, որը խիստ կործանարար կլինի ուղեղի
բջիջների համար: Բավական է նշել այն ապա-
ցույցը, ըստ որի անցողիկ գլոբալ ուղեղային
իշեմիայից հետո ԷՑ-ի Ca^{2+} -ական պաշարների
հյուծումը կարող է ակտիվացնել բջջի ծրագրա-
վորված մահվան պրոցեսը [53]: Այսպես, ուղե-
ղային հետիշեմիկ էներգետիկ անբավարա-
րության ամենավաղ դրսևորումը պրոտեինի
սինթեզի ընկճումն է՝ ԷՑ դիսֆունկցիայի հե-
տևանքով ֆոսֆոռիլացող և ակտիվացող eIF-2
և eIF-4 գործոններով [51]: Քանի որ վերջիններս
սուբստրատ են կալսիինի համար, որի ակտի-
վացումը Ca^{2+} -կախյալ է, ենթադրվում է ԷՑ-ի
 Ca^{2+} -ի հյուծմանն ուղեկցող cyt-Ca^{2+} աճի և
[Ca^{2+}], հոմեոստազի խանգարման դերն այս
պրոցեսում [49]:

Ուշագրավ է, որ բջիջ ներհոսած $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ը առա-
վելապես վերաբաշխվում է ՄՔ-ալ ֆրակցիա-
յում՝ գերազանցելով հսկիչ խմբի ցուցանիշը
ՀԿ-ի ողջ ընթացքում: Այն առավել ցայտուն է
ՀԿ-ի 30-րդ օրը, երբ գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ավելի,
քան կրկնակի զավթում ($P < 0,001$): ՀԿ-ի 45-րդ
օրը գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի դեպի ՄՔ-ալ ֆրակցիա
վերաբաշխման անկում, որի մեջ կարող է դեր
ունենալ ոչ միայն $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ՄՔ-ալ զավթման
ընկճումը՝ Ca^{2+} -յունիպորտերի ֆունկցիոնալ
հագեցվածության և ԱԵՖ-ի դեֆիցիտով պայ-
մանավորված $2\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչի շրջման
հետևանքով, այլ նաև՝ միտոքոնդրիալ թափան-
ցելիության փոփոխության (ՄԹՓ) ձևավորումը՝
պայմանավորված [Ca^{2+}], աճով և ռեակտիվ
թթվածնային ռադիկալի (ՌԹՌ) գեներացիայով:

ՀԿ-ի պայմաններում զարգացող ՄՔ-ալ
սթրեսն իր հերթին կխորացնի սակավաշարժու-
թյունը: Այսպես, ցույց է տրված, որ ՄՔ-ի ֆերմեն-
տը անդարձելի ընկճող 3-միտրոպրոպիոնա-
թթվի (3-NP) 4-օրյա կիրառումը բերում է շնչա-
կան շղթայի սուբստրատային տեղամասից ՑՔ-
b-c շրջանում էլեկտրոն փոխադրող ֆունկցիայի
ընկճման, ՌԹՌ արտադրման խթանման և բջջի
մահվան [48]: Վարքագծային հետազոտու-
թյուններով բացահայտված է նաև իմոբիլիզա-

ցիոն աճ [23]: Կարևոր է, որ շարժական անկումը թուլանում է, երբ կենդանիները բուժվում են հակաօքսիդանտներով՝ ներառյալ վիտամին E-ով [60]:

Համադրելով մեր կողմից դեպի նեյրոցիտներ ներհոսած $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի գրանցումից ստացված տվյալները ԳՕՅԱ դինամիկայի հետ ՀԿ-ի պայմաններում, տրամաբանական կապ է ստեղծվում նրանց միջև: ՀԿ-ի 15-րդ օրը գրանցված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի և վերաբաշխման նշված դինամիկ տեղաշարժերը՝ գուգակցված ԳՕՅԱ տեղաշարժերով, ունեն խիստ կոմպենստոր, բջջապաշտպան նշանակություն: ՀԿ-ի 15-րդ օրը Ca^{2+} -ի ՄՔ-ալ կուտակումը կնպաստի ԵԿՑ-ի ակտիվացմանը: Քանի որ ԱԵՑ-ի արտադրությունը և Ca^{2+} -ի տրանսպորտը մրցակցում են շնչական էներգիայի համար, Ca^{2+} -ական ծանրաբեռնվածությունը, որը առկա է ՀԿ-ի 30-րդ օրը, ուղեկցվում է օքսիդատիվ ֆոսֆորիլացման փեղեքմամբ և ԳՕՅԱ-ի խիստ ընկճմամբ, ինչ գրանցվել է մեր կողմից: ԱԵՑ-ի անկումը և թաղանթային ապաբևեռացումը իրենց հերթին կնպաստեն ՊՁԿԻՆ ակտիվացմանը, ՄՔ-ներում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ կուտակմանը, զավթման ընկճմանը ԷՑ-ում՝ cyt-Ca^{2+} -ի արտահայտված աճով: Բացահայտված է, որ ՄՔ-ալ Ca^{2+} -ական ծանրաբեռնվածությունը ակտիվացնում է ՄՔ-ալ ՖԼագաները և այլ դեգրադատիվ ֆերմենտներ, ուժեղացնում ՄՔ-ալ և ոչ ՄՔ-ալ ՌԹՌ-արտադրման տեմպը՝ օքսիդատիվ սթրեսի զարգացմամբ [32]: Վերջինս բերում է կարդիոլիպիդների քայքայմանը, որը կարող է արտահայտված դեֆեկտներ առաջացնել էլեկտրոնային տրանսպորտային շղթայում [51]:

ՀԿ-ի պայմաններում մույնպես արձանագրված է օքսիդատիվ սթրեսի զարգացում ուղեղի կեղևում [5]: Չի բացառվում նաև ՄԹՓ ֆենոմենի զարգացումը, որն ուղեկցվում է $\text{cyt-}^{45}\text{Ca}^{2+}$ աճով՝ պայմանավորված ՄԹՓ հերձանցքերի տևական բացման հետևանքով ներՄՔ-ալ՝ L-անցուղիներով Ca^{2+} -թափանցելիությունը բարձրացնող գործոնի ձեռքբերմամբ [51], ինչպես նաև՝ ՄՔ-ներից ձեռքբերված ցիտոքրոմ Զ-ով՝ ԷՑ-ի թաղանթի ինովատիվ եռֆոսֆատային և դիամոնդինային ընկալիչների ակտիվացմամբ [21]:

ՀԿ-ի պայմաններում ուղեղում զարգացող $[\text{Ca}^{2+}]$, տեղաշարժերում անկասկած դեր կունենա նաև օրգանիզմում Ca^{2+} հոմեոստազը հսկող

հորմոնալ համակարգը՝ պարաթիրեոիդ հորմոն (ՊԹՀ)-կալցիտոնին (ԿՏ)-վիտամին Դ₃, ելնելով ԿԵՀ-ի գործունեության վրա ՊԹՀ-ի ունեցած կարգավորիչ դերից: Բացահայտված է ՊԹՀ-ի ակտիվ ֆրագմենտի թափանցումը ԱՌԲ-ով՝ նրա հետագա ռեցեսիայով նյարդաբջջի թաղանթին, ինչպես նաև՝ ՊԹՀ-ի խթանիչ ազդեցությունը ուղեղի ադրեներգիկ համակարգի նեյրոնների ակտիվության վրա [18]:

Ամենայն հավանականությամբ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ կուտակմանը նեյրոններում կարող է նպաստել նաև իշեմիայի հետևանքով կուտակված H^+ իոնների մրցակցությունը Ca^{2+} -ի հետ՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -դուրս բերման ընկճմամբ՝ $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչի շրջման և Ca^{2+} -ԱԵՑազայի ինակտիվացման հետևանքով: $[\text{Ca}^{2+}]$ կուտակմանը ուղեղային հյուսվածքում նպաստում է նաև իշեմիայի հետևանքով ախտահարված ԱՌԲ-ով՝ դեպի ուղեղային հյուսվածք ալբումինի միգրացիան [25], որի առկայությունը ԳԼՈՒ գերձերբազատման պայմաններում զգալիորեն մեծացնում է իշեմիկ ախտահարման գոտին՝ շնորհիվ NMDA-Ը-ների Ca^{2+} -խողովակների տևականորեն բաց վիճակում պահպանման [51]: Դեռ ավելին, ՀԿ-ի ողջ ընթացքում գրանցվել է ալբումինի ակտիվ կապող կենտրոնների քանակի աճ [9]:

Մեր կողմից բացահայտված է, որ նորմալում ուսումնասիրվող ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերը՝ թե ազոնիստները (ԳԱԿԹ, ՊԻԲ), թե ներհակորդ ԲԻԿ-ը էական տեղաշարժեր չեն առաջացնում նշակիր $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի և նրա՝ ենթաբջջային ֆրակցիաների միջև բաշխվածության կողմից: Մա կարելի է բացատրել նորմալում ԳԼՈՒ- և ԳԱԿԹ-համակարգերի միջև առկա հավասարակշռությամբ: Սակայն մույն տրամաբանությամբ մեկնաբանել ԲԻԿ-ի դրսևորած էֆեկտը անկարելի է, քանի որ ԲԻԿ-ի դրսևորած ազդեցությունները ունեն մույն ուղղվածությունը՝ ԳԱԿԹ-ի և ՊԻԲ-ի նման: Մա ստիպեց մտածել ԲԻԿ-ի ազդեցության հավանական այլ մեխանիզմների գոյության մասին: Հավանաբար, ԲԻԿ-ի մոլեկուլի կառուցվածքում ԱԽ-ի երկու մոլեկուլները [54] կորդին ուղեղի կեղևի գործունեությունը՝ շնորհիվ մեծ քանակությամբ խոլիներգիկ նեյրոնների առկայության: Հետաքրքիր է այն փաստը, որ այս ԱԽ-ային բջջերը մեծապես՝ մոտ 88%-ով ԳԱԿԹ-երգիկ են, համարվում են ներկեղևային ԳԱԿԹ ինտեր-նեյրոնների ենթատեսակները [42]:

Ուշագրավ է այն փաստը, որ ուսումնասիրվող $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -երգիկ նյութերի ազդեցության տակ արձանագրվել է բջիջների կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զգալի քանակի հարածում ինտենսիվացում՝ սկսած $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-րդ օրից մինչև 45-րդ օրը, ապա՝ աստիճանական անկում: Ընդ որում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ առավել ինտենսիվ ներհոսք գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներմուծման պայմաններում, առավել ցայտուն՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-րդ օրը, երբ գրանցվել է մոտ 62,2%-ով աճ՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի նույն ժամկետի ԱՊ խմբի համեմատությամբ: ՊԻԲ-ի կիրառման դեպքում նույնպես գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ տոտալ զավթման աճ՝ չգերազանցելով սակայն $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի տվյալները: ԲԻԿ-ի կիրառման դեպքում գրանցվել է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի տոտալ զավթման մեղմ անկում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15- և 30-րդ օրերին, ապա՝ աճ՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 45- և 60-րդ օրերին՝ ԱՊ խմբերի համեմատությամբ: ԲԻԿ-ի ազդեցության մեջ չի բացառվում այլ՝ ոչ- $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ը-ներով, մասնավորապես M_1 -ԱԽ-Ը-ով միջնորդված ազդեցությունը:

Աչքի է ընկնում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի, ՊԻԲ-ի և ԲԻԿ-ի ազդեցությունների փոփոխությունները $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի տարբեր փուլերում, նորմայի համեմատությամբ բջջի կողմից զավթված ընդհանուր $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի վերաբաշխման կողմից, որն առավել ինֆորմատիվ է: $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի պայմաններում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ազդեցության տակ ցիտոպլազմայի Ca^{2+} -կապող ունակությունը կրել է աննշան փոփոխություններ: ԲԻԿ-ի ազդեցության տակ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-30-րդ օրերին, նորմայի համեմատությամբ արձանագրվել է $\text{cyt-}^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթման անկում, ապա՝ խիստ աճ՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 45-60-րդ օրերին: ՊԻԲ-ի դեպքում առկա է $\text{cyt-}^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի անկում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ողջ ընթացքում: ԷՑ-ի կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթման գրանցմամբ բացահայտվել է, որ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-րդ օրը, նորմայի համեմատությամբ, նշված բոլոր նյութերը խթանել են $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթումը դեպի ԷՑ: Սակայն $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 30-րդ օրվանից սկսած $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի, ՊԻԲ կորցնում են նորմայում իրենց ունեցած խթանիչ ազդեցությունը, այն դեպքում, երբ ԲԻԿ-ը $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ողջ ընթացքում դրսևորում է ԷՑ-ի պահեստավորող ունակությունը պահպանելու հակում, ինչը $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի, ապա նաև՝ ՊԻԲ-ի դեպքում առկա է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի միայն 15-րդ օրը: Աչքի է ընկնում ուսումնասիրվող նյութերի ազդեցության միևնույն ուղղվածությունը ՄԶ-ով $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթման վրա, որն արտահայտվում է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ողջ ընթացքում, նորմայի համեմատությամբ, ՄԶ-ների կողմից Ca^{2+} կլանման խթանմամբ, բացառությամբ

$^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի 15-րդ օրը ԲԻԿ դրսևորած աննշան ընկճող ազդեցությամբ:

Այսպիսով, բացահայտվում է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ազդեցության երկփուլ ռեակցիան՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի ընկճում՝ խթանմամբ փոխակերպված, որը բերում է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի պարադոքսի զարգացման՝ էքսայոտոքսիկության պատենցմամբ, ինչը ցույց տրվեց մեր կողմից արտածին $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի կիրառմամբ՝ կառուցվածաբանական հետազոտություններով: Այս երևույթը կարելի է մեկնաբանել $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ինդուցված իշեմիայի ընթացքում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի նախասինապսային մակարդակի աճով, ապա՝ իշեմիայով ինդուցված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի գերձերբազատման և արտաբջջային մակարդակի բարձրացման հետևանքով $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա և $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Բ-Ը-ների գերդրոմամբ պայմանավորված բացարձակ և հարաբերական տոլերանտության զարգացմամբ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի նկատմամբ:

Այս տվյալների վերլուծությունը բույլ է տալիս կատարել եզրակացություն՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի պայմաններում Ca^{2+} -ի ներհոսքի խթանման մեջ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-ի ներգրավման մասին: Ամենայն հավանականությամբ, ԲԻԿ-ը, պաշարելով $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-ները, կանխում է Ը-ների դեսենսիտիզացիան և նրանց տևական գերդրոմամբ միջնորդված Ca^{2+} -ի ներհոսքի հետագա խթանումը և $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-ների ազդեցության ինվերսիան: Եվ, քանի որ ԲԻԿ-ը, շնորհիվ իր քիմիական կառուցվածքի խթանում է միաժամանակ ԱԽ-Ը-ները, այն լիովին չի հանում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-միջնորդված $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքը:

Մեր կողմից արձանագրված փաստերը կարելի է $[\text{Ca}^{2+}]_i$ վաղ հետիշեմիկ աճի նկատմամբ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ նեյրոտրանսմիսիայի բարձր զգայունության անուղղակի ապացույց համարել, որը դրսևորվում է $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ռեակցիայի ընկճմամբ: Այսինքն՝ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -նեյրոպրոտեկցիայի, նրա ընկճման և շրջման աստիճանը կախված է $[\text{Ca}^{2+}]_i$ հոմեոստազի խանգարման, ԱԵՖ-ի սինթեզի ընկճման, ՌԹՌ գեներացիայի աստիճանից, որոնք նպաստում են արտաբջջային $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի կուտակմանը և $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ա-Ը-ների զգայունության անկմանն ու ինվերսիային, որը կնպաստի իշեմիայի նկատմամբ ուղեղային խոցելի բջիջների անվերադարձ կազմափոխումներին:

Ուղեղի կեղևում $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի նեյրոտրանսմի-

սիայի ընկճման, դեռ ավելին՝ ինվերսիայի զարգացման մեջ մեծ է $[Ca^{2+}]_i$ հոմեոստազի խանգարումների դերը: Դրանք են՝ $cyt-Ca^{2+}$ -ի աճի հետևանքով սինապտոսոմալ թաղանթային ապաքևեոսոմալ, Ca^{2+} -կախյալ Cl^- իոնների հոսքի զգալի ընկճումը ուղեղի կեղևի նեյրոնալ թաղանթներով $[Ca^{2+}]_i$ -ական ծանրաբեռնվածության դեպքում, ՄՔ-ալ դիսֆունկցիան, ԱԵՑ-ի սինթեզի ընկճման Ca^{2+} -ինդուցված խորացումը, Ca^{2+} -Ա-Ը-ները մոդիֆիկացնող ֆերմենտների ակտիվացումը և դեսինսիտիզացիան [56, 59]: $[Ca^{2+}]_i$ կուտակման հետևանքով մահ կակտիվանա ՖԼազա Ա₂, որը կրեթի էլկոգանոլների կուտակման: Էական է արախիդոնաթթվի պաշարիչ ազդեցությունը Ca^{2+} -Ա-Ը-ների կապող ունակության վրա [67]: Բացահայտված է մահ Ca^{2+} -Ա նեյրոտրանսմիսիայի զգայունությունը օքսիդատիվ սթրեսի նկատմամբ՝ Ca^{2+} -կախյալ ՌԹՌ գեներացիայի մեխանիզմով: ՄՔ-ալ և ոչ-ՄՔ-ալ ՌԹՌ ուղղակիորեն ազդում են Ca^{2+} -Ա-Ը-ի վրա՝ փոքրացնելով Cl^- -խողովակի սայտերի առավելագույն հագեցվածությունը ուղեղի հոմոգենատներում [38, 57]:

ՀԿ-ի պայմաններում Ca^{2+} ընկալիչների տոլերանտության զարգացման մեջ չի բացառվում մահ Ca^{2+} -Ա ընկալիչների ինտերմալիզացիայի խթանումը արտածին Ca^{2+} -ի ազդեցության տակ՝ ելնելով մեր փորձում ստացված այն ապացույցից, ըստ որի Ca^{2+} -ի ներմուծումն ուղեկցվում է ՖԼազա Ց-ի ակտիվացմամբ: Հայտնի է, որ վերջինս իր հերթին կապված է Ca^{2+} -Ա ընկալիչների ինտերմալիզացիայի ֆոսֆորիլացում-կախյալ կարգավորման մեջ ընդգրկված ՖԼազա-Ց-կախյալ ինակտիվ պրոտեինի հետ՝ միջնորդված կլաթրին և լադասպոթ պրոտեին-2 համալիր էնդոցիտոզով [45]: ՀԿ-ի 30-րդ օրը Ca^{2+} -երգիկ նեյրոպրոտեկցիայի ընկճումը կարող է մահ ունենալ հարմարվողական արժեք՝ ի պատասխան զարգացող իշեմիային ուղեկցող, նոր բացահայտված ուղեղ-սպեցիֆիկ պրոտեինի ազդեցության տակ Ca^{2+} -Բ ինքնակարգավորիչ թաղանթային ընկալիչների էքսպրեսիայի և ֆունկցիայի ուժեղացմանը [46]:

Նեյրոնալ իշեմիա-ինդուցված ախտահարման մեջ Ca^{2+} -ի կարևորությունը ապացուցող

ուղիներից է ոչ միայն Ca^{2+} -անցուղիների ներհակորդների կիրառումը, այլ մահ՝ $[Ca^{2+}]_i$ աճի հետևանքով զարգացող Ca^{2+} -կախյալ բազմաթիվ պրոցեսների ուսումնասիրումը [30]:

Մեր կողմից ուսումնասիրված են թաղանթային Ֆոսֆատիդիլխոլին (ՖԽ)-սպեցիֆիկ Ca^{2+} -կախյալ ֆոսֆոլիպազների (ՖԼազա) և ԼիզոՖԼազայի ակտիվությունները. որպես էկզոգեն սուբստրատներ օգտագործվել են 1-ա-ցիլ-2-[^{14}C]օլեոիլ ֆոսֆատիդիլխոլին և 1-[^{14}C] պալմիտոիլ լիզոֆոսֆատիդիլխոլին, քանզի թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների (ՖԼ) ապաացիլացման պրոցեսները անհրաժեշտ ինտեգրալ օղակ են համարվում այն պրոցեսների զարգացման մեջ, որոնք բերում են զանազան ախտաբանական տեղաշարժերի՝ ընդհուպ մինչև բջջային մահվան:

Հաշվի առնելով, որ ՀԿ-ի պայմաններում գրանցված վերոնշյալ բոլոր տեղաշարժերը, այդ թվում՝ ՖԼ-ների մետաբոլիզմի, ինչպես մահ՝ $[Ca^{2+}]_i$ հոմեոստազի և ՖԼ-ների քանակական տեղաշարժերը, հատկապես արտահայտված են ՀԿ-ի 30-րդ օրը, առավել արժեքավոր են հետազոտության տվյալ ժամկետում ստացված տվյալները:

Ուշագրավ է այն փաստը, որ ՀԿ-ի 30-րդ օրը գրանցվել է ՖԼազա Ա₁, Ա₂ ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում գլխուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում, որի արդյունքում միաժամանակ առաջանում են մեմբրանոլիտիկ ԼիզոՖԼ-ներ, որոնք ԱԹ-ի և նրա մետաբոլիտների հետ միասին կարևոր դեր ունեն սուր բջջային ռեակցիայի խթանման և բջջաթաղանթների կազմալուծման մեջ ՀԿ-ի պայմաններում, քանի որ առաջացող ԼիզոՖԼ-ները չեն կարող վնասագործվել՝ ԼիզոՖԼազայի ակտիվության մոտ կրկնակի չափով ընկճման պատճառով:

ՖԼ-դիֆերազային ֆերմենտի՝ ՖԼազա Ց-ի ակտիվության ուսումնասիրմամբ գրանցվել է ֆերմենտի ակտիվության աննշան անկում ՀԿ-ի 30-րդ օրը, նորմալի համեմատությամբ: Ենթադրվում է ֆոսֆոհիմոգլիտիդ-ֆոսֆոդիֆերազային (ՖԻ-ՖԴԷ) ակտիվության վրա Ca^{2+} -ի անուղղակի ազդեցությունը լիզոն-ռեցեպտորային փոխազդեցության մակարդակին, կամ ազդանշանի՝ ընկալիչից ֆոսֆոլիպազ Ց-ին հաղորդման պրոցեսում:

Այս փաստերը թույլ են տալիս փոխադարձ

կապ ստեղծել ^{45}Ca -ի պայմաններում ուղեղի բջիջների կողմից $^{45}\text{Ca}^{2+}$ զավթման հետազոտություններից մեր ստացված արդյունքի հետ, համաձայն որի ^{45}Ca -ի 30-րդ օրը ուժեղացած է Ca^{2+} -ի ներհոսքը դեպի բջիջ, որը կուտեցվի Ca^{2+} -ի մակարդակի միաժամանակյա անկմամբ և, հետևաբար, Ca^{2+} -ի ակտիվության ընկճմամբ: Գլխուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում գրանցվել է մեկ Ca^{2+} ակտիվության բարձրացում, որին նպաստել է Ca^{2+} -ի աճը՝ Ca^{2+} -կալմոդուլին-կախյալ պրոտեինկինազա Ց-ի ակտիվացմամբ: Ca^{2+} -ային փոխանակությունն իր հերթին նպաստում է $[\text{Ca}^{2+}]$ հոմեոստազի ապակարգավորմանը, մասնավորապես, ֆոսֆատիլիլնոզիտի ֆոսֆորիլացման ընկճման և ԱԹ-ի կուտակման հետևանքով ընկճում է Ca^{2+} -ի $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ -ԱԹ-ազալի զգայունությունը Ca^{2+} -ի նկատմամբ [47, 66]:

^{45}Ca -ի պայմաններում ռեացիվացնող Ացիլ-Տազային ֆերմենտային համակարգերի ակտիվության ուսումնասիրման, ինչպես մեկ Ca^{2+} -նե-րի դեացիլացնող-ռեացիլացնող ֆերմենտային համակարգերի միջև հավասարակշռության հնարավոր շեղումների բացահայտման նպատակով կիրառվել են ռադիոնշակիր ազիլ CoA , մասնավորապես՝ օլեոիլ- $[1-^{14}\text{C}]$ -; պալմիտոիլ- $[1-^{14}\text{C}]$ -կոենզիմ A: Ստացված տվյալների վերլուծմամբ արձանագրել ենք ռեացիլացման պրոցեսների միանշանակ ընկճում, որը դոսալի-վում է նշակիր L -իզո- Ca^{2+} -ի և Ca^{2+} -ի մակարդակների անկմամբ՝ նորմալի համեմատությամբ թե նշակիր օլեոիլ- $[1-^{14}\text{C}]$ - CoA , թե պալմիտոիլ- $[1-^{14}\text{C}]$ - CoA կիրառման դեպքում: Ընդ որում, ավելի շատ ընկճվել է գլիցերոֆոսֆորիլատի (ԳՖՆ) ազիլացումը և, հետևաբար, L -իզո- Ca^{2+} -ի առաջացումը, քան Ca^{2+} -ի ռեսինթեզը:

Համադրելով ստացված տվյալները մեր կողմից տարված ԳՕՅԱ հետազոտության տվյալների հետ, կարող ենք վստահորեն վարկած առաջ քաշել, ըստ որի ^{45}Ca -ի 30-րդ օրը ԳՕՅԱ անկումը և, հետևաբար, ԱԹ-ի սինթեզի ընկճումը՝ զուգակցված է Ca^{2+} -ի կողմից Ca^{2+} -ի զավթման թուլացմամբ՝ վճռորոշ դեր ունի ազատ ճարպաթթուների վերաազիլացման պրոցեսների ընկճման մեջ: ^{45}Ca -ի պայմաններում:

$[\text{Ca}^{2+}]$ հոմեոստազի տեղաշարժերի և ֆոսֆոնոզիտիդային (Ca^{2+} -) ցիկլի գործունեության միջև փոխադարձ կապի բացահայտումն թելադրում է Ca^{2+} համակարգի բաղադրիչների մե-

տաքուղի տեղաշարժերի հետազոտությունների անցկացում՝ բացահայտելու Ca^{2+} -ների արագ տրոհման գործընթացի ակտիվացման դինամիկայի օրինաչափությունները ^{45}Ca -ի պայմաններում և ԳԱԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության տակ, արտաքին ազդակով Ca^{2+} -ցիկլի ինդիկացիայից հետո, 5 վրկ-ի ընթացքում: Տվյալ հետազոտությունը՝ անցկացված անջատված սինապտոսոմալ թաղանթի վրա, հնարավորություն է տալիս գնահատել Ca^{2+} -ցիկլի ակտիվությունը պոլի- Ca^{2+} -ների հիդրոլիզի ընթացքում առաջացող ճարպալույծ արգասիքի ելքով՝ 1,2-դիացիլ-գլիցերոլի (ԴԱԳ) մակարդակով: Քանի որ մեր փորձում 1,2-ԴԱԳ որոշվել է՝ շնորհիվ $[1-^{14}\text{C}]$ -ԱԹ-ով նշակման, և, հաշվի առնելով փորձի նախապայմանը, որի շնորհիվ նորմալում և ^{45}Ca -ի պայմաններում, համապատասխանաբար, նշակիր ԱԹ- 48,23% և 57,33%-ը ($P < 0,05$) ներկայանվել է առնետի ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթների Ca^{2+} -ային ֆոնդի Ca^{2+} ֆրակցիայի կողմից, կարելի է հաստատել, որ սինապտոսոմներում Ca^{2+} -ցիկլի K^{+} -ինդուցված ակտիվացման 5-րդ վրկ-ին 1-ացիլ-2- $[1-^{14}\text{C}]$ արախիդոնիլ-ԴԱԳ-ի քանակի մոտ 33,6%- և 34,46%-ով աճը վկայում է Ca^{2+} -ի ակտիվացման մասին:

Նորմալում L - Ca^{2+} -ի և ԱԹ-ի մակարդակների միաժամանակյա անկումը 1,2-ԴԱԳ-ի և ԵԳ-ների մակարդակների միաժամանակյա աճով, վկայում է Ca^{2+} -ցիկլի ակտիվացման վաղ փուլում Ca^{2+} -ների դիսթերազային կատաբոլիզմի գույքընթաց ռեացիլացման պրոցեսների կոմպենսատոր խթանման մասին:

^{45}Ca -ի պայմաններում ստացված տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս եզրահանգել, որ Ca^{2+} -ցիկլի K^{+} -ինդուցված ակտիվացման 5-րդ վրկ-ին բարձրացած է ԴԱԳ-ի ազալի ակտիվությունը՝ հաշվի առնելով 1,2-ԴԱԳ-ի հիդրոլիզի երկփուլ բնույթը՝ 2-ՄԱԳ-ի միջանկյալ առաջացմամբ: Ստացված տվյալները ենթադրում են մեկ Ca^{2+} ակտիվության աճ՝ ելնելով 2- $[1-^{14}\text{C}]$ -ԱԹ-ՄԱԳ-ի և 2- $[1-^{14}\text{C}]$ -արախիդոնիլ L - Ca^{2+} -ի մակարդակի աճից: ՄԱԳ-ի և ազատ ԱԹ-ի աճին զուգահեռ գրանցվել է նշակիր ԵԳ-ի մակարդակի անկում, որը վկայում է ոչ միայն ռեացիլացման պրոցեսների ընկճման, այլ մեկ այն մասին, որ ԵԳ-ը նույնպես կարող է նախաանյութ լինել նշակիր 2-ՄԱԳ-ի և ազատ ԱԹ-ի ձեռքբաղման համար: Մակայն, քանի որ նշակիր ԵԳ-ի մակարդակը ^{45}Ca -ի պայման-

ներում ավելի քիչ է իջած, իսկ 1-ացիլ-2-[¹⁴C] արախիդոնիլ-ԴԱԳ-ի մակարդակը՝ բարձրացած, քան նրանց հիդրոլիզի պրոդուկտներից մեկի՝ ազատ [1-¹⁴C]-ԱԹ-ի մակարդակի աճը, ապա միանշանակ կարող ենք ենթադրել նաև ՖԼազա Ա₂-ի ակտիվության աճ:

Նշված տեղաշարժերը վկայում են ՀԿ-ի պայմաններում ՖԻ-ցիկլի ակտիվացման վաղ փուլում՝ 5-րդ վրկ-ին, սինապտոսոմալ թաղանթներում լիպիդների թաղանթկախյալ կատաբոլիկ պրոցեսների գերակշռման, դեռ ավելին՝ նեյրոտոքսիկ մետաբոլիտների, մասնավորապես՝ մեմբրանոլիտիկ ԼՖՆ-ի և ԱԹ-ի կուտակման, ինչպես նաև վերջինիս դետոյալորման և վնասագեղծման ընկճման մասին՝ ԵԳ-ի կազմում:

ԳԱԿԹ նորմայում, ՖԻ-ցիկլի K⁺-ինդուցված ակտիվացման թաղանթկախյալ փուլում ակտիվացնում է ԴԱԳ-լիպազաները: Միևնույն ժամանակ առաջացած չեզոք լիպիդները (ՉԼ) ներգրավվում են ԵԳ-ի կազմում: Ուշագրավ է այն փաստը, որ եթե ԳԱԿԹ նորմայում ԼՖՆ-ի մակարդակի վրա էական ազդեցություն չի դրսևորում, ապա ՀԿ-ի պայմաններում ուժեղացնում է վերջինիս յուրացումը, որտեղ չի բացառվում ԼՖԼազայի ակտիվացումը, որը նույնպես դեր կունենա ԱԹ-ի բարձր մակարդակի պահպանման մեջ: Չնայած ՀԿ-ի պայմաններում ԱԹ և 2-ՄԳ կողմից էական տեղաշարժեր չեն գրանցվել, այնուամենայնիվ չի բացառվում վերջիններիս ձերբազատման ուժեղացումը, որոնք ինկորպորացվել են ԵԳ-ի կազմում, որոնց մակարդակը բազմակի անգամ աճել է ($P < 0,001$): ՀԿ-ի պայմաններում ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ մոտ 3 անգամ ($P < 0,001$) ուժեղանում է նաև 1,2-ԴԱԳ-ի առաջացումը: Այսպիսով, կարելի է ենթադրել սինապտոսոմալ թաղանթներում ՖԻ-ցիկլի ինհիբիացիայի վաղ փուլում ՖԼազա Ց և ՖԼազա Ա₂-ի համագործակցության մասին՝ ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ՝ ՀԿ-ի պայմաններում:

ՊԻԲ ազդեցության տակ նորմայում նկատվում է նշակվող ԵԳ-ի մակարդակի անկում, որն ուղեկցվում է ազատ ԱԹ, 1,3-ԴԱԳ և ԼՖՆ մակարդակների աճով, 1,2-ԴԱԳ և 2-ՄԱԳ մակարդակների խիստ անկումով ($P < 0,001$): Այս փաստը թույլ է տալիս ենթադրել, որ նորմայում ՊԻԲ-ը խթանում է ՖԼ-ների և ՉԼ-ների ապաա-ցիլացումը, և ընկճում՝ ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվությունը:

ՖԻ-ցիկլի խթանման արագ փուլում: ՀԿ-ի պայմաններում ՊԻԲ-ի ազդեցության տակ ուժեղանում է նշակվող մեմբրանոլիտիկ արգասիքների՝ ԼՖՆ և ԱԹ յուրացումը: Գրանցվել է նաև 2-ՄԱԳ, 1,2-ԴԱԳ, 1,3-ԴԱԳ մակարդակների անկում: Սակայն, հաշվի առնելով ԵԳ-ների մակարդակի միաժամանակյա անկումը, կարելի է բացառել վերը նշված ՉԼ-ների ինկորպորացիան ԵԳ-ների կազմում, այլ ընդհակառակը, ամենայն հավանականությամբ ուժեղացած է բոլոր նշված ՉԼ-ների, այդ թվում՝ ԵԳ-ների դետալիացումը: Կարևոր է նաև նշել, որ նորմայում ՊԻԲ-ը բերում է ԼՖՆ-ի մակարդակի բարձրացման հակում՝ ցածր մնալով սակայն ելքային զծից՝ զուգակցված ազատ ԱԹ-ի կուտակմամբ, որը խոսում է նորմայում ՊԻԲ-ի մեմբրանոլիտիկ ազդեցության հակման մասին՝ սինապտոսոմալ թաղանթներում՝ ՖԻ-ցիկլի ինհիբիացիայի արագ փուլում (5 վրկ), որը ՀԿ-ի պայմաններում փոխարինվում է ընկճմամբ:

Վերլուծելով նորմայում ՖԻՑ-ի ինհիբիացիայի վաղ փուլում ԲԻԿ-ի ազդեցության տվյալները, կարելի է ենթադրել ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվության ընկճման մասին՝ ելնելով 1,2-ԴԱԳ-ի մակարդակի՝ մոտ 43,1%-ով անկման փաստից: Դեռ ավելին, իջնում են մեմբրանոլիտիկ ազատ ԱԹ-ի և ԼՖՆ-ի մակարդակները ելագծից: ԲԻԿ-ի ՉԼ-ների մակարդակների վրա ունեցած ազդեցության վերլուծությունը թույլ է տալիս ենթադրել, որ նորմայում ԲԻԿ-ի ազդեցությամբ ակտիվացած է ՉԼ-ների դետալիացումը, իսկ վերջինիս զուգահեռ ԱԹ անկումը ենթադրում է նորմայում ԱԹ մետաբոլիզմի միաժամանակյա կտրուկ ակտիվացման, իսկ ԼՖՆ քանակի աճը՝ ՖԼ-ների կատաբոլիզմի ակտիվացման մասին:

Ֆարմակոլոգիական վերլուծությամբ կարող ենք եզրակացնել, որ ԲԻԿ-ը ՀԿ-ի պայմաններում սինապտոսոմալ թաղանթներում ֆոսֆոլիզոնիտիդային ցիկլի (ՖԻՑ) ինհիբիացիայի վաղ փուլում ձեռք է բերում ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվացնող ունակություն, խթանում մեմբրանոլիտիկ լիպիդային մետաբոլիտների՝ ԼՖՆ և ԱԹ յուրացումը, ինչպես նաև՝ դետալիացման պրոցեսները՝ ԵԳ-ների սինթեզի խթանմամբ՝ ցուցաբերելով թաղանթապաշտպանիչ հատկություն, ինչպես նաև՝ նպաստելով նեյրոտրանսմիսիային ուղեղի կեղևում:

Սինապտոսոմալներում ՖԻՑ-ի ինհիբիացիայի ուշ փուլերում, մեր փորձում՝ 5-րդ րոպեին,

նորմայում գրանցվել է թաղանթային ՖԼ-ների՝ մեր կողմից ուսումնասիրվող բոլոր մետաբոլիզմների մակարդակի անկում՝ ցածր հսկիչ ցուցանիշներից, բացառությամբ՝ 1,3-ԴԳ և ԵԳ ֆրակցիաների, որոնց մակարդակները բարձրացել են: Ելնելով 1,2-ԴԳ-ի մակարդակից, ՖԻ-ՖԴԷ ակտիվությունը ընկճված է, որը կարող է բջջային պատասխանների ձևավորման մեջ ինչպես թաղանթային լիպիդ-մոդիֆիկացնող համակարգերի, այնպես էլ ներբջջային կարգավորիչ զանազան մեխանիզմների ներգրավման արդյունք լինել: ՀԿ-ի պայմաններում ՖԻՑ-ի խթանման 5-րդ բույսին գրանցված է հետազոտվող ՖԼ-ային և ՉԼ-ային բոլոր ֆրակցիաների մակարդակների բարձրացում՝ նորմայի համեմատությամբ:

Այսպես, 2-արախիդոնիլ-ԼՖԻ-ի, ինչպես նաև՝ 2-ՄԱԳ-ի և ԱԹ-ի մակարդակների զգալի աճը ՖԻՑ-ի ինհիբացիայի թե վաղ, թե ուշ փուլերում, հաստատում է ՖԻ-ի դեաֆիլացման կասկադային ֆերմենտային համակարգերի ակտիվացման փաստը ՀԿ-ի պայմաններում, որը կարող է բերել թաղանթային երկշերտի ապակայունացման, անգամ՝ լիզիսի: ՖԼազա Ա₁ և Ա₂-ի ակտիվացումն ուղեկցվում է ՖԼազա Ց-ի ակտիվացմամբ: Վերոհիշյալ տվյալները վկայում են ՖԼ-ների կատաբոլիզմի ուժեղացման մասին՝ թե դեաֆիլացման, թե դեֆերազային ուղիներով, որն ուղեկցվում է ԵԳ-ների սինթեզի կոմպլեքսատոր ուժեղացմամբ:

Այսպիսով, կոռուպտիվ սերտ կապ է բացահայտվում առնետի ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում ՖԻՑ-ի ինհիբացիայի վաղ և ուշ փուլերի միջև, լիպիդային մոդիֆիկացիոն գործընթացների՝ դեաֆիլացնող և ՖԻ-ՖԴԷ ֆերմենտային համակարգերի գործունեություններում, ՀԿ-ի պայմաններում: Մեր կողմից ստացված տվյալների վերլուծության մեջ օգնում են գրականությունից մեզ հասանելի տվյալները, որոնք վկայում են, որ տարբեր հյուսվածքներում ՖԻՑ-ը համակցված է ԱԹ-ի կասկադի հետ: Ապացուցված է նաև ՖԼազա Ա₂-ի ակտիվացումը նյարդային հյուսվածքում՝ սինապսային հաղորդման ժամանակ, որտեղ, հավանաբար, դեր ունի ԴԱԳ-ը՝ ուղղակի և անուղղակի մեխանիզմներով: Հետևաբար, ՖԻ մետաբոլիզմի ակտիվացման ժամանակ բջջում բարձրանում է ազատ ԱԹ-ի մակարդակը: ԴԱԳ-ը նաև ԱՆԹ-ի և ՖԹ-ի աղբյուր է՝ ԴԱԳ- ու ՄԳ-լիպա-

զաներով և ՊԿազա Ց-ով, համապատասխանաբար: Անկախ ծագումից, չհագեցած ԱՆԹ-ները ակտիվացնող ազդեցություն ունեն առնետի ուղեղի բջջերի պլազմատիկ թաղանթի ՖԴԷ վրա [36]: Ապացուցված է, որ ԱԹ-ի ակտիվացումը սինապտոսոմալ սուպերօքսիդաներին դրսևորում է այն նույն էֆեկտը, ինչ՝ սպեցիֆիկ ՖԼազա Ց [34]:

ԳԱԿԹ՝ ՖԻ-ցիկլի խթանման ուշ փուլում թե նորմայում, թե ՀԿ-ի պայմաններում, բերում է նշակալի ԼիզոՖԻ-ի և ԱԹ-ի մակարդակների իջեցման՝ ԵԳ-ների մակարդակի միաժամանակյա աճով: Ստացված տվյալների վերլուծությամբ կարելի է եզրահանգել, որ ԳԱԿԹ-ը ՀԿ-ի պայմաններում, ՖԻՑ-ի խթանման ուշ փուլերում ընկճում է ՖԼ-ների կատաբոլիզմը թե դեաֆիլացային, թե դեֆերազային ուղիներով, որը կնպաստի ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում լիպիդային բաղադրիչի մոդիֆիկացիայի կոռուպտիվ պրոցեսներում բացահայտվող խանգարումների համադրմանը՝ հանդես գալով՝ որպես սթրես-պրոտեկտոր՝ բարձրացնելով ուղեղային հյուսվածքի ադապտիվ կայունությունը արտակարգ պայմանների նկատմամբ, ինչին, ամենայն հավանականությամբ, կնպաստի նաև ԳԱԿԹ-ի դերը սինապտոզներում՝ որպես տրոֆիկ գործոն [65]:

Նորմայում, ՖԻՑ-ի խթանման ուշ փուլերում ՊԻԲ-ը խթանում է ՖԻ-ՖԴԷ-ն ուղեղի կեղևի սինապտոսոմալ թաղանթներում (1,2-ԴԱԳ[↑]), որն ուղեկցվում է ՖԼազա Ա₁ (ԼՖԻ[↑]), ՖԼազա Ա₂ (ԱԹ[↑], 2-ՄԱԳ[↓]) ակտիվացմամբ՝ ԱՊ խմբի համեմատությամբ: Նորմայում ՊԻԲ-ի մետաբոլիկ այս ազդեցությունը ուղեղային հյուսվածքի նեյրոտրանսմիսիայի և պլաստիկության վրա նրա ունեցած ակտիվության կարևոր ասպեկտն է՝ հանդիսանում: Ըստ գրականության տվյալների, ՊԻԲ-ը մոդուլացիայի է ենթարկում նեյրոտրանսմիտերային պրոցեսների ակտիվությունը, նորմալացնում միջլիսազոդային տեղեկատվական փոխանակությունը՝ պայմանավորված ԱԽ-Ը- և ԳԼՈՒ-Ը-ների խտությունը մեծացնող, ինչպես նաև՝ սերոտոնինային, ԴԱ- և ՆԱ-երգիկ նեյրոտրանսմիսիայի արդյունավետությունը բարձրացնող ունակությամբ [6, 13]:

ՀԿ-ի պայմաններում ՊԻԲ-ի ազդեցության տակ ՖԻՑ-ի խթանման ուշ փուլում ենթադրվում է ՖԻ-ՖԴԷ-ի ակտիվության ընկճում (1,2-

ԴԱԳՎ)՝ ինչպես ուղղակի, այնպես էլ՝ անուղղակի մեխանիզմներով՝ շնորհիվ ՊԻՐ-ի՝ ադեցիլատցիկլազան խթանող ակտիվության՝ ԳԱՄՖ-ի առաջացմամբ, որն իր հերթին ակտիվացնում է ՊԿազա Ց-ն: Չի բացառվում նաև ՖԻ-ՖԴԵ-ի՝ էլկոզանոդներով միջնորդված քայքայումը, քանի որ ՊԻՐ-ի ադեցիլատցիկլազան տակ ՀԿ-ի պայմաններում, զբաղեցվել է ԱԹ-ի մակարդակի անկում՝ ԵԳ-ի մակարդակի միաժամանակյա անկումով: 1,2-ԴԱԳ մակարդակի անկման հավանական պատճառ կարող է լինել նաև ԴԱԳ-ի պալազայի ակտիվացումը՝ ելնելով 2-ՄԱԳ մակարդակի զգալի աճից, վերջինիս առաջացումը չի բացառվում նաև ԼՖՆ-ից, որի քանակն իջած է: Հաշվի առնելով ԵԳ-ների սինթեզի ընկճումն այս փուլում ՊԻՐ-ի ադեցիլատցիկլազան տակ, կարելի է բացատրել 1,2-ԴԱԳ-ի հետագա ացիլացումը, ինչպես նաև՝ ֆոսֆորիլացումը՝ ՖԹ-ի սինթեզով, քանի որ վերջիններս էներգատար պրոցեսներ են, որի ընկճման ցուցանիշ է տվյալ դեպքում համոզիսանում ԵԳ-ների սինթեզի ընկճումը: ԱԹ և ԼիզոՖՆ մակարդակների անկումը՝ ԱՊ խմբի համեմատությամբ կարելի է բացատրել թե ՖԼազա Ա₁; Ա₂-ի ակտիվությունների անկմամբ, թե նրանց մետաբոլիկ դեգրադացիայի ուժեղացմամբ, սակայն ոչ՝ ռեսացիլացման պրոցեսների ուժեղացմամբ և նրանց ուտիլիզացիայով՝ ելնելով ԵԳ-ների մակարդակի անկումից:

ԲԻԿ-ը ՀԿ-ի պայմաններում իջեցնում է ուսումնասիրվող բոլոր ՉԼ-ների, այդ թվում՝ ԵԳ-ների, ինչպես նաև՝ ԱԹ-ի և ԼիզոՖՆ-ի մակարդակները՝ ԱՊ խմբերի համեմատությամբ: Այսպիսով, ԲԻԿ ՖԻՑ-ի խթանման ուշ փուլերում ընկճում է ՖԼ-ների կատարելիզմը թե դեացիլազային, թե դիէսթերազային ուղիներով թե նորմալում, թե ՀԿ-ի պայմաններում, բացառությամբ նորմալում ՖԼազա Ա₁-ի: Ստացված տվյալների վերլուծությամբ կարելի է եզրահանգել ԲԻԿ-ի ադեցիլատցիկլազան տակ ՖԻՑ-ի ինհիբիցիայի ուշ փուլում ՖԻ-ՖԴԵ-ի ակտիվության անկման մասին նորմալում և ՀԿ-ի պայմաններում՝ զուգակցված՝ նորմալում՝ ՖԼազա Ա₁-ի ակտիվացմամբ և ՖԼազա Ա₂-ի ինակտիվացմամբ, իսկ ՀԿ-ի պայմաններում՝ ՖԼազա Ա₁; Ա₂ ակտիվությունների կոպայերատիվ անկման հետ: Չնայած կատարելիկ պրոցեսների ընկճմանը, անաբոլիկ պրոցեսները ոչ միայն չեն ակտիվացած, այլև՝ ընկճված են, որը դրսևորվում է

ԵԳ-ների մակարդակների անկումով նորմալում և ՀԿ-ի ժամանակ:

ՀԿ-ի պայմաններում ՖԻՑ-ի ինհիբիցիայի վաղ փուլում՝ 5-րդ վրկ-ին, ՖԻ-ՖԴԵ-ի ակտիվացման հետ համակցված և ՖԼազա Ա₁; Ա₂ ակտիվացումը իր հերթին դեր ունի ՖԻ-ՖԴԵ ակտիվացման մեջ՝ ՖԻՑ-ի ինհիբիցիայի ուշ փուլում՝ 5-րդ րոպեին՝ պայմանավորված 2-ա-րախիդոնիլԼՖՆ-ով և ԱԹ-ով:

Այսպիսով, ՀԿ բերում է սինապտոսոմալ թաղանթներում լիպիդային մետաբոլիկ ստատուսի խանգարման, որի ֆոնի վրա ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերը առաջ են բերում ազոնիստ-ինդուցվող լիպիդային կոպայերատիվ փոփոխություններ:

ՀԿ-ի տարբեր փուլերում առնետի գլխուղեղի կեղևում զարգացող կառուցվածաբանական տեղաշարժերի դինամիկայի ուսումնասիրումը վկայում է այն մասին, որ արդեն մեր հետազոտման վաղ փուլերից՝ ՀԿ-ի 15-րդ օրվանից առկա են կառուցվածաբանական տեղաշարժեր, որոնք կարելի է բաժանել 2 բնորոշ խմբերի. 1-ին խմբին են պատկանում անգիոդիատոնիկ և դիսցիրկուլյատոր խանգարումները, 2-րդ խմբում տեղաշարժերը բջջաբանական բնույթի են:

ՀԿ-ի պայմաններում ՈւԱԸ ինքնակարգավորման կորուստը [29]՝ ի պատասխան հիպոկինետիկ սթրեսի և իշեմիայի, որը մեծ դեր ունի ուղեղի անոթներում և բջիջներում զարգացող տեղաշարժերում, ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է ուղեղային $[Ca^{2+}]$ համեմատազի կոնստոլ՝ ուղեղային հյուսվածքում ֆունկցիոնալ ու մետաբոլիկ պահանջներին համապատասխան ադեքվատ արյունահոսքն ապահովող և ուղեղային համեմատազը պահպանող ինքնակարգավորիչ մեխանիզմների հաշվեկշռի խախտմամբ, որը վերջին հաշվով բերում է միկրոցիրկուլյատոր-բջջային կասկադի ակտիվացման և ախտաբանական տեղաշարժերի զարգացման:

ՀԿ-ի 15-րդ օրը մեր կողմից նկարագրվել է անոթային պատի թափանցելիության բարձրացում՝ հարանոթային այտուցի զարգացմամբ: ՀԿ-ի ուշ շրջաններում խորանում են կառուցվածքային փոփոխությունները ուղեղային անոթներում, որը կուղեկցվի ԱՌԴ-ի պաշտպանիչ ֆունկցիայի ընկճմամբ: Հետազոտության 30-րդ օրվանից ուղեղի կեղևի զարկերակ-

ների մեծ մասի լուսանցքի սպաստիկ փոքրացումն ուղեկցվում է երակների լայնացմամբ, գերարյունակեցմամբ և դեֆորմացիայով, վազոզեմ, ցիտոառքսիկ ներքջային, հարքջային և հարանոթային այտուցների զարգացմամբ: ՀԿ-ի 45-րդ օրվանից ի հայտ են գալիս ներանոթային բրոմբոնդրոլիաներ գլխուղեղի կեղևում, ինչպես նաև՝ հեմոռագիկ օջախներ ուղեղի փոքրեղեմի խոռոչներում և կեղևում: Մեր ամբիոնում կատարվող հետազոտություններով բացահայտված բջջային փոփոխությունները դրսևորվում են վակուոլիզացիայով, բրոմատոլիզով, պիկնոտիկ կորիզով, նեյրոնոֆագիայով, որոնք առավելապես ցայտում են ուղեղի շարժիչ գոտում՝ պրեցենտրալ գալարի կեղևում, 5-րդ շերտում, գիգանտ բրգային բջիջների կողմից, ինչպես նաև՝ բազալ և հիպոթալամիկ կորիզներում, որոնք հետազոտության խորացմանը զուգընթաց ավելի են խորանում:

Այսպիսով, ՀԿ որպես արտակարգ գործոն, խախտում է ՌԲՄԸ ինքնակարգավորման համար պատասխանատու մեխանիզմները, որոնց խանգարման աստիճանը կախված է ՀԿ-ի վաղնությունից, առավել ցայտում՝ ՀԿ-ի 30-45-րդ օրերին: Հավանաբար, ՀԿ-ի հենց այս փուլերում է տեղի ունենում օրգանիզմի ադապտացիոն մեխանիզմների խզում, որով և կարելի է բացատրել բոլոր դիտարկվող տեղաշարժերի առավել կտրուկ փոփոխությունները հենց այս շրջաններից սկսած:

ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության վերլուծությունը բացահայտեց, որ առավել արտահայտված ուղեղապաշտպանիչ հատկությամբ օժտված է ԲԻԿ-ը, որը ՀԿ-ի 15-30-րդ օրերին կանցնում է կառուցվածաբանական տեղաշարժերը կեղևի և ենթակեղևային թե անոթներում, թե բջիջներում: Սակայն 45-րդ օրվանից զգալիորեն ընկճվում է ԲԻԿ-ի ուղեղապաշտպանիչ ակտիվությունը:

ԳԱԿԹ և, հատկապես, ՊԻԲ-ը ցուցաբերում են թույլ արտահայտված պաշտպանական էֆեկտ՝ ուղեղի բոլոր կառուցվածքների նկատմամբ, այն էլ՝ ՀԿ-ի 15-րդ օրվանից ոչ ուշ: Դեռ ավելին, նրանք դրսևորում են բջջաախտահարիչ ազդեցություն ՀԿ-ի 15-րդ օրվանից հետո, որն արտահայտվում է ԱՌԴ-ի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ հատկությունների վատացմամբ և հարանոթային այտուցների զարգացմամբ, որն ուղեկցվում է ուղեղային հյուսվածքի անվե-

րադարձ կազմափոխումներով, հատկապես, 45-րդ օրը, ընդհուպ մինչև՝ նեյրոնալ մահ: Այսպիսով, ԳԱԿԹ և ՊԻԲ-ը ՀԿ-ի ուշ շրջաններում իջեցնում են ուղեղային բջիջների տոլերանտությունը իշեմիայի նկատմամբ ՀԿ-ի պայմաններում:

ՀԿ-ի պայմաններում ՊԻԲ-ի /նոտոռոպիլ/ դրսևորած մեզատիվ ազդեցությունը բացահայտված է նաև կլինիկորեն, նեյրոֆիզիոլոգիական մոնիտորինգի միջոցով, երկարատև անկողնային ռեժիմում գտնվող ծանր ինսուլտով հիվանդների մոտ, որն արտահայտվում է ուղեղի այտուցի նշաններով, գիտակցության խանգարմամբ, վեգետատիվ-տրոֆիկ փոփոխություններով: ՊԻԲ-ի այսպիսի անցանկալի ազդեցությունը հեղինակների կողմից բացատրվում է ուղեղի էներգետիկ մետաբոլիզմի ոչ ադեքվատ գերակտիվացմամբ [13]:

$^{45}\text{Ca}^{2+}$ վերաբաշխման վրա ԳԱԿԹ-ի, ՊԻԲ-ի, ԲԻԿ-ի ցուցաբերած ազդեցությունների ֆարմակոլոգիական վերլուծությամբ կարող ենք հասկանալ վերջիններիս ազդեցության տակ ուղեղային հյուսվածքում զարգացող կառուցվածաբանական տեղաշարժերը և հիպոթետիկ եզրահանգման գալ, որ ՀԿ-ի պայմաններում առավել արտահայտված ուղեղապաշտպանիչ ազդեցությամբ օժտված է ենթացնումային դոզայով կիրառված ԲԻԿ-ը, քանզի այն դրսևորում է ավելցուկ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի զավթումը ՄԶ-ների և ցիտոպլազմայի կողմից ճնշելու և ԷՑ-ի Ca^{2+} -պահեստավորող ունակությունը խթանելու արտահայտված հակում՝ մինչև ՀԿ-ի 30-րդ օրը, կանխելով իշեմիա-ինդուցված պրոտեինի սինթեզի ընկճումը, ինչպես նաև կնպաստի սինապսային գրգռավիթանցմանը և ուղեղային հյուսվածքի նեյրոպլաստիկային՝ ԷՑ-ից Ca^{2+} -խթանված- Ca^{2+} -ձերբագառման մեխանիզմով [39], այն դեպքում, երբ ԲԻԿ-ը *ցնցումածին դոզայով* [62] դրսևորում է ԷՑ-ի պաշարներից Ca^{2+} ձերբագառում՝ ընկճելով սակայն Ca^{2+} պահեստավորումը ԷՑ կողմից [53]: ՀԿ-ի 45-60-րդ օրերին ԲԻԿ-ի կիրառման ժամանակ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ կուտակվում է ՑՊ-ում՝ կորցնելով ցիտոպրոտեկտիվ ունակությունը:

ՀԿ-ի պայմաններում ԳԱԿԹ ցուցաբերում է նեյրոպրոտեկտիվ ազդեցություն միայն վաղ փուլում՝ 15-րդ օրը, սակայն զիջում է ԲԻԿ-ին, այն դեպքում, երբ ՊԻԲ դրսևորում է հակառակ պատկեր: ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ [Ca^{2+}],

անկման մեջ դեր կունենան Ca^{2+} -ը և Ca^{2+} -ը ընկալիչները, որոնք ներգրավված են նյարդային վերջույթներում Ca^{2+} -ի տրանսպորտի կարգավորման մեջ [22]: ՀՀ-ի 15-րդ օրվանից հետո Ca^{2+} -ի ազդեցությունը շրջվում է $[\text{Ca}^{2+}]$, արտահայտված աճով:

Այսպիսով, բուսական է Ca^{2+} -երգիկ պաշտպանական ռեակցիան ՀՀ-ի ընթացքում, վերանում է էնդոգեն բնական արգելակիչ նեյրոպրոտեկցիան՝ կանխելու զարգացող էքսալտոտոքսիկությունը, որի համար կենտրոնական տեղ է զբաղեցնում Ca^{2+} -կասկարդի ակտիվացումը և Ca^{2+} - Ca^{2+} հավասարակշռության խախտումը [40]: ՀՀ-ի պայմաններում նշակվի $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -ի ներհոսքի և նրա վերաբաշխման վերաբերյալ մեր կողմից տարված հետազոտությունները մեկ անգամ ևս հաստատում են ՀՀ-ի պայմաններում ՌԻԱԸ խանգարման իշեմիկ բնույթը:

Բացի վերոնշյալից, Ca^{2+} -ը ՖԼազա U_2 -ի ակտիվության ընկճմամբ զգալիորոն զիջում է ԲԻԿ-ին և ՊԻԲ-ին: Վերջիններս ֆերմենտի արտահայտված ընկճող ազդեցություն են ցուցաբերում ՀՀ-ի պայմաններում, քան՝ նորմայում, այն դեպքում, երբ ՀՀ-ի պայմաններում Ca^{2+} -ի պաշտպանիչ դերն ընկճվում է: Բացի այդ, ԲԻԿ-ը և ՊԻԲ-ը արտահայտված ձևով խթանում են ԼիզոֆԼազայի ակտիվությունը քե նորմայում, քե ՀՀ-ի պայմաններում՝ ԱՊ խմբերի համեմատությամբ՝ նպաստելով մեմբրանոլիտիկ ԼիզոֆԼ-ների քայքայմանը: Դեռ ավելին, չնայած բոլոր պրեպարատները խթանում են վերահացիլացման պրոցեսները ՀՀ-ի պայմաններում, սակայն Ca^{2+} զիջում է ՊԻԲ-ին և ԲԻԿ-ին: Ուսումնասիրվող դեղամիջոցները նորմայում ընկճում են մեմբրանոլիտիկ հատկությամբ օժտված ԼիզոֆԼ սինթեզը՝ միաժամանակ խթանելով վերջինիս ազդեցությունը՝ պալմիտատով, և յուրացումը: Ընդ որում առավել թաղանթ կայունացնող է ԲԻԿ-ը, որն ընկճում է նաև օլեոլ-ԿոԱ-ԳՖԻ: ԱցիլՏազայի ակտիվությունը: ԲԻԿ-ին զիջում է Ca^{2+} , առավել ևս՝ ՊԻԲ-ը: ՀՀ-ի պայմաններում նշված բոլոր դեղամիջոցները խթանում են վերահացիլացման պրոցեսները՝ քե ՊՏԾ-ի, քե ՕԾ-ի ինկորպորացիայով ԳՖԻ-ի և ԼիզոֆԼ-ի կազմի մեջ՝ խթանելով ԼիզոֆԼ-ի և ՖԼ-ի սինթեզը:

Ինչպես նշվել է, ուսումնասիրվող նյութերից $[\text{Ca}^{2+}]$ առավել արտահայտված տոտալ աճ գրանցվել է Ca^{2+} -ի կիրառման դեպքում, որն էլ առավել ցայտուն դիսքալանս է առաջացնում

ՖԼ-ների մետաբոլիզմում՝ առավել ախտահարիչ ազդեցության դրսևորմամբ ուղեղային հյուսվածքի նկատմամբ՝ ՀՀ-ի պայմաններում:

ՀՀ-ի պայմաններում Ca^{2+} -երգիկ նյութերի՝ ուղեղային հյուսվածքներում Ca^{2+} և $[\text{Ca}^{2+}]$ հոմեոստազի վրա ցուցաբերած ազդեցությունների վերլուծությունը հաստատում է ՀՀ-ինդուցված ուղեղային իշեմիայի կանխարգելման և բուժման մեջ Ca^{2+} -երգիկ նյութերի ցուցաբերած թերապևտիկ նեղ պատուհանը: Այս գյուտը մեկ անգամ ևս հաստատում է էնդոգեն Ca^{2+} -համակարգի հետիշեմիկ վաղ նեյրոպրոտեկցիան և թելադրում արտածին Ca^{2+} -ի կիրառման անհրաժեշտությունը:

Գիտական այս նորույթը հավաստի փաստարկ է՝ գործնականորեն առողջ մարդկանց մոտ շարժական ակտիվության սահմանափակումների առավելագույնս վերացման համար, ինչպես նաև՝ կլինիկական որոշ բնագավառներում, հիվանդի ապաքինման նպատակով պարտադիր երկարատև անկողնային ռեժիմի նշանակման օգտակարության մասին հին պատկերացումների վերանայման և բժշկական օգնության կազմակերպման ռազմավարության կատարելագործման համար:

Ներկայացված տվյալները նախադրյալներ են ստեղծում գիտականորեն հիմնավորված դեղորայքային նոր գույքորոշումների առաջադրման և վտանգավոր գույքորոշումներից խուսափելու համար: Առաջարկվում է Ca^{2+} -երգիկ պրեպարատների և ցերեբրոսելեկտիվ պոտենցիալ- և լիզանդ-կախյալ Ca^{2+} -ական խողովակները պաշարող դեղերի վաղ և համակցված կիրառում՝ կլինիկական սակավաշարժության պայմաններում, սակավաշարժ կենսաձև վարող գործնականորեն առողջ մարդկանց մոտ՝ սակավաշարժության համախտանիշով ուղեկցվող հիվանդությունների կանխարգելման և բուժման նպատակով, ինչպես նաև՝ ասիմպտոմատիկ ՌԻԱԸ խանգարումների ժամանակ [17]: Պահանջվում է շարժական ակտիվության տևական սահմանափակման պայմաններում Ca^{2+} -անալոգների ցուցման վերանայում և կիրառման գոյություն, առավել ևս՝ նրանց համակցված կիրառման բացառում ընտրողաբար ազդող ուղեղային անոթալայնիչների հետ՝ կանխելու ՀՀ-ինդուցված հետիշեմիկ ռեպերֆուզիոն ախտահարումը ուղեղային հյուսվածքում:

Поступила 04.05.07

Нарушения внутриклеточного Ca^{2+} гомеостаза, скорости окислительной утилизации глюкозы, фосфолипидного обмена в головном мозге в условиях гипокинезии и под влиянием ГАМК-ергических веществ

К.В.Мелконян

Ограничение двигательной активности способствует формированию молекулярных и клеточных механизмов, приводящих к развитию ишемии головного мозга. Степень ишемических повреждений в мозговой ткани в различные сроки гипокинезии связана с фазовыми изменениями внутриклеточного кальциевого гомеостаза, аэробной утилизации глюкозы мозговой тканью, нарушением ауторегуляции стабильности фосфолипидного состава мембран мозговых клеток, сдвигами активности фосфоинозитидного цикла, а также с изменениями нейрометаболической активности эндогенной ГАМК-ергической системы.

Фармакологический анализ действия ГАМК, пираретама и бикакуллина на вышеотмеченные сдвиги, наблюдаемые при гипокинезии, служит основанием для пересмотра показаний к применению лекарственных средств, улучшающих ГАМК-нейротрансмиссию в качестве фармакологических корректоров нарушений мозгового кровообращения у больных с сопутствующей гипокинезией. Более того, полученные данные могут обосновывать назначение антагонистов кальциевых каналов лицам, находящимся на длительном постельном режиме

Shifts of intracellular Ca^{2+} homeostasis, rate of the aerobic utilization of glucose, phospholipid metabolism in brain in conditions of hypokinesia and under the influence of GABA-ergic substances

K.V. Melkonyan

Restriction of locomotor activity promotes formation of molecular and cellular mechanisms, leading to development of cerebral ischemia. The degree of ischemic disturbances in brain tissue at various stages of hypokinesia depends upon phase changes of intracellular Ca^{2+} homeostasis, rate of the aerobic utilization of glucose, alterations of the autoregulation of cellular membranes phospholipid composition stability, infringement of phosphoinositide cycle activity, as well as changes of neurometabolic activity of endogenous GABA-ergic system.

The pharmacological analysis of GABA, piracetam and bicuculline effects on the above mentioned alterations at hypokinesia serves as a basis for revision of indications to use remedies facilitating GABA-neurotransmission as pharmacological correctors of the cerebral blood circulation disturbances in patients with hypokinesia. Moreover, the obtained data suggest the necessity of prescription of the calcium channels antagonists to patients with prolonged confinement to bed.

Գրականություն

1. Акопян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дис. Казань, 1977.
2. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
3. Акопян В.П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии. Ж. Эксперим. и клинич. фармакол., М., 2003, 66 (3), с.4-8.
4. Акопян В.П., Мелконян К.В. Новые проявления нейропротекторного действия антагонистов ГАМК-рецепторов при гипокинезии. VI Росс. нац. конгресс «Человек и лек.». М., 1999, с. 10.

5. Аюбян В.П., Симонян М.А., Манукян А.А., Симонян Р.М., Аюбян А.А. Дисбаланс между уровнями металлопротеинов крови – регуляторов метаболизма активного транспорта в ранние сроки ГК у крыс. Бюл. экспер. биол. и мед. М., 2001, т. 132 (11), с. 527-529.
6. Беляничев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р. и др. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее. Новости медицины и фармации, 2004, 15 (155), с. 10.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Глутамат-кальциевый каскад. Ишемия головного мозга. М., 2001а, с. 40-90.
8. Кочарян А.Ж. О регуляции мозгового кровообращения в условиях гипоксизии. Автореф. канд. дис. Ереван, 1994.
9. Лорян И.Ж. Связывающая способность сывороточного альбумина как возможный регулятор фармакокинетических параметров распределения в условиях гипоксизии. Автореф. канд. дис. Ереван, 2006.
10. Мелконян К.В. Изучение микроциркуляции и утилизации глюкозы в головном мозге в условиях ишемии и под влиянием ГАМК-ергических веществ. Мат. 2-й Всерос. конф. "Гипоксия", М., 1999, с. 48-49.
11. Мирзоян С.А., Аюбян В.П. Влияние ГАМК на мозговое кровообращение. Ереван, 1985.
12. Мирзоян С.А., Аюбян В.П., Топчян А.В. Нейрохимические аспекты регуляции кровоснабжения и метаболизма головного мозга. М., 1994.
13. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция. Вестник РАМН, 2003, т. 11, с. 74-81.
14. Соцкий О.П., Аюбян В.П., Жамгарян Л.Г., Жамгарян А.Г. Влияние ГАМК и пирacetama на систему фосфорилирования АДФ митохондрий в условиях экспериментальной гипоксизии. Вопросы мед. химии, 2002, т. 48, 5, с. 485-489.
15. Тигранян Р.А. Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете. М., 1985, т. 52.
16. Федоров И.В. Проблемы космической биологии. М., 1982, т. 44.
17. Хаджиев Д. Нейропротективная терапия при латентных формах недостаточности мозгового кровообращения как первичная профилактика ишемического инсульта. Качественная клиническая практика. М., 2003, 2, с. 1-5.
18. Худавердян Д.Н., Асратян А.А., Вардересян И.В. Фоновая активность нейронов голубого пятна и влияние на нее паратиреоидного гормона. Роль биологически активных веществ в интегративной деятельности организма в норме и в процессе формирования общадаптационного синдрома. Мат. Междунар. конф. Ереван, 2003, с. 165-166.
19. Alekseev E.I. Morphofunctional changes in the adenohipophysis in suspended rats under the effects of support loads and retabolil, *Aviakosm. Ekolog. Med.*, 2002, 36 (4), p. 47.
20. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer, *J. Neurochem.*, 2006, 98, p. 641-665.
21. Beresewicz M., Kowalczyk J., Zablocka B. Brain ischemia causes binding of cytochrome C to InsP3R and RyR in endoplasmic reticulum, *J. Neurochem.*, 2005, 94 (Suppl. 2), p. 33.
22. Bowery N.G. Pharmacology of GABA-B receptors, In: *Pharmacology of GABA and glycine neurotransmission*. Ed. By Hanns Mohler. "Springer", 2001. - Ch.12, p.311-329.
23. Brouillet E., Hantraye P., Ferrante R.J. et al. Chronic mitochondrial energy impairment produces selective striatal degeneration and abnormal choreiform movements in primates, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, p. 7105-7109.
24. Calogero A.E. Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotrophin – releasing hormone neuron. In: *Stress. Basic mechanisms and clinical implications*. N.Y., 1995, 771, p. 31-41.
25. Candelario-Jalil E., Gonzalez-Falcon A., Garcia-Cabrera M. Post-ischemic treatment with the COX-2 inhibitor nimesulide reduces blood – brain – barrier disruption and leucocyte infiltration following transient focal cerebral ischemia in rats. *J. Neurochem.*, 2007, 100 (4), p. 1108-1111.
26. Canu M.H., Stevens L., Ricart-Firings C. et al. Effect of the β_2 -agonist clenbuterol on the locomotor activity of rat submitted to 14-day period of hypodynamia-hypokinesia, *Behavioral Brain Research*, "Elsevier", 2001, 122, p. 103-112.
27. Chek J.B., Laniko A.I. Effects of hypokinesia on cyclic nucleotides and hormonal regulation of calcium metabolism in rats, *East Afr. Med. J.*, 2002, 79 (4), p. 210-213.
28. Chen Z.W., Olsen R.W. GABA-A receptor associated proteins: a key factor regulating GABA-A receptor function, *J. Neurochem.*, 2007, 100 (2), p. 279-294.
29. Chillon J.M., Baumbach G.L. Autoregulation: Arterial and Intracranial Pressure. In: *Cerebral blood flow and metabolism*. Ed. by Edvinsson L. & Krause D.N. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Ch. 25, p.395-413.
30. Chinopoulos C., Adam-Vizi V. Calcium, mitochondria and oxidative stress in neuronal pathology, *FEBS J.*, 2006, 273, p. 433-450.
31. Diemel G.A. Energy generation in the CNS. In: *Cerebral blood flow and metabolism*. Ed. by Edvinsson L. & Krause D.N. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Ch. 8, p.140-162.
32. Doutheil J., Althausen S., Treiman M. et al. Effect of nitric oxide on endoplasmic reticulum calcium homeostasis, protein synthesis and energy metabolism, *Cell Calcium*, 2000, 27, p. 107-115.
33. Duman R.S. Molecular and cellular determinants of stress and antidepressant treatment. In: *Cerebral Signal Transduction: From First to Fourth Messengers*. Ed. By: M.E.A.Reith. Humana Press Inc. Totowa, NJ, 2000, Ch. 9, p.223 – 247.
34. Eddy A., Zee V., Douma B.R. et al. Protein kinase C signaling in learning and memory. In: *Cerebral Signal Transduction: From First to Fourth Messengers*. Ed. By: M.E.A.Reith. Humana Press Inc. Totowa, NJ, 2000, Ch. 4, p.105 – 129.
35. Escartin C., Valette J., Labor V. et al. Neuron-astrocyte interactions in the regulation of brain energy metabolism: a focus on NMR spectroscopy, *J. Neurochem.*, 2006, 99 (2), p. 393-407.
36. Fisher M., Kasch S., Wagner U. et al. Glutamate receptors regulate actin-based plasticity in dendritic spines, *Nat. Neurosci.*, 2000, 3, p. 887-894.
37. Fonseca L.L., Monteiro M.A., Alves P.M. et al. Culture of rat astrocytes challenged with a steady supply of glutamate:

- New model to study flux distribution in the glutamate-glutamine cycle, *Glia*, 2005, 51, p. 286-296.
38. *Frantseva M.V., Jose L., Velazquez P. et al.* Changes in membrane and synaptic properties of thalamo-cortical circuitry caused by hydrogen peroxide, *J. Neurophysiol.*, 1998, 80, p. 1317-1326.
 39. *Futerman A.H.* Defective calcium homeostasis in sphingolipid storage diseases, *J. Neurochem.*, 2005, 94 (Suppl. 2), p. 5.
 40. *Galeffi F., Sinner S., Schwartz-Bloom R.D.* Diazepam promotes ATP recovery and prevents cytochrome c release in hippocampal slices after in vitro ischemia, *J. Neurochem.*, 2000, 75, p. 1242-1249.
 41. *Hakobyan V.P., Baykov A.V.* Peculiarities of action of vinpocetine, nimodipine and cinnarizine on sensitivity of cerebral vessels to carbon dioxide in rats under condition of hypokinesia, *Electr. J. Natural Sci. Neurophysiol.*, 2007, 1(8), p. 45-51.
 42. *Hamel E., Lacombe P.* Acetylcholine. In: *Cerebral blood flow and metabolism*. Ed. by Edvinsson L. & Krause D.N. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Ch. 13, p.222-248.
 43. *Hassel B., Sonnewald U.* Glial formation of pyruvate and lactate from TCA cycle intermediates: Implications for the activation of transmitter amino acids? *J. Neurochem.*, 1995, 65, p. 2227-2234.
 44. *Kakur V.J., Tsiamis C.B., Deogenov V.A. et al.* Phosphate deposition during and after hypokinesia in phosphate supplemented and unsupplemented rats, *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*, 2004, 36 (2), p. 109-121.
 45. *Kanematsu T., Fujii M., Mizokami A. et al.* Phospholipase C-related inactive protein is implicated in the constitutive internalization of GABA-A receptors mediated by clathrin and AP2 adaptor complex, *J. Neurochem.*, 2007, 101 (4), p. 898-905.
 46. *Kantamneni S., Correa S.A.L., Hodgkinson G.K. et al.* GISP: a novel brain-specific protein that promotes surface expression and function of GABA-B receptors, *J. Neurochem.*, 2007, 100 (4), p.1003-1017.
 47. *Kimura C., Oike M., Ito Y.* Hypoxia-induced alterations in Ca^{2+} mobilization in brain microvascular endothelial cells, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000, 279, p. 2310 - 2318.
 48. *Krieger C., Duchon M.R.* Mitochondria, Ca^{2+} and neurodegenerative disease, *European J. Pharmacol.*, 2002, 447, p. 177-188.
 49. *Kumar R., Azam S., Sullivan J.M. et al.* Brain ischemia and reperfusion activates the eukaryotic initiation factor 2 α kinase, PERK., *J. Neurochem.*, 2001, 77, p. 1418-1421.
 50. *Linde R., Laursen H., Hansen A.J.* Is calcium accumulation post-injury an indicator of cell damage. In: *Mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma*. Springer Wien NY. *Acta Neurochir.*, 1996, 66, p.15-20.
 51. *Lipton P.* Ischemic cell death in brain neurons, *Physiological Reviews*. USA, 1999, 79, p. 1431 - 1542.
 52. *Magistretti P.J., Pellerin L., Bonvento G.* Neurotransmitters: Metabolic and vascular effects. In: *Cerebral blood flow and metabolism*. Ed. by Edvinsson L. & Krause D.N. Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Ch. 9, p. 162-172.
 53. *Paschen W., Frandsen A.* Endoplasmic reticulum dysfunction - a common denominator for cell injury in acute and degenerative diseases of the brain? *J. Neurochem.*, 2001, 79, p. 719-725.
 54. *Piredda A. et al.* Intracerebral site of convulsant action of bicuculline, *Life Sci.*, 1985, 36, p.1295.
 55. *Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J.* Lipid alteration in transient forebrain ischemia, *J. Neurochem.*, 2000, 75 (6), p. 2528-2535.
 56. *Rosas S., Vargas M.A., Lopez-Bayghen E. et al.* Glutamate-dependent transcriptional regulation of GLAST / EAAT1: a role for YY1, *J. Neurochem.*, 2007, 101 (4), p. 1134-1144.
 57. *Sah R., Schwartz-Bloom R.D.* Optical imaging reveals decreased GABA-A responses in adult hippocampal neurons following in vitro ischemia and oxidative stress, *Soc. Neurosci. Abstracts*, 2000, 26, p. 2068.
 58. *Schwartz-Bloom R.D., Sah R.* γ -Aminobutyric acid-A neurotransmission and cerebral ischemia, *J. Neurochem.*, 2001, 77, p. 353-371.
 59. *Siesjo B.K., Kristian T.* Cell calcium homeostasis and calcium-related ischemic damage. In: *Primer on Cerebrovascular diseases*. Ed. by Welch K.M.A. et al. Academic. New York, 1997, p. 172-178.
 60. *Silva R.H., Abilio V.C., Torres-Leite D. et al.* Concomitant development of oral dyskinesia and memory deficits in reserpine treated male and female mice, *Behav. Brain Res.*, 2002, 132, p. 171-177.
 61. *Simpson I.A., Appel N.M., Hokari M. et al.* Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited, *J. Neurochem.*, 1999, 72, p. 238-247.
 62. *Somani R.S., Kasture V.S., Kasture S.B.* Haloperidol inhibits (minus) bicuculline-induced seizures and bicuculline potentiates haloperidol-induced catalepsy in mice, *Indian J. of Pharmacology*, 1999, 31 (6), p. 434-436.
 63. *Suzdak P.D., Jansen J.A.* A review of the preclinical pharmacology of tiagabine: a potent and selective anticonvulsant GABA uptake inhibitor, *Epilepsia*, 1995, 36 (6), p. 612.
 64. *Waagepetersen H.S., Qu H. et al.* Role of glutamine and neuronal glutamate uptake in glutamate homeostasis and synthesis during vesicular release in cultured glutamatergic neurons, *Neurochem. Int.*, 2005, 47, p. 92-102.
 65. *Waagepetersen H.S., Sonnewald U., Schousboe A.* The GABA paradox: multiple roles as metabolite, neurotransmitter and neurodifferentiative agent, *J. Neurochem.*, 1999, 73, p. 1335-1342.
 66. *Willoughby D., Thomas R.C., Schwiening C.J.* The effects of intracellular pH changes on resting cytosolic calcium in voltage-clamped snail neurons, *J. Physiol. London*, 2001, p. 405-416.
 67. *Yan Y.P., Dempsey R.J., Sun D.* Protection of neuronal damage in rat hippocampus to transient forebrain ischemia by inhibition of Na-K-Cl cotransporter activity, *Soc. Neurosci.*, 2000, 26, p. 763.

Действие иммуномодулятора – тималина на сдвиги в содержании гистамина в миокарде, крови, головном мозге в норме и при иммобилизационном стрессе

Ц.М. Суджян, Л.А. Степанян, А.Ю. Григорян

НИЦ ЕрГМУ им. М. Гераци
375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: тималин, гистамин, головной мозг, миокард, кровь

Известен интерес к изучению двусторонних регуляторных связей между иммунной и нейроэндокринными системами [4,5,13], в механизмах взаимодействия которых важным звеном является тимус. Многообразная биологическая активность, выявленная в экстрактах тимуса, послужила основанием для их использования в качестве лекарственных препаратов при лечении иммунодефицитов. Тимулин – пептидный продукт тимуса. Тималин – препарат полипептидной природы, получаемый путем экстракции из тимуса крупного рогатого скота. В клинической практике он используется в качестве иммуномодулятора и биостимулятора при состояниях и заболеваниях, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета [6,11].

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем может осуществляться различными путями, один из которых заключается в том, что через систему специфических рецепторов медиаторы нейроэндокринной и иммунной систем оказывают взаимное регуляторное влияние.

В последние годы выявлено [9], что клетки, вовлеченные в регуляцию иммунного ответа, содержат гистаминовые рецепторы и секретируют гистамин, который оказывает регулирующее действие на некоторые виды иммунного ответа [8]. Таким образом, метаболизму гистамина придается значение в нейрогуморально-гормональной регуляции жизненных процессов. Важно изучение роли гистамина в механизмах регуляции и адаптации функций организма как в норме, так и экстремальных ситуациях.

Показано влияние гистаминовых рецепторов головного мозга на центральные сердечно-сосудистые эффекты, вызываемые гистамином. В регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы наряду с нервной и эндокринной бесспорно важную роль играет и иммунная система. Однако малоизученной остается роль иммуномодуляторов в регуляции деятельности нервной и сердечно-сосудистой систем как в физиологических условиях, так и при экстремальных воздействиях на организм.

В настоящем исследовании поставлена задача изучить сдвиги в содержании гистамина в головном мозге, миокарде и крови экспериментальных животных, которым в/б вводили тималин, а также при применении его на фоне иммобилизационного стресса.

Материал и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах массой 130–150 г. Тималин (производство фирмы ООО «Самсон-мед» Санкт-Петербург) вводился в/м 1мл в концентрации 0,1 мг/мл. Контролем служили интактные крысы. Завивка производилась через 2 часа после инъекций.

При изучении влияния тималина в условиях стресса была применена общепринятая модель иммобилизационного стресса. Контрольную группу составляли интактные крысы. У животных первой опытной группы вызывали иммобилизационный стресс жесткой фиксацией животных в течение 24 часов. Во второй опытной группе за 2 часа до

иммобилизации крысам вводили в/м тималин в дозах концентрации 0,1 мг/мл в количестве 1мл. Крысы умерщвлялись декапитацией. Всего в опытах были использованы 62 крысы. Материалом для исследования служили сыворотка крови и гомогенаты головного мозга и сердца, в которых спектрофлуориметрически определяли содержание гистамина. Количественное определение содержания гистамина проводили по методу Мецераковой С.А. в модификации Колб В.Г. и соавт. [2]. Полученные результаты статистически обработаны по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Наличие данных о функциональной связи между тимусом и сердечно-сосудистой системой, а также о вазоактивной роли иммуномедиаторов указывает на необходимость систематического изучения биохимических основ их участия в регуляторных механизмах сердечно-сосудистой системы, в том числе и метаболизме гистамина в норме и в условиях экстремальных воздействий на организм.

Изучение влияния тималина на количественные сдвиги гистамина в миокарде показало (табл. 1), что через 2 часа после введения содержание гистамина снижается.

Таблица 1

Содержание гистамина в сердце крыс после введения тималина, мкг/г ткани

Статистические показатели	Контроль	Введение тималина
$M \pm m$	$0,874 \pm 0,044$	$0,695 \pm 0,056$
n	7	7
p		$<0,05$

Необходимо указать, что гистамин может оказывать действие на величину коронарного кровотока. Так, например, при перфузии изолированного сердца единственным биогенным амином, который повышает коронарный кровоток в сердце морских свинок и снижает его у крыс, является гистамин. Гистамин может оказывать на сердце прямое и не прямое действие, стимулируя освобождение катехоламинов, содержащихся в стенках сосудов сердца.

В настоящее время нет сомнений в наличии тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между иммунной и нейроэндокринной системами. Однако эффекты тимусных гормонов на метаболизм миокарда особенно при экстремальных состояниях организма изучены недостаточно.

Наличие способности лимфоцитов тимуса крыс вырабатывать широкий спектр биологически активных веществ, в том числе простагландинов группы E, которые рассматриваются в качестве антистрессорных факторов, делает актуальным изучение действия этих медиаторов и в условиях стресса.

При 24 ч иммобилизации крыс по сравнению с контролем (табл. 2) содержание гистамина в миокарде лишь несколько уменьшается ($p > 0,05$). При предварительном введении тималина иммобилизованным животным в миокарде наблюдается лишь тенденция в сторону увеличения содержания гистамина по сравнению с данными у крыс со стрессом ($p > 0,05$), и они соответствуют уровню содержания гистамина в контроле. Эти результаты могут свидетельствовать о роли гистамина в адаптивных реакциях организма на стресс.

Таблица 2

Содержание гистамина в сердце иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения тималина

Статистические показатели	Контроль	Стресс	Тималин+стресс
$M \pm m$	$0,874 \pm 0,044$	$0,781 \pm 0,056$	$0,853 \pm 0,081$
n	7	6	5
p		$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Примечание. p_1 — по отношению к контролю, p_2 — по отношению к стрессу

Изучение сдвигов содержания гистамина в крови (табл. 3) показало, что через 2 часа после введения тималина в крови увеличивается гистамин. В исследованиях, проведенных в НИЦ БрГМУ [3], показано стимулирующее действие иммуномедиаторов — лимфокинов на проницаемость микроциркуляторного русла, между тем

регуляция системы микрорегуляции осуществляется внутренним автономным механизмом – гистидиндекарбоксилаза – гистамин.

Таблица 3

Содержание гистамина в крови крыс после введения тималина, мкг/г ткани

Статистические показатели	Контроль	Введение тималина
$M \pm m$	$0,076 \pm 0,006$	$0,154 \pm 0,021$
n	7	7
p		$p < 0,01$

Известно, что повышение уровня свободного гистамина в крови имеет место также при ослаблении активности расщепляющих ферментов или снижении гистаминапексического эффекта. Вместе с этим в регуляции функций имеет значение не столько содержание гистамина в крови, сколько соотношение его с другими биологически активными веществами, как например с катехоламинами. В наших предыдущих исследованиях под влиянием лимфокинов в крови увеличивается содержание адреналина. Надо полагать, что увеличение содержания гистамина в крови под влиянием иммуномедиатора – тималина компенсируется адаптивным нарастанием уровня веществ противоположного ряда, усилением ферментативных систем, инактивирующих или разрушающих этот медиатор, а также повышением связывания его кровью и тканями.

Таблица 4

Содержание гистамина в крови иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения тималина

Статистические показатели	Контроль	Стресс	Тималин+стресс
$M \pm m$	$0,076 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,004$	$0,137 \pm 0,009$
n	7	6	6
p		$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

Примечание. p_1 – по отношению к контролю,
 p_2 – по отношению к стрессу,
 p_3 – по отношению к тималину

Известно, что стресс, вызванный иммобилизацией, нарушая обмен гистамина, может служить пусковым механизмом возникновения нарушений сосудистой проницаемости и микроциркуляции.

Наши дальнейшие исследования (табл. 4) показали, что при стрессе в крови уменьшается содержание гистамина. Между тем предварительное введение тималина на фоне последующего стресса приводит к увеличению содержания гистамина по сравнению с данными при стрессе, и эти результаты не отличаются от показаний при введении тималина.

Интерес представляют результаты недавних исследований [7], в которых в определенных тканях выявлена корреляция простагландина E (2) с продукцией гистамина.

Известно о существовании гистаминергических нервов и специфической системы нейронов в головном мозге, что позволяет рассматривать гистамин как медиатор нервных импульсов и модулятор функций в центральной нервной системе.

С другой стороны, тимус, являясь одновременно органом иммуногенеза и внутренней секреции, находится в тесной функциональной связи со многими нейрональными и нейроэндокринными структурами головного мозга [1].

Наши дальнейшие исследования (табл. 5) показали, что через 2 часа после введения тималина в головном мозге уменьшается содержание гистамина.

Таблица 5

Содержание гистамина в головном мозге крыс после введения тималина, мкг/г ткани

Статистические показатели	Контроль	Введение тималина
$M \pm m$	$0,302 \pm 0,014$	$0,146 \pm 0,023$
n	5	5
p		$p < 0,001$

Известна способность гистамина стимулировать деятельность мозга. Вместе с этим введение гистамина в общий кровоток или непосредственно в ЦНС приводит к изменению нейросекреции

гипоталамических ядер. По данным литературы [2], содержание гистамина в норме в коре головного мозга значительно уступает его количеству в гипоталамусе. Гистаминергические пулы сосредоточены в основном в гипоталамусе и гиппокампе.

Введение гистамина вызывает возбуждение в нейронах гипоталамуса и других проводящих путях переднего мозга и торможение в определенных структурах, например в коре головного мозга. Вместе с этим в нейронах коры мозга после пренатального введения крысам тималина выявлены структурные и цитохимические изменения [10].

Учитывая, что определение содержания гистамина в целом мозге не может дать полной информации о его метаболизме при действии тималина, а также при применении его на фоне иммобилизационного стресса, нами будет проведено изучение сдвигов гистамина и в различных отделах мозга.

По данным литературы [12], было выявлено участие иммуномедиаторов как в нормальных физиологических, так и патологических процессах нервной системы. Поэтому нами в условиях экстремальных воздействий на организм, а также при применении на их фоне тималина были изучены сдвиги содержания гистамина. Согласно полученным нами данным (табл. 6), при стрессе в мозге уменьшается содержание гистамина, что может свидетельствовать об угнетении синтеза гистамина в центральных структурах. Вместе с этим понижение количества гистамина может быть обусловлено влиянием на механизм обратного связывания освобожденного гистамина.

Таблица 6

Содержание гистамина в головном мозге
иммобилизованных крыс в условиях
предварительного введения тималина

Статистические показатели	Контроль	Стресс	Тималин+стресс
$M \pm m$	$0,302 \pm 0,014$	$0,218 \pm 0,006$	$0,643 \pm 0,052$
n	5	6	6
p		$p_1 < 0,01$	$p_2 < 0,001$

Примечание. p_1 – по отношению к контролю,
 p_2 – по отношению к стрессу

При предварительном введении тималина с последующим стрессом количество гистамина значительно увеличивается как по сравнению со стрессом, так и с опытами введения только тималина. Известно, что при многих экстремальных воздействиях на организм проницаемость ГЭБ по отношению к метаболитам, медиаторам резко повышается. В мозге значительно увеличивается содержание катехоламинов. В этих условиях имеет место активация механизмов, в частности гистаминергических, нейтрализующих действие катехоламинов на организм.

В основе адаптации организма к действию стресса лежит активация каких-то центральных тормозных механизмов, которые действуют на уровне мозга и тормозят возбуждение высших адренергических центров и, таким образом, предотвращают подъем содержания адреналина. Для изучения механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем наши исследования будут проведены в конкретных структурах ЦНС.

Поступила 12.02.07

Իմունակարգավորիչ ֆիմալինի ազդեցությունը հիստամինի մակարդակի փոփոխությունների վրա սրտամկանում, արյան մեջ, գլխուղեղում՝ նորմալ պայմաններում և անշարժացված սթրեսի ժամանակ

Յ.Մ. Սուջյան, Լ.Հ. Ստեփանյան, Ա.Յու. Գրիգորյան

Սրտամկանում հիստամինի քանակական տեղաշարժերի վրա իմունակարգավորիչ ֆիմալինի ազդեցության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրա ներարկումից 2 ժամ անց հիստամինի քանակը իջնում է:

Առնետներին 24-ժամյա անշարժացման պայմաններում՝ ստուգիչ խմբի համեմատությամբ, հիստամինի պարունակությունը սրտամկանում միայն մի փոքր է իջնում: Անշարժացրած կենդանիներին նախօրոք ֆիմալինի ներարկման պայմաններում հիստամինի քանակը սրտամկանում համապատասխանում է ստուգիչ խմբի պարունակության մակարդակին: Արյան մեջ հիստամինի պարունակության տեղաշարժերի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ֆիմալինի ներարկումից 2 ժամ անց հիստամինի քանակը բարձրանում է: Սթրեսի ժամանակ արյան մեջ իջնում է հիստամինի քանակը:

Թիմալինի նախօրոք ներարկումը հաջորդող սթրեսի ֆոնի վրա հանգեցնում է հիստամինի քանակի բարձրացմանը՝ համեմատած սթրեսի

դեպքում տվյալների հետ, ու այս արդյունքները չեն տարբերվում ֆիմալինի ներարկման ցուցանիշներից: Այս կապակցությամբ՝ հետաքրքրություն են ներկայացնում վերջերս կատարված հետազոտությունների տվյալները, որոնցում հայտնաբերվել է պրոստագլանդին E (2)-ի և հիստամինի արտադրության համապատասխանություն որոշ հյուսվածքներում:

Գլխուղեղում հիստամինի պարունակությունը ֆիմալինի ներարկումից հետո և սթրեսի պայմաններում իջնում է:

Թիմալինի նախօրոք ներարկման պայմաններում հաջորդող սթրեսի դեպքում հիստամինի քանակը զգալիորեն բարձրանում է՝ ինչպես սթրեսի հետ, այնպես էլ միայն ֆիմալինի ներարկման հետ համեմատած:

Ներդրվողներին և իմուն համակարգերի փոխազդեցության մեխանիզմներն ուսումնասիրելու նպատակով մեր հետազոտությունները կկատարվեն կենտրոնական նյարդային համակարգի որոշակի բաժիններում:

The action of immunomodulator thymaline on the changes of histamine level in myocardium, blood, brain in normal conditions and at immobilization stress

C.M. Sudjyan, L.H. Stepanyan, A.Yu. Grigoryan

The investigation of immunomodulator thymaline action on the quantitative changes of myocardial histamine has revealed reduction of histamine level in 2 hours after its introduction.

In 24-hour immobilization of rats in comparison with control the maintenance of histamine in myocardium \ reduces just a little.

In preliminary introduction of thymaline in immobilized rats the quantity of myocardial histamine corresponds to its level in the control.

The investigation of the changes in blood histamine maintenance has shown that in 2 hours after thymaline

introduction the blood histamine level increases. In conditions of stress the level of histamine in the blood decreases. The preliminary introduction of thymaline on the background of following stress results in the increase of histamine level in comparison with the data of stress and these results do not differ from those of thymaline introduction.

In this respect the results of recent investigations have demonstrated a correlation between prostaglandine E (2) and histamine production in certain tissues.

The maintenance of histamine in the brain reduces after the thymaline introduction. In stress the histamine content in brain also reduces.

In case of preliminary introduction of thymaline followed by stress the quantity of histamine considerably increases in comparison with both the stress and only thymaline introduction.

For the investigation of interaction mechanisms of immune and neuro-endocrine systems further studies will be conducted in the specific structures of central nervous system.

Литература

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы. Вестник Рос. АМН, 1997, 2, с. 3.
2. Вайсфельд И.Л. Кассиль Г.Н. В кн.: Гистамин в биохимии и физиологии. М., 1981, с. 21, 55.
3. Зильфян А.В., Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С. и др. Действие ПЖЛ на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях иммобилизационного стресса, ДАН РА, 1995, 4, с. 15.
4. Besedovsky H.O., Del Rey A. Endocrine Reviews, 1996, 17, 1, p. 64.
5. Blalock J.E. Immunol. Today, 1994, 1, p. 504.
6. Chopiak V.V. The use of immunotropic therapy in patients with systemic vasculites, Fiziol. Zh., 1997, 43(5-6), p. 31.
7. Cianchi F., Cortesini C. et al. Prostaglandin E (2) correlates with histamine production in human colorectal cancer, Inflamm. Res., 2006, Apr. 55 (Suppl. 1), p. 81.
8. Cricco G., Nunez M., Medina V. et al. Histamine modulates cellular events involved in tumour invasiveness in pancreatic carcinoma cells, Inflamm. Res., 2006, Apr. 55 (Suppl. 55), p. 83.
9. Jutel M., Blaser K., Akdis C.A. Histamine receptors in immune regulation and allergen-specific immunotherapy, Clin. North Am., 2006, May, 26(2), p. 245.
10. Kazakova P.B., Konokotina G.F. Structural and cytochemical changes in cerebral cortical neurons of the offspring of neurosensitized female rats after prenatal administration of thymaline, Zh. Nevropatol. Psichiatr. im. S.S. Korsakova, 1989, 89(7), p. 114.
11. Kuznetsova T.A., Logvinenko A.A. et al. Use of immunomodulators isolated from marine invertebrates for reducing the toxic effects of thermostable toxin and lipopolysaccharides from *Yersinia pseudotuberculosis* on a macroorganism, Antibiot. Khimioter., 2001, 46(7), p. 11.
12. Opp M.R. et al. J. Neuroimmunol., 1995, v. 60, 1-2, p. 165.
13. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. J. Neurochemistry, 2000, 74, 2, p. 457.

Особенности течения перекисеобразовательного процесса в микросомальной фракции печеночной ткани белых крыс при адреналинмодулированной гипергликемии

К.Г. Карагезян, О.К. Бдоян, А.В. Мелкумян, А.В. Казарян, В.В. Ордян

*Институт молекулярной биологии НАН РА
375014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: гипергликемия, малоновый диальдегид, активные формы кислорода

Свободнорадикальное окисление (СРО) липидов рассматривается как один из основных патогенетических механизмов формирования острого оксидативного стресса (ООС) при различных болезненных состояниях организма. Особого внимания заслуживает специфика активирования перекисеобразовательного процесса при лучевых поражениях и злокачественных новообразованиях [15], отравлениях четыреххлористым углеродом [7], алкоголем [3], микотоксинами [16,17,28], а также при расстройствах эндокринной системы [9,11,19,26,29] и нарушениях функциональной активности крови и кроветворной системы [4,13,14].

Согласно современным представлениям, развитие ООС сопровождается расстройствами структурно-функциональной организации и метаболической активности мембранных образований, создающих их патогенетический стереотип, соответствующим образом отражающийся на деятельности целостного организма. В развитии отмеченных расстройств существенное место отводится интенсификации процессов СРО липидов с использованием в качестве субстратов окисления неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) моно-, ди-, три- и полиенового ряда, принимающих активное участие в образовании гидроперекисей (ГП) и многочисленных промежуточных продуктов перекисления, трансформирующихся в малоновый диальдегид (МДА) как конечный продукт СРО липидов. По имеющейся информации [27], процесс перекисеобразования в микросомальной фракции клеток различных уровней дифференциации осуществляется лишь в ферментативной НАДФН₂-зависимой системе перекисления

(НЗП) липидов, выступающей в роли донора электронов. В митохондриальной же фракции СРО липидов он протекает как в ферментативной, так и неферментативной (аскорбатзависимой) системе перекисеобразования (АЗП), где в роли основного донора электронов выступает аскорбиновая кислота.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось проведение специальных наблюдений в направлении изучения особенностей течения перекисеобразовательного процесса в НЗП и АЗП, а также сдвигов антиокислительной активности (АОА) липидов в различные периоды формирования экспериментально моделированных у белых крыс адреналинзависимых гипергликемических реакций.

Материал и методы

Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 180–200 г, содержащихся в обычных условиях вивария и голодавших перед началом экспериментов в течение 12 ч. Внутривенное введение адреналина в количестве 2–5 мкг/100 г массы тела производили проколом шприца по биссектрисе угла венозного расширения, образованного верхней полостью и подключичной венами при крестообразной фиксации белых крыс на станках для мелких животных. Забор крови производили из указанной области через 15, 30, 45 и 60 мин после внутривенной инъекции адреналина.

Выделение микросомальной фракции печени производили на холоду в среде сахароза-трис-НСI-буфера [2], а ее осаждение осуществляли

центрифугированием в ВАК-60 при 105 000 об/мин в течение 1 ч. Количественное определение продуктов перекисления липидов в микросомальной фракции производили на основании расчета степени интенсивности окраски, развиваемой в реакции с тиобарбитуровой кислотой (адекватной концентрации исследуемого материала), регистрируемой спектрофотометрически при 535 нм с расчетом на 1 мг белка [30]. Об АОА судили по степени торможения процесса окисления метилолеата экстрактом, содержащим антиоксиданты, природные разновидности которых извлекались из липидной фракции животных тканей, растворялись в метилолеате и подвергались последующему окислению продуванием воздушной массы при 37°C в окислительной ячейке, а об уровне окис-

ления — по изменению перекисного числа. Для характеристики АОА липидной вытяжки использовали величину $\frac{T-T_0}{P}$, где T и T_0 — отражают время

образования 0,02 ммоль/г перекисей в метилолеате при окислении последнего с вытяжкой и без нее (в ч), а P — концентрацию липидов в метилолеате [5].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований, отраженные в табл. 1, свидетельствуют о заметном возрастании в изученных биологических объектах количественного содержания продуктов перекисления липидов в обеих системах перекисеобразования, особенно в АЗП-зависимой системе.

Таблица 1

Динамика количественных изменений малонового диальдегида в NADP. H₂-(I) и аскорбатзависимой (II) системах перекисления липидов (в нмолях/мг белка) в микросомальной фракции гепатоцитов белых крыс в различные периоды формирования гипергликемии (15–60 мин), моделированной адреналином (2,5 мкг/100г массы тела), и эффекты сверхмалых доз тиосульфата натрия — 10⁻⁴М (1), 10⁻⁸М (2), 10⁻¹²М (3) на этом фоне через 2 ч после введения

Системы перекисления липидов	Промежутки времени, мин	Контроль без введения физ. раствора	Контроль с введением физ. раствора	Адреналиновая гипергликемия	1	2	3
I	15	2,89 ± 0,39	2,96 ± 0,41	3,41 ± 0,16	3,29 ± 0,17	3,06 ± 0,16	2,91 ± 0,31
	30	2,44 ± 0,23	2,81 ± 0,27	4,62 ± 0,16 ^x	3,09 ± 0,16 ^x	2,97 ± 0,23 ^{xx}	2,81 ± 0,21
	45	2,81 ± 0,21	2,85 ± 0,22	5,39 ± 0,20 ^x	4,44 ± 0,19 ^x	3,13 ± 0,22 ^x	2,83 ± 0,22
	60	2,83 ± 0,19	2,57 ± 0,21	6,47 ± 0,22 ^x	5,37 ± 0,22 ^x	4,03 ± 0,21 ^x	2,96 ± 0,22
II	15						
	30	3,27 ± 0,29	3,31 ± 0,31	4,64 ± 0,19 ^x	4,09 ± 0,23 ^x	3,97 ± 0,23 ^x	3,39 ± 0,27
	45	3,23 ± 0,27	3,36 ± 0,25	5,09 ± 0,22 ^x	4,69 ± 0,22 ^x	4,07 ± 0,23 ^x	3,43 ± 0,29
	60	3,31 ± 0,26	3,33 ± 0,26	5,69 ± 0,25 ^x	5,33 ± 0,23 ^x	4,27 ± 0,25 ^x	3,82 ± 0,26 ^{xx}
		3,29 ± 0,28	3,31 ± 0,28	5,99 ± 0,27 ^x	5,31 ± 0,26 ^x	4,03 ± 0,25 ^x	3,82 ± 0,25 ^{xx}

Примечание. п=36; x — P<0,001; xx — P< 0,01; без обозначений — расхождения от контроля статистически не достоверны

Регистрируемая в норме стационарная концентрация перекисей липидов обусловлена, с одной стороны, скоростью течения процессов радикалообразования, а с другой — активностью реакций их разрушения, катализируемых антиоксидантами.

Установленное нами возрастание уровня липидных перекисей мы склонны объяснить нарушением динамического равновесия между эндогенными системами про- и антиоксидантного действия в пользу первых, что является одним из основных

патогенетических факторов, стимулирующих на фоне прогрессирования болезненного процесса механизм деградации эндогенных антиоксидантов. Выяснение особенностей изменения АОА при изученном болезненном состоянии организма подтверждает высказанные предположения и свидетельствует о вреязависимости развития описанных нарушений, наиболее отчетливо проявляющихся в виде понижения АОА в стадии максимального развития болезненного процесса.

Как известно, перекиси липидов отличаются ярко выраженным ингибирующим действием на сульфгидрильные группы белков [6], считающиеся

представителями природных антиоксидантов. Согласно многочисленным указаниям литературы [20–24] преимущественно последних лет [1, 8, 18, 25, 27], тиосульфат натрия (ТСН) выступает в роли признанного протектора эндогенных систем антирадикальной защиты клетки и субклеточных образований, как об этом свидетельствуют результаты, приведенные в табл. 2. Уровень падения АОА, согласно нашим наблюдениям, находится в полной зависимости от глубины стойкости и формирования гипергликемической реакции организма, соответствующей в наших экспериментах 60-й минуте после инъекции адреналина.

Таблица 2

Динамика изменений антиокислительной активности липидов (в %) в микросомальной фракции гепатоцитов белых крыс в различные периоды формирования гипергликемии (15 – 60 мин), моделированной адреналином (2,5 мкг/100г массы тела), и эффекты сверхмалых доз тиосульфата натрия – 10^{-4} М (1), 10^{-8} М (2), 10^{-12} М (3) на этом фоне через 2 ч после введения

Промежутки времени, мин	Контроль без введения физ. раствора	Контроль с введением физ. раствора	1	2	3
15	102,0 ± 0,93	83,3 ± 0,61*	88,6 ± 0,66*	95,1 ± 0,77**	97,3 ± 0,89
30	101,0 ± 0,91	79,3 ± 0,62*	89,8 ± 0,68*	94,0 ± 0,88**	96,9 ± 0,91
45	103,0 ± 0,96	65,6 ± 0,65*	76,1 ± 0,66*	92,3 ± 0,89*	96,1 ± 0,90
60	102,0 ± 0,95	52,7 ± 0,63*	71,3 ± 0,62*	81,7 ± 0,86*	95,6 ± 0,93

Примечание. n=36; обозначения те же, что и в табл. 1

В связи с отмеченным представляло существенный интерес выяснение особенностей действия ТСН и главным образом его сверхнизких концентраций (10^{-4} М, 10^{-8} М, 10^{-12} М) на динамику перекисеобразовательного процесса в НЗП и АЗП системах СРО липидов в микросомальной фракции гепатоцитов и изменения при этом АОА липидных вытяжек из исследуемого материала. Подобная постановка вопроса заслуживает особого внимания в свете современных представлений [5], касающихся факта исключительно высокой эффективности действия сверхмалых доз факторов химической и физической природы.

Согласно результатам проведенных исследований, отраженным в табл. 2, ТСН способствует повышению АОА в исследованных субклеточных

образованиях. Примечательно, что возрастание этого показателя сопровождается одновременно развивающимся уменьшением выхода перекисей в обеих системах перекисеобразования, как это показано в табл. 1. Являясь мощным ингибитором радикалообразовательных процессов в качестве активного синергиста α -токоферола, ТСН способствует в то же время увеличению эндогенных запасов глутатиона, выступающего в качестве одного из главных представителей эндогенной системы антирадикальной защиты клетки, основной механизм действия которой направлен на ускорение процессов утилизации продуктов перекисления с участием, в частности, глутатионпероксидазной системы. Высокий уровень активности последней и средство к ГП находят свое отчет-

ликое проявление в миссии одного из основных действующих начал, эффективно конкурирующих за взаимодействие с ГП, образующихся из НЭЖК, интенсивно вовлекающихся в цепь радикалообразовательного процесса, ведущего к выходу конечного продукта – МДА.

Анализ результатов проведенных исследований со всей очевидностью свидетельствует об исключительно высокой терапевтической эффективности

ТСН как основного синергиста гидроксиформы эндогенного α -токоферола – мощного ингибитора СРО липидов, значительно активирующегося при гипергликемических состояниях организма различного происхождения и участвующего в качестве главного патогенетического аргумента в формировании тяжелых проявлений ООС при многочисленных болезненных состояниях организма.

Поступила 30.08.06

Գերօքսիդառաջացման պրոցեսի ընթացքի առանձնահատկությունները սպիտակ առնետների լյարդի հյուսվածքում ադրենալինով մոդելավորված հիպերգլիկեմիայի պայմաններում

Կ.Գ. Ղարաբյոզյան, Հ.Կ. Բոյոյան, Ա.Վ. Մելքումյան, Ա.Վ. Գազարյան, Վ.Վ. Օրդյան

Ադրենալինի ազդեցության հետևանքով սպիտակ առնետների մոտ առաջացած հիպերգլիկեմիայի պայմաններում արձանագրվում է ազատառադիկալային պրոցեսների արագացում, որը զուգորդվում է մալոնային դիալդեհիդի քանակական աճով հեպատոցիտների միկրոսոմալ ֆրակցիայում: Այս տեղաշարժերին զուգահեռ արձանագրվում է նաև վերջիններում հակաօքսիդացման ակտիվության զգալի նվազում: Նշված խախտումները կարգավորվում են նատ-

րիումի քիսուլֆատի գերցածր քանակների՝ 10^{-4}M , 10^{-8}M և առավել ևս 10^{-12}M ազդեցությամբ:

Նշված նյութի տարբեր քանակների բարերար ազդեցության հիմքում ընկած մոլեկուլային սաքսանական մեխանիզմները պայմանավորված են նրա վառ արտահայտված դրական ազդեցությամբ բջջի հակառադիկալային պաշտպանության էնդոգեն համակարգերի վրա:

Peculiarities of peroxide formation processes in rat liver tissue microsomal fraction at adrenaline modulated hyperglycemia

K.G. Karageuzyan, H.K. Bdoyn, A.V. Melkumyan, A.V. Ghazaryan, V.V. Ordyan

Adrenalin modulated hyperglycemia in rats is characterized by significant intensification of free radical peroxidation processes, which are accompanied by the pronounced increase in malonic dialdehyde concentration in rat liver microsomal fraction with simultaneous decrease of the antioxidation activity. Using of super low concentrations of sodium thiosulfate –

10^{-4}M , 10^{-8}M and especially 10^{-12}M leads to normalization of disorders mentioned. The possible molecular mechanisms of positive action of the physiologically active preparation can be explained by its very strong stimulating activity on endogenous systems of cell antiradical protection.

Литература

1. Аганянц М.А. Динамика изменения содержания нейтральных гликолипидов в эритроцитах при моделировании аллоксанового диабета у белых крыс и особенности нормализующего действия лазерного облучения на этом фоне. Автореф. дис... канд. биол. наук. Ереван, 2003.
2. Арчаков А.И., Девиченский В.М., Карузина И.И. и др. Влияние концентрации буфера на скорость реакций транспорта электронов в микросомах печени. Биохимия, 1968, т. 33, 3, с. 479-486.
3. Амирханян Л.Т., Карагезян К.Г. Сдвиги некоторых сторон фосфолипидного обмена в головном мозгу и печени белых крыс при длительном алкогольном отравлении. Вopr. биохимии мозга, Ереван, 1974, IX, с. 43-63.
4. Билян Л.Ф. Роль антиоксидантов в упорядочении нарушенных сторон метаболизма фосфолипидов в мембранах эритроцитов больных острым лейкозом. Дис... канд. мед. наук. Ереван, 1986.
5. Булакова Е.Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности. Российский хим. журнал, 1999, т. XLIII, с.3-11.
6. Булакова Е.Б., Дзюбери Н.М., Пальмина Н.П., Эмануэль Н.М. Антиокислительная активность липидов печени мышей при лучевой болезни и перивитном лейкозе и действие ингибиторов свободнорадикальных реакций. Докл. АН СССР, 1986, т. 163, 5, с. 1278-1281.
7. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972, с. 241-243.
8. Едоян А.Р. Специфика корректирующего действия сверхнизких доз факторов химической и физической природы при нарушениях метаболизма фосфолипидов у белых крыс с моделированным аллоксаном сахарным диабетом. Автореф. дис... канд. биол. наук. Ереван, 2004.
9. Едоян А.Р., Карагезян М.К., Бояджян А.С., Осипян Л.Л., Овсепян Л.М. Особенности действия сверхмалых доз Ca^{2+} -дс-РНК в нормализации обмена фосфолипидов при отравлениях микотоксином зеараленоном и аллоксаном диабете. II Международная конференция по химии органических и элементоорганических пероксидов. Тез. докл. М., 2003, с. 37, 183-184.
10. Едоян Л.В. Качественно-количественные нарушения фосфолипидов субклеточных образований гепатоцитов аллоксандиабетических белых крыс и корректирующее действие сверхнизких доз факторов химической и физической природы. Автореф. дис... канд. биол. наук. Ереван, 2004.
11. Едоян Л.В., Карян Ш.С., Амирханян О.М., Джанталадян Е.Г., Паладян А.А., Арутюнян В.М., Едоян А.Р., Карагезян К.Г. Особенности нарушений процессов свободнорадикального окисления липидов в митохондриях аллоксандиабетических белых крыс и пути их эффективного корректирования применением сверхмалых доз Ca^{2+} -дс-РНК. International Journal on Immunorehabilitation, 2003, Vol 5, 1, p.87. abstr. N 121.
12. Казарян А.В. Особенности нарушений фосфолипидного обмена, процессов свободнорадикального окисления, свертываемости крови и эффективность механизмов их корректирования при моделированном аллоксаном сахарным диабетом. Автореф. дис... канд. биол. наук. Ереван, 2003.
13. Казарян В.В. Активность перекисного окисления липидов и фосфолипазы A_2 в эритроцитах крови при лейкемии. Ж. Вестник МАНЭБ, СПб., 2001, т. 6, 42, с. 143-145.
14. Казарян В.В. Нарушение метаболизма мембранных фосфолипидов при лейкозе у коров и под действием гипоталамического цитокина PRP. Автореф. дис... канд. биол. наук. Ереван, 2004.
15. Карагезян К.Г., Овсепян Л.М., Дадаян М.А., Адоңц К.Г. Изучение перекисного окисления и антиокислительной активности липидов при экспериментальном панкреатите. Докл. АН СССР, 1986, т.286, 2, с. 73-76.
16. Карагезян М.К., Овсепян Л.М., Овакимян С.С., Бояджян А.С., Осипян Л.Л., Карагезян К.Г. Микотоксин зеараленон как инициатор процессов свободнорадикального окисления липидов в митохондриальной и микросомальной фракциях печени белых крыс. Докл. РАН, 1995, т.341, 2, с. 408-411.
17. Карагезян М.К., Овсепян Л.М., Овакимян С.С., Бояджян А.С., Осипян Л.Л., Карагезян К.Г. Молекулярный механизм токсического действия микотоксина зеараленона на метаболизм фосфолипидов, процессы перекисеобразования в мембранах митохондрий головного мозга и эритроцитов, резистентность последних к перекисному гемолизу у белых крыс и эффекты тиосульфата на этом фоне. Докл. РАН, 1995, т.41, 3, с.408-411.
18. Карян Ш.С. Этиопатогенетические особенности срывов антирадикальной защиты клетки при моделировании аллоксанового диабета у белых крыс и возможные механизмы их упорядочения. Автореф. дис... канд. биол. наук. Ереван, 2003.
19. Карян Ш.С., Едоян Л.В., Едоян А.Р., Овсепян Л.М., Карагезян К.Г. Особенности нормализующего действия лазерного излучения при нарушениях метаболизма фосфолипидов и процессов перекисеобразования в печеночной ткани аллоксандиабетических белых крыс. Информационные технологии и управление, Ереван, 2003, т.3, с.239-248.
20. Матинян Г.В. Функциональные изменения печени и лечебное действие тиосульфата натрия при хлоропреновом отравлении. Изв. АН АрмССР, 1959, т.12, 6, с. 33-42.
21. Матинян Г.В. Действие хлоропрена и тиосульфата натрия на активность орнитинтранскарбамиллазы и карбамилфосфатсинтазы. Биол. журн. Армении, 1968а, т.21, 9, с.22-29.
22. Матинян Г.В. Действие хлоропрена и тиосульфата натрия на аргининсукцинат синтазу и аргиназную активность. Биол. журн. Армении, 1968б, т.21, 10, с.16-23.
23. Матинян Г.В. Роль эндогенного тиосульфата натрия при хлоропреновом отравлении. Биол. журн. Армении, 1969, т.22, 9, с.22-29.
24. Матинян Г.В. Изменение ферментных систем белкового обмена и функции некоторых органов при хлоропреновом отравлении и антихлоропреновое действие тиосульфата натрия. Дис... докт. биол. наук. Ереван, 1970.

25. *Мартirosyan E.A.* Изучение гликофинголипидов и сфингозина в печени и сердце белых крыс при аллоксановом диабете и при его лечении. Автореф. дис..... канд. биол. наук. Ереван, 2004.
26. *Aganyantz M.A., Edoyan L.V., Karyan Sh.S., Edoyan A.R., Hovsepyan L.M., Karageuzyan K.G.* Mechanisms of rat brain glyco-, phospholipids metabolism and free radical peroxidation reaction disorders under the modulated alloxan diabetes, IST International Society for Neurochemistry and the APSN Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Hong Kong, 2003, abstr. N 10285.
27. *Hoshtejn P., Ernster L.* Adp-activated peroxidation coupled on the TPNH oxidase system of mycosomes, *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 1963, 12, p.388-394.
28. *Karageuzyan K.G., Pogosyan A.Yu., Sekoyan E.S., Zakharyan A.R., Karageuzyan M.K., Osipyany L.L., Boyajyan A.S.* Molecular mechanisms of oxidative stress in pathogenesis of mycotoxin zearalenon-induced toxic effect in rat brain tissue, Abstract of the I-st conference for Armenian Association of IBRO, Yerevan, RA, 1996.
29. *Karageuzyan K.G., Elbakyan G.V., Hovakimyan S.S., Edoyan A.R., Harutyunyan V.M., Hakobyan G.S., Hovsepyan L.M.* Neurodegenerative changes in alloxan-diabetes oxidative stress on the background of abnormalities of phospholipid and free radical peroxidation process, International Congress on "Molecular Mechanisms of Neurodegeneration", Abstracts book, Milan, Italy, 2003, abstr. N P23.
30. *Lowry D.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Rahdall R.J.* Protein measurement with folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, 1951, Vol. 193, p.265-269.

Изменения цитометрических показателей ядра и ядрышек при алюминиевом токсикозе в клеточных культурах человека

Н. Ю. Каралян, Л. Н. Мкртчян, М. Г. Манрикан, Л. О. Аброян

*Центр профилактики особо опасных инфекций МЗ РА, прионовая лаборатория
Институт молекулярной биологии, лаборатория физико-химической биологии клетки
375029, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: ядро, ядрышко, хлорид алюминия

Алюминий является не только важным клеточным токсином, но и одним из наиболее значительных этиологических факторов нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [13]. Несмотря на весьма широкое распространение в природе и медико-биологическое значение, механизм алюминиевого патогенеза остается не до конца раскрытым. Цитопатогенез алюминия является одной из наиболее важных и наименее изученных проблем современной токсикологии [15]. В основной массе работ, изучающих тему клеточных патологий, вызываемых ионами алюминия, указывается на вакуолизацию цитоплазмы, некоторые изменения структуры клетки. В середине 80-х годов XX века была показана вовлеченность ядерных структур в алюминиевый патогенез [11, 12]. Почти одновременно с этим, в работе Wen & Wisniewski [14], указывалось на связь алюминия с рибосомальной РНК (рРНК) при нейродегенеративных процессах в условиях *in vivo*. Как известно, синтез рРНК происходит в ядрышках. В связи с вышеуказанным нами была поставлена цель — изучить цитометрические аспекты алюминиевого токсикоза в ядерных структурах клеток культур человека различного происхождения.

Материал и методы

В работе использован ряд перевивных клеточных культур человека различного филогенетического происхождения:

1. SHSY5Y — перевивная линия нейробластомы человека. Клетки культивировались в среде,

состоящей из смеси сред Eagle DMEM и F₁₂ в соотношении 1:1 с добавлением 10% бычьей сыворотки. Посевная доза 2 x 10⁵ клеток/мл. Монослой получали через 48 часов после начала пассирования.

2. HEK — перевивная линия эмбриональных клеток почки человека. Клетки культивировались в среде Eagle DMEM с добавлением 15% бычьей сыворотки. Посевная доза 1 x 10⁵ клеток/мл. Монослой получали через 48 часов после начала пассирования.

3. HEp-2 — трансформированная перевивная линия карциномы гортани человека. Клетки культивировались в среде Eagle MEM с добавлением 10% бычьей сыворотки. Посевная доза 1 x 10⁵ клеток/мл. Монослой получали через 48 часов после начала пассирования.

4. RD — трансформированная перевивная линия рабдомиосаркомы человека. Клетки культивировались в среде Eagle MEM с добавлением 10% бычьей сыворотки. Посевная доза 1 x 10⁵ клеток/мл. Монослой получали через 48 часов после начала пассирования.

Клетки SHSY5Y и HEK предоставлены Dr Pascale Galea (Trophos-Марсель), а HEp-2 и RD — Институтом полиомиелита, Москва.

Для цитометрических и цитологических исследований весь материал фиксировали в 96° этиловом спирте в течение 30 мин, а затем одновременно окрашивали основным фуксином по Фельгену. Гидролиз ДНК проводили в 5N HCl в течение 1 часа при t = 22°C (в термостате) и красили реактивом Шиффа по Стоуэлу [3].

Количественное определение площади и периметра каждого из ядрышек в отдельности (для определения тотального ядрышка в многоядрышковых клетках суммировали полученные значения) производили на сканирующем микроскопе-фотометре, оснащенный компьютером и видеокамерой телевизионным методом на максимуме поглощения комплекса ДНК-фуксин (длина волны 575 нм). Измерения, выраженные в условных единицах, в каждом случае производили в 100 ядрах.

Токсическое действие $AlCl_3$ на исследуемые клетки перевивных культур изучали по степени деструкции монослоя и на популяционном уровне [1].

Для исследований применялось максимальное разведение хлорида алюминия, не вызывающее цитодеструктивного действия, при 48-часовой экспозиции, в изучаемых клетках – 1% $AlCl_3$ [1].

Результаты и обсуждение

Как известно, токсическое действие ионов алюминия не ограничивается клетками нейронального происхождения [6] и в различных клетках возможны различные механизмы токсического действия ионов алюминия [7]. Для оценки динамики изменений ядерных цитометрических показателей изучалось 48-часовое воздействие хлорида алюминия на все клеточные линии. Основные изученные цитометрические параметры приведены в табл. 1.

Таблица 1
Изменение ядерных показателей под действием алюминиевого токсикоза

Культуры клеток	Исследуемые группы	Площадь ядра (у.е.)	Периметр ядра (у.е.)
HEp-2	контроль 96ч	56,2±1,4	17,4±0,3
	48ч +48ч $AlCl_3$	45,1±1,3*	15,5±0,3*
SHSY5Y	контроль 96ч	40,8±1,0	15,9±0,4
	48ч +48ч $AlCl_3$	36,7±1,0**	14,0±0,3*
HEK 293	контроль 96ч	68,4±1,9	28,3±0,5
	48ч +48ч $AlCl_3$	62,1±2,2**	17,7±0,5*
RD	контроль 96ч	47,3±1,5	15,3±0,3
	48ч +48ч $AlCl_3$	44,2±1,8	14,9±0,4

* достоверно по сравнению с контролем, $p < 0,001$

** достоверно по сравнению с контролем, $p < 0,05$

Как следует из табл. 1, площадь и периметр ядер достоверно снижаются во всех клеточных линиях, за исключением RD.

Нами были изучены изменения количества ядрышек и их абсолютных размеров во всех исследуемых группах. Данные по этим показателям приведены в табл. 2.

Как следует из табл. 1, в клеточных культурах SHSY5Y, HEK 293 хлорид алюминия вызывал достоверное уменьшение площади ядрышек, в культуре RD под его воздействием показана тенденция к уменьшению этого показателя. Также в клетках HEK 293 показано достоверное снижение среднего числа ядрышек на ядро.

Таким образом, нами продемонстрировано угнетение ядрышкового аппарата под воздействием хлорида алюминия.

В табл. 2 приведены данные по динамике основных ядрышковых показателей при воздействии ионов алюминия.

Таблица 2
Изменение основных ядрышковых показателей под действием алюминиевого токсикоза

Культуры клеток	Исследуемые группы	Среднее количество ядрышек на ядро	Суммарная площадь ядрышек (у.е.)	Суммарный периметр ядрышек (у.е.)
HEp-2	контроль 96ч	1,9±0,2	5,0±0,2	5,7±0,3
	48ч +48ч $AlCl_3$	1,8±0,2	5,4±0,2	6,1±0,3
SHSY5Y	контроль 96ч	1,9±0,3	3,7±0,2	4,6±0,2
	48ч +48ч $AlCl_3$	1,5±0,1	2,3±0,1*	3,0±0,2*
HEK 293	контроль 96ч	2,1±0,2	5,6±0,3	6,4±0,3
	48ч +48ч $AlCl_3$	1,5±0,2***	4,3±0,2**	4,8±0,3**
RD	контроль 96ч	1,9±0,1	6,5±0,7	6,1±0,4
	48ч +48ч $AlCl_3$	1,8±0,1	5,3±0,4****	5,3±0,4

* достоверно по сравнению с контролем, $p < 0,001$

** достоверно по сравнению с контролем, $p < 0,01$

*** достоверно по сравнению с контролем, $p < 0,05$

**** тенденция

Как видно из табл. 2, ядрышковый аппарат существенно угнетается под воздействием хлорида алюминия во всех культурах, кроме HEp-2.

С учетом некоторой противоречивости данных по ядру и ядрышкам, а также принимая во вни-

мание данные литературы, было решено вычислить относительные соотношения изученных показателей.

Данные по ядрышково-ядерным соотношениям и их изменению при воздействии ионов алюминия приведены на рисунке.

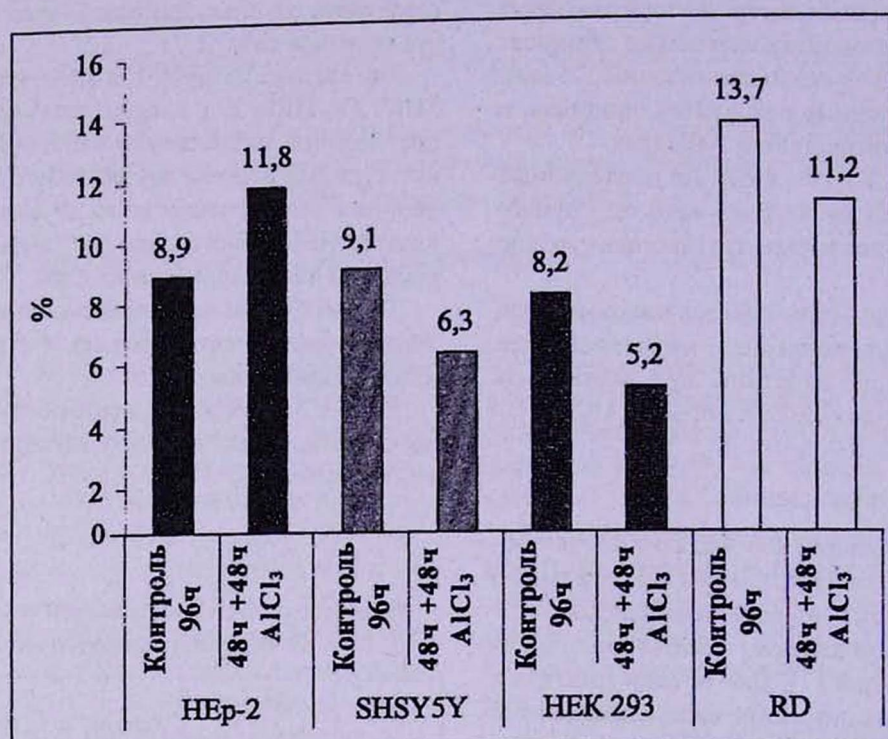


Рисунок. Доля площади ядрышка в площади ядра

Как следует из рисунка, за исключением культуры HEp-2, реакция клеток является сходной — происходит снижение доли ядрышкового компонента в общей площади ядра. Эти исследования в целом совпадают с нашими более ранними данными [1] об устойчивости клеток линии HEp-2 к токсическому воздействию ионов алюминия и говорят о том, что ядрышковые цитометрические показатели при алюминиевом токсикозе более адекватно характеризуют степень патологического состояния клеточной популяции.

Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении площади ядер и ядрышек в клеточных культурах. Так как площадь ядрышек напрямую свидетельствует о функциональном состоянии клетки в целом и трансляционной активности в частности [5, 10], можно сделать вывод о токсическом

воздействии хлорида алюминия на клеточные линии. Однако нами впервые показано, что угнетение площади ядрышка, в чувствительных к воздействию ионов алюминия клетках, наблюдается как в абсолютных, так и относительных показателях по отношению к площади ядра. Следовательно, ядрышковые показатели при алюминиевом токсикозе являются более достоверным показателем цитотоксического действия, нежели ядерные индексы. Возможное объяснение этого явления — селективный отбор токсическим фактором более устойчивых клеток с низкой трансляционной активностью. Но этот механизм не может быть основным механизмом описанных выше эффектов. Так, согласно данным [2], в клеточных культурах, как и в условиях *in vivo*, число ядрышек в ядре генетически детерминировано, и, следова-

тельно, при селективном отборе следует скорее ожидать изменения среднего числа ядрышек на ядро, что не наблюдается в полученных результатах.

Объясняется этот феномен скорее всего изменениями клеточного цикла. Известно, что объемы ядрышек в G_2 фазе оказываются примерно в 2 раза больше, чем в G_1 фазе [9], и, поскольку ранее нами показано значительное снижение пролиферативной активности клеток и подавление митотического индекса в различных популяциях под действием хлорида алюминия [1], блокирование клеток в фазе G_1 приведет к угнетению цитометрических показателей ядрышек. С учетом данных [4, 8] о взаимосвязи между площадью ядрышкообразующих регионов и скоростью клеточного цикла, а также

данных о подавлении митотического индекса в чувствительных клеточных культурах под воздействием ионов алюминия можно сделать вывод об ингибирующем влиянии ионов алюминия на основные метаболические процессы в клетке в целом.

В то же время молекулярные механизмы подобного действия алюминия не совсем понятны. Согласно данным Quintana et al. [11], в ядрышках значительного числа типов клеток содержится определенное количество алюминия без развития какой-либо патологии. В работе Wen & Wisniewski [14], проведенной в условиях *in vivo*, было сделано предположение, что причиной нейротоксического воздействия алюминия может являться связь ионов алюминия с рРНК.

Поступила 23.02.07

Կորիզի և կորիզակների ցիտոմետրիկ ցուցանիշների փոփոխությունները ալյումինիումային տոքսիկոզի ժամանակ մարդու բջջային կուլտուրաներում

Ն.Յու. Կարալյան, Լ.Ն. Մկրտչյան, Մ.Հ. Մանրիկյան, Լ.Օ. Աբրոյան

Մարդու 4 բջջային գծերի ուսումնասիրման ժամանակ ցույց է տրվել, որ զգայուն բջջաներում ալյումինիումի բյուրեղի ազդեցության ներքո նվազում են կորիզակների ցիտոմետրիկ ցուցանիշները: Կորիզային և կորիզակային ինդեքսների համադրումը պարզել է, որ կորիզակային

ցիտոմետրիկ ցուցանիշները ալյումինիումային տոքսիկոզի ժամանակ առավել համարժեք են բնութագրում բջջային պոպուլյացիայի ախտաբանական վիճակի մակարդակը: Աշխատանքում քննարկվում են ալյումինիումի մման ազդեցության հնարավոր մեխանիզմները:

Changes in nuclear and nucleolar cytometric indices under the action of aluminium toxicosis in human cellular cultures

N. Yu. Karalyan, L. N. Mkrtchyan, M. H. Manrikyan, L. O. Abroyan

The study of 4 human cellular lines showed that in sensitive cells under the influence of aluminium chloride there occurs an inhibition of a nucleolar cytometric indices. Comparison of nuclear and nucleolar indices revealed that nucleolar cytometric indices at aluminium

toxicosis characterize the degree of the pathological condition in a cellular population more adequately. The possible mechanisms of the aluminium ions action are discussed.

Литература

1. Караян Н. Ю. Сравнительный анализ токсического действия алюминия на культуры клеток человека. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 1, с.111-113.
2. Кучерявая Н. А., Завольная Е. С., Вахтин Ю. Б. Изменчивость числа ядрышек в потомствах интактных и УФ-облученных клонированных клеток HeLa и наследуемость этого признака. Цитология и генетика, 1981, т.15, 5, с.3-7.
3. Магалян Ю. А., Каралова Е. М. Цитофотометрия ДНК. Ереван, 1989.
4. Canet V., Montmasson M.P., Usson Y., Giroud F., Brugal G. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time, Cytometry, 2001 Feb 1;43(2):110-6.
5. Derenzini M., Trete D., Pession A., Govoni M., Sirri V., Chieco P. Nucleolar size indicates rapidity of cell proliferation in cancer tissues, J. Pathol., 2000 Jun; 191 (2) 181-6.
6. Dominguez M.C., Sole E., Goni C., Ballabriga A. Effect of aluminum and lead salts on lipid peroxidation and cell survival in human skin fibroblasts, Biol. Trace Elem. Res., 1995 Jan-Mar;47(1-3):57-67.
7. Exley C., Birchall J.D. The cellular toxicity of aluminium, J., Theor. Biol., 1992 Nov 7;159(1):83-98.
8. Horky M., Kotala V., Anton M., Westerska-Gadek J. Nucleolus and apoptosis, Ann. N. Y. Acad. Sci., 2002, Nov; 973:258-64.
9. Lepoint A., Goessens G. Quantitative analysis of Erlich tumor cell nucleoli during interphase, Exp. Cell. Res., 1982, 121, p.120-128.
10. Plate K.H., Ruschhoff J., Mennel H.D. Nucleolar organizer regions in meningiomas. Correlation with histopathologic malignancy grading, DNA cytometry and clinical outcome, Anal. Quant. Cytol. Histol., 1990, Dec;12(6):429-38.
11. Quintana C., Olmedilla A., Antoine N., Ollacarizqueta A. The occurrence of metals Al, Fe, Ni, Cu, Zn in the nuclei of animal cells: an ultrastructural, in situ, X-ray microanalytical study, Biol. Cell, 1987;61(3):115-9.
12. Truchet M., Jeantet A. Y, Petter C. Cell nucleus intervention in aluminium concentration by the rat liver cells. Experimental study, C R Acad Sci III, 1987;305(7):259-63.
13. Walton J. R. Aluminum in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease, Neurotoxicology, 2006, May;27(3):385-94.
14. Wen G. Y., Wisniewski H. M. Histochemical localization of aluminum in the rabbit CNS, Acta Neuropathol. (Berl), 1985;68(3):175-84.
15. Zatta P., Lain E. and Cagnolini C. Effects of aluminum on activity of Krebs cycle enzymes and glutamate dehydrogenase in rat brain homogenate, Eur. J. Biochem., 2000, 267, p.3049-3055.

Вегетативные показатели сердечного ритма у студентов при умственной нагрузке

Л.Г. Ваганян, Э.Г. Геворкян, Н.Э. Татевосян, И.Г. Татевосян, Э.Г. Костанян,
В.А. Малоян, Н.А. Айрапетян, Н.М. Малоян

*Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
375028, Ереван, ул. Братьев Орбели, 22*

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, вариационная пульсометрия, спектральный анализ, гемодинамика, функциональное состояние, умственная нагрузка

В современных компьютерных технологиях диагностики функционального состояния организма наиболее часто применяется метод анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Связано это с тем, что, во-первых, сердечный ритм является одним из наиболее удобных показателей как для регистрации, так и анализа и, во-вторых, позволяет получить ценную информацию не только о сердечно-сосудистой системе, но и функциональном состоянии организма в целом [1,2]. В последнее десятилетие увеличилась значимость этого метода для экспресс-оценки состояния здоровья человека. По этой причине особый интерес представляют данные по изучению показателей ВСР, полученные на коротких 5-минутных записях электрокардиограммы. Поскольку широкий спектр различных характеристик сердечного ритма отражает влияние различных управляющих систем [1-3,9], то можно использовать термин *функциональное состояние регуляции кардиоритма в данный отрезок времени*.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ВСР и некоторых основных показателей гемодинамики при выполнении компьютеризированных тестовых заданий умственного характера.

Материал и методы

Эксперименты проводились с помощью аппаратно-программного комплекса на базе персонального компьютера, соединенного с полиграфом "BAINTRONICS" The Netherlands [4]. В обследовании принимали участие 67 студентов обоих

полов в возрасте 17-18 лет. Предварительно каждый испытуемый заполнял опросник Г. Айзенка [11], позволяющий оценить показатель экстраверсии. Уровень тревожности определяли по тесту Тейлора [14]. В качестве умственной нагрузки были выбраны компьютеризированные тестовые задания, которые имели разные степени сложности и выраженные различия в плане механизмов их мозгового обеспечения. Запись электрокардиограммы (ЭКГ), измерение артериального давления проводили дважды: в состоянии относительного покоя и после выполнения тестовых заданий, длящихся приблизительно 1ч 20 мин. Учитывали вес и рост обследуемых. Использовали метод математического анализа ритма сердца [1]. Анализировались последовательности временных интервалов между смежными R-зубцами ЭКГ (кардиоинтервалы) [1,2].

Обозначения спектральных составляющих сердечного ритма приводятся с учетом опубликованных рекомендаций Европейского кардиологического общества, Северо-Американского общества электрофизиологии [12]. Расшифровка аббревиатур приводится в примечаниях таблиц. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью компьютерных пакетов Excel и Stat soft Statistical.

Результаты и обсуждение

У всех испытуемых в состоянии непосредственной готовности к выполнению тест-заданий показатели ВСР и гемодинамики указывали на несколько высокий тонус симпатического отдела

Основные показатели variability сердечного ритма и гемодинамики до (Т0) и после (Т1) умственной нагрузки у всех испытуемых и в группе, выделенной по индивидуально-типологическим особенностям

Показатели	Все испытуемые (n = 67)			Экстраверты (n = 47)			Интроверты (n = 16)		
	Т0	Т1	Р	Т0	Т1	Р	Т0	Т1	Р
АМо %	45,4±12,35	39,8±10,62	< 0,01	46,7±12,73	41,7±11,05	< 0,05	42,6±10,82	36,0±8,83	
Мо мсек	700,7±99,1	757,2±102,65	< 0,001	699,7±96,12	737,1±90,82	< 0,05	701,9±89,77	800,3±110,7	< 0,01
ΔХ мсек	227,5±106,3	262,0±119,1	< 0,05	216,1±87,08	242,4±103,3		240,0±117,47	288,6±134,8	
ИН усл.ед.	206,8±143,3	144,9±107,09	< 0,01	220,2±149,27	166,8±117,9	< 0,05	176,3±128,4	102,4±56,39	< 0,05
ИВР усл.ед.	273,4±171,2	207,2±133,48	< 0,01	292,9±181,87	233,7±144,9		232,5±138,74	159,7±85,19	
ВПР усл.ед.	8,1±3,65	6,5±3,06	< 0,01	8,7±3,73	7,1±3,27	< 0,05	7,5±3,27	5,3±1,85	< 0,05
ПАПР усл.ед.	67,4±24,11	54,3±19,29	< 0,001	69,2±24,11	58,3±20,23	< 0,01	63,0±23,51	45,9±13,15	< 0,05
ЧСС уд/мин	83,4±10,09	77,4±9,07	< 0,001	83,5±9,76	79,1±8,66	< 0,01	82,8±10,24	73,2±2,81	< 0,05
АДс мм рт.ст.	111,3±10,42	111,6±9,35		109,1±9,89	111,0±8,92		123,4±9,22	114,3±12,14	
АДд мм рт.ст.	72,4±8,94	73,0±7,45		71,8±9,06	72,7±8,03		78,5±9,35	73,8±6,74	
УО мл	73,0±16,06	70,08±15,23		68,0±13,1	69,9±14,26		94,1±12,75	75,9±16,63	< 0,05
МОК мл	6377,0±1750	5720,0±1513		5852,4±1301	5652,7±1383		8463,1±2005	6038,4±1707	< 0,05
ПСС	1152,7±340,7	1307,5±426,4		1215,4±340,6	1311,1±426,4		919,8±111,6	1223,1±313,2	

Примечание. Показатели variability сердечного ритма: Мо – мода, наиболее часто встречающаяся величина кардиоинтервалов; АМо – амплитуда моды – число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды; ΔХ – вариационный размах или колеблемость пульса; ИН – индекс напряжения регуляторных систем, отражает степень централизации управления сердечным ритмом; ИВР – индекс вегетативного равновесия, указывает на соотношение между активностью симпатической и парасимпатической нервной системой; ВПР – вегетативный показатель ритма; ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции. Гемодинамические показатели: ЧСС – частота сердечных сокращений; АДс, АДд – соответственно систолическое и диастолическое артериальное давление; УО – ударный объем; МОК – минутный объем крови; ПСС – периферическое сопротивление сосудов

вегетативной нервной системы (ВНС) и некоторую напряженность регуляторных систем сердца из-за предстоящей ответственной деятельности в заданной программой времени (табл. 1, Т0). По-видимому, такое состояние было связано с эмоциональным напряжением, с так называемым *предстартовым волнением* перед началом предъявления умственной нагрузки, о чем говорят средние и высокие значения показателей уровней тревожности (26–30 баллов). Подобное состояние можно рассматривать как проявление умеренного функционального напряжения, направленного на мобилизацию энергетических ресурсов организма с целью обеспечения результативности предстоящей умственной деятельности. Реализация умственной нагрузки сопровождалась статистически достоверными ($p < 0,01 - 0,001$) умеренными сдвигами исследуемых показателей. Как видно из табл. 1, Т1, уменьшились значения ИН на 30%, ИВР – 24,2%, ВПР – 19,8%, ПАПР – 19,4%, АМо – 12,4%, а значения Мо и ΔХ повысились на 7,5 и 13,2%. По динамике ИН можно судить о том, что в ходе выполнения испытуемыми тестовых задач происходило постепенное привыкание к экспериментальной обстановке. Понижение ИН указывает на уменьшение степени централизации управления кардиоритмом. Уменьшение АМо свидетельствует об умеренном преобладании тонуса парасимпатического звена ВНС и уменьшении доли симпатического влияния на сердце после завершения предложенных тестовых заданий. Рост показателей Мо и ΔХ указывает на повышение активности гуморального канала регуляции. Уменьшение значений ИВР, ВПР и ПАПР означает смещение вегетативного равновесия в сторону преобладания парасимпатического отдела ВНС [1,2]. Результаты анализа гемодинамики у всех испытуемых показали гипокинетический вариант кровообращения в виде недостоверного снижения УО на 4,2% и МОК на 10,3% и одновременного повышения общего периферического сопротивления сосудов (ПСС) на 11,8%. Наблюдалось также урежение ЧСС на 7,2% ($p < 0,01$). Существенных изменений АДс и АДд не обнаружено. Подобная направленность выражает умеренное доминирование трофотропных (парасимпатических) регуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему.

В группе, выделенной по личностным осо-

бенностям, испытуемые экстраверты составили 75,8%, а интроверты – 24,2%. Как видно из табл. 1, Т0, экстраверты в исходном состоянии отличались от интровертов более высоким тонусом симпатической нервной системы, обусловленным в данном случае эмоциональным состоянием испытуемых экстравертов в силу их индивидуально-типологических особенностей [11]. После выполнения тестовых заданий были выявлены статистически значимые различия по многим показателям ВСР (Т1), свидетельствующие об усилении парасимпатического влияния на кардиоритм: снижение ИН, ИВР, ВПР, АМо, ПАПР, ЧСС, УО, МОК и повышение Мо и ΔХ, ПСС.

В группе, выделенной по половому признаку, студенты в исходном состоянии по всем изучаемым показателям характеризовались более высоким тонусом симпатической нервной системы, чем студентки (табл. 2, Т0). Чувство ответственности, стремление к успешному завершению предложенных тестовых заданий, достижению значимых целей были более характерны для испытуемых юношей, чем для девушек. К сказанному можно добавить, что, согласно литературным данным [7], юноши в возрасте 17–18 лет обладают повышенным тонусом симпатической нервной системы и только к 21 году наступает период относительной стабилизации физического развития и функциональных возможностей организма. После выполнения тест-заданий (Т1) у студентов по сравнению со студентками отмечались статистически достоверные сдвиги ($p < 0,05 - 0,001$) регистрируемых показателей ВСР, отражающие активность парасимпатической нервной системы. Так, у студентов наблюдался значительный спад ИН на 34,2%, ИВР – 28,2%, ВПР – 24,2%, ПАПР – 32,8%, АМо – 13,7%, ЧСС – 8,6% и рост Мо и ΔХ на 8,6 и 14,4% соответственно. Гемодинамический показатель УО уменьшился на 4,6%, МОК – на 14,1%, а ПСС возрос на 15,2%, но они были статистически недостоверными. У студенток статистически недостоверно понизились значения ИН, ИВР, ВПР, АМо соответственно на 23,1; 17,9; 14,9; 10,8%, кроме ПАПР, ЧСС – на 16,2 ($p < 0,05$), 5,6% ($p < 0,05$), и повысились значения Мо ($p < 0,05$) и ΔХ на 6,1 и 11,8%. Гемодинамические показатели УО и МОК уменьшились соответственно на 2 и 8,1%, а ПСС возросло на 10%.

Основные показатели вариабельности сердечного ритма и гемодинамики до (Т0) и после (Т1) умственной нагрузки в группе, выделенной по половому признаку

Показатели	Студенты (n = 36)			Студентки (n = 31)		
	Т0	Т1	Р	Т0	Т1	Р
АМо %	48,0± 13,05	41,4± 10,57	< 0,01	42,5± 10,93	37,9± 10,53	
Мо мсек	713,3± 113,9	780,1± 108,6	< 0,01	685,9± 77,69	730,6± 89,69	< 0,05
ΔХ мсек	222,0±120,51	259,3± 129,3		233,9± 88,76	265,2± 107,87	
ИН усл.ед.	235,8± 162,9	155,2± 118,8	< 0,01	173,0± 109,6	133,1± 92,05	
ИВР усл.ед.	313,6± 196,4	225,2± 147,5	< 0,05	226,7± 123,8	186,3± 113,8	
ВГР усл.ед.	8,7± 4,25	6,6± 3,49	< 0,01	7,4± 2,73	6,3± 2,52	
ПАГР усл.ед.	70,5± 25,95	55,2± 19,76	< 0,001	63,7± 21,63	53,4± 19,02	< 0,05
ЧСС уд/мин	82,8± 11,4	75,7± 9,49	< 0,01	84,0± 8,45	79,3± 8,28	< 0,05
АДс мм рт.ст.	114,0± 9,65	113,4± 8,57		109,8± 10,76	110,5± 9,81	
АДд мм рт.ст.	72,9± 8,72	73,2± 5,96		72,0± 9,26	73,0± 8,34	
УО мл	74,5± 15,11	71,1± 16,3		72,1± 16,8	70,7± 14,96	
МОК мл	6692,6± 1847	5753,3± 1630		6196,6± 1712	5700,3 ±1478	
ПСС	1108,5 ±293,6	1306,9 ±405,9		1178,0 ±369,0	1307,9 ±447,5	

Примечание. Расшифровка аббревиатур та же, что в табл. 1

Таким образом, как у всех испытуемых, так и в группах, выделенных по половому признаку и личностным особенностям, выявлены изменения вегетативных, гемодинамических характеристик, отражающие доминирование трофотропных регуляторных влияний на сердце при предложенной умственной нагрузке, свидетельствуя о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания активности парасимпатической нервной системы, усилении автономных регуляторных влияний и наличии гипокINETического варианта кровообращения. Иными словами, при выполнении заданий адаптивные саморегуляционные реакции мозга были направлены на снижение интенсивности

эмоционального напряжения испытуемых и формирование нового уровня функционального состояния (ФС) головного мозга, соответствующего специфике предложенной деятельности.

В табл. 3 представлены результаты спектрального анализа, а также комплексные показатели состояния стволовых и высших подкорковых вегетативных центров (ИЦПР, ИАНЦ, ПАРС). После умственной нагрузки (Т1) как у всех испытуемых, так и в выделенных группах мощность ВЧ практически не изменялась, увеличилась мощность НЧ и ОНЧ. Однако, в целом, ВЧ преобладала над НЧ и ОНЧ. Показатель НЧ/ВЧ несколько возрос, а величины ИЦПР, ИАНЦ,

Таблица 3

Спектральные и комплексные показатели сердечного ритма до (T0) и после (T1) выполнения умственной нагрузки у всех испытуемых и в группах, выделенных по личностным характеристикам и половому признаку

Время записи ЭКГ	Все испытуемые (n = 67)							
	K1	ОНЧ мс ²	НЧ мс ²	ВЧ мс ²	ИЦПР усл. ед.	ИАНЦ усл. ед.	ПАРС баллы	НЧ / ВЧ
T0	0,533± 0,201	0,0626± 0,0166	0,0779± 0,0168	0,0891± 0,0168	5,35± 1,82	1,24± 0,31	2,87± 1,06	0,909± 0,280
T1	0,501± 0,211	0,0638± 0,0145	0,0835± 0,0199	0,0901± 0,0218	5,17± 1,69	1,19± 0,28	2,53± 0,91	0,978± 0,322
P			< 0,05				< 0,05	
Экстраверты (n = 47)								
T0	0,535± 0,19	0,0633± 0,014	0,0798± 0,0145	0,0890± 0,0191	5,48± 1,64	1,21± 0,28	2,91± 1,05	0,925± 0,25
T1	0,514± 0,219	0,0637± 0,014	0,0857± 0,019	0,088± 0,02	5,38± 1,62	1,16± 0,27	2,60± 0,88	1,010± 0,31
Интроверты (n = 16)								
T0	0,545± 0,183	0,0640± 0,0179	0,0727± 0,022	0,0929± 0,0215	5,07± 1,73	1,39± 0,33	2,64± 1,14	0,835± 0,37
T1	0,458± 0,173	0,0645± 0,016	0,0783± 0,023	0,0897± 0,018	4,68± 1,65	1,28± 0,29	2,36± 1,11	0,920± 0,37
Студенты (n = 36)								
T0	0,549± 0,21	0,0632± 0,0174	0,0827± 0,0156	0,0875± 0,0165	5,61± 1,82	1,16± 0,29	2,95± 1,21	0,976± 0,253
T1	0,523± 0,196	0,0673± 0,014	0,0903± 0,017	0,0882± 0,02	5,47± 1,54	1,16± 0,30	2,38± 0,89	1,048± 0,263
P			< 0,05				< 0,01	
Студентки (n = 31)								
T0	0,516± 0,187	0,0619± 0,0159	0,0722± 0,0167	0,0910± 0,0171	5,04± 1,80	1,33± 0,31	2,78± 0,87	0,823± 0,292
T1	0,476± 0,228	0,0598± 0,0147	0,0756± 0,0198	0,0923± 0,0220	4,82± 1,81	1,24± 0,26	2,70± 0,91	0,875± 0,338

Примечание. K1—значение первого коэффициента автокорреляционной функции, отражает степень активности автономного контура регуляции; ВЧ—высокочастотная компонента в спектре сердечного ритма—0,40-0,15 Гц, связана с активностью парасимпатической нервной системы; НЧ — низкочастотная—0,04-0,15 Гц, ассоциируется с активностью симпатической нервной системы, подкоркового сосудистого центра; ОНЧ—очень низкочастотная—0,05-0,015 Гц, которая отражает, по мнению многих исследователей, уровень основного обмена, терморегуляции, эрготропных функций; отношение НЧ/ВЧ—рассматривается в качестве показателя симпатико-парасимпатического равновесия; ИАНЦ—индекс активности нервных центров; ИЦПР—индекс централизации процессов регуляции, отражает степень централизации управления ритмом сердца; ПАРС—комплексный показатель активности регуляторных систем, учитывающий статистические показатели, показатели вариационной пульсометрии и данные спектрального анализа кардиоинтервалов

ПАРС уменьшились, что свидетельствует о состоянии оптимального напряжения регуляторных

систем [1,2]. Согласно имеющимся в литературе данным [2, 5-10, 12,13], вышеперечисленные

спектральные составляющие (ВЧ, НЧ, ОЧН) ритма сердца являются достаточно стабильными в условиях нормы, однако претерпевают значительные изменения при выраженных функциональных сдвигах в организме, носящих приспособительный характер (при тяжелых физических нагрузках), или же патологических состояниях организма. Иными словами, в состоянии оптимального напряжения регуляторных систем регуляция кардиоритмом осуществляется с минимальным участием высших уровней управления и только в условиях стресса или выраженной функциональной нагрузки управление сердечным ритмом переходит к вышележащим нервным центрам.

Таким образом, на основании вышеизложенных

фактов, мы полагаем, что умеренное преобладание тонуса парасимпатического отдела ВНС свидетельствует об оптимальном уровне ФС головного мозга, адекватности предложенных компьютеризированных тест-заданий умственного характера с заданной длительностью (1ч 20мин) и сохранении у испытуемых благоприятного эмоционального фона независимо от пола и личностных характеристик. Полагаем, что рассмотренные показатели математического анализа кардиоритма в совокупности с основными показателями гемодинамики могут быть достаточно надежными и информативными критериями оценки текущего ФС мозга при различного рода нагрузках.

Поступила 22.06.06

Սրտի ռիթմի վեգետատիվ ցուցանիշները ուսանողների մոտ մասվոր ծանրաբեռնվածության պայմաններում

Լ.Գ. Վահանյան, Է.Գ. Գևորգյան, Ն.Է. Թադևոսյան, Ի.Գ. Թադևոսյան, Է.Գ. Կոստանյան, Վ.Հ. Մալոյան, Ն.Ա. Հայրապետյան, Ն.Մ. Մալոյան

Յույց է տրված, որ ինչպես բոլոր հետազոտվողների մոտ, այնպես էլ գենդերային և անհատական հատկանիշներով առանձնացված խմբերում հստակ կապ է բացահայտվում սրտի ռիթմի փոփոխականության սպեկտրալ բնութագրերի և հեմոդինամիկական ցուցանիշների միջև, որոնք արտացոլում են պարասիմպաթիկ կարգավորող ազդեցությունների չափավոր գե-

րակայումը սրտի գործունեության վրա համակարգչային թեստ-խնդիրների կատարման ժամանակ: Վեգետատիվ բալանսի տեղաշարժը դեպի պարասիմպաթիկ տոնուսի գերիշխում ապահովում է կարգավորիչ համակարգերի օպտիմալ փոխհարաբերությունների կայացումը սրտի ռիթմի կենտրոնացված ղեկավարման նվազման ֆոնի վրա:

Vegetative indices of heart rhythm among students under intellectual assignments

L.G. Vahanyan, E.G. Gevorgyan, N.E. Tadevosyan, I.G. Tadevosyan, E.G. Kostanyan, V.H. Maloyan, N.A. Hayrapetyan, N.M. Maloyan

It is shown that among studied students, as well as in the groups formed according to the gender and individual features of students, clear relationship is discovered between spectral characteristics and hemodynamic indicators of heart rhythm variations that reflect the limited prevalence of parasympathetic regu-

latory impact on heart function during the implementation of computer tests. The shift of autonomic balance towards the prevalence of parasympathetic tonus ensures the establishment of optimal relations between regulatory systems due to the decline of centralized regulation of heart rhythm.

Литература

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984.
2. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма в космической медицине. Журн. физиология человека, 2002, т. 28, 1, с. 70–82.
3. Викулов А.Д., Немиров А.В., Ларионова Е.А., Шевченко А.Ю. Variability сердечного ритма у лиц с повышенным режимом двигательной активности и спортсменов. Журн. физиология человека, 2005, т. 31, 6, с. 34–59.
4. Геворкян Э.Г. Создание методов компьютерной диагностики общего функционального состояния организма, подвергнутого стрессорным перегрузкам. Современные аспекты радиационной медицины и ожогов. Ереван, 1995, с. 8–11.
5. Кузнецова О.В., Сенькин В.Д. Спектральный анализ variability ритмов сердца, артериального давления и дыхания у детей 8–11 лет в покое. Журн. физиология человека, 2005, т. 31, 1, с. 33–39.
6. Кузьменко В.А. Сопоставление вегетативных показателей студентов при экзаменационном стрессе и при физической нагрузке. Журн. физиология человека, 2002, 28, т. 5, с. 131–133.
7. Левушкин С.П. Комплексная оценка физической работоспособности юношей. Журн. физиология человека, 2001, т. 27, 5, с. 68–75.
8. Нестеров С.В. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма в условиях воздействия острой экспериментальной гипоксии. Журн. физиология человека, 2005, т. 31, 1, с. 82–87.
9. Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы. Журн. физиология человека, 2001, т. 27, 6, с. 95–101.
10. Baillard Ch., Gondalves P., Mangin L. et al. Use of time frequency analysis to follow transitory modulation of the cardiac autonomic system in clinical studies, Autonomic Neuroscience, Basic & Clinical, 2001, 90, p.24–28.
11. Eysenck H.J. The biological basis of personality. Springfield, 1967.
12. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use, Circulation, 1996, 93, 5, p. 1043.
13. Montano N., Cogliati Ch., Dias da Silva V. J. et al. Sympathetic rhythms and cardiovascular oscillation, Autonomic Neuroscience, Basic & Clinical, 2001, 90, p. 29–34.
14. Taylor J.A. A personality scale of manifest anxiety, J. Abnorm. Soc. Psychol., 1953, 48, p. 285

Ацилирование липидов арахидоновой кислотой и образование липидных вторичных посредников в анти-CD3/CD28 костимулированных лимфоцитах в норме и при различных формах лейкемии

М.Г.Мелконян, Г.В.Акопян, А.Ю.Тадевосян, Т.Б.Батикян, ¹Е.С.Амирханян, ²А.Альтман, Ю.В.Тадевосян

Институт молекулярной биологии НАН РА,

¹Гематологический центр МЗ РА,

²Институт Аллергологии и Иммунологии в Ла Гойя, Сан Диего, США

375014, Ереван, ул. Асратяна, 7

Ключевые слова: фосфолипиды, нейтральные липиды, арахидоновая кислота, лимфоциты, костимуляция, липидные вторичные посредники, лейкозы

Выяснение вопросов этиологии, патогенеза и терапии злокачественных новообразований и по сей день является одной из наиболее актуальных проблем современной фундаментальной науки и клинической медицины. Несмотря на широко-масштабные исследования в этой области, на сегодняшний день остаются неразрешенными основные молекулярно-биологические, биохимические, иммунологические механизмы трансформации нормальной клетки в раковую.

Среди широко обсуждаемых в настоящее время различных гипотез этиологии злокачественных новообразований (вирусная, генная или про-моторная, химическая, радиационная и др.) особого внимания заслуживает гипотеза мембранной аутогибридизации. Она предполагает исходную дефективность плазматической мембраны (ПМ) клеток, как первопричину канцерогенеза. С точки зрения последней особую значимость приобретают возможные патологические сдвиги как в сигнальной трансдукции, так и в быстрых и обратимых процессах модификации в липопротеиновом бислое ПМ злокачественно трансформированных клеток.

В последние годы резко повысился интерес ученых к изучению мембраносвязанных процессов и особенностей функционирования белковых молекул, вовлеченных в работу различных мембранных систем как в норме, так и условиях различ-

ных патологий. Однако весьма немногочисленны и противоречивы результаты подобных исследований в области мембранной липидологии при различных формах злокачественных новообразований.

ПМ является основным морфофункциональным образованием клетки, участвующим в регуляции всех жизненно важных клеточных функций, обеспечивающих ее целостность и связь с внешней средой. Имеющиеся публикации [1,2,14,26,29] указывают на ПМ как целостную кооперативную систему, представляющую собой совокупность различных, относительно автономных липо-протеиновых доменов (сигнальные, транспортные и др.). Липидный компонент этих доменов участвует в обеспечении условий для оптимального функционирования различных мембраносвязанных белковых молекул быстрыми и обратимыми реакциями (деацилирования, реацилирования, диэстеразного гидролиза, декарбоксилирования, трансметилирования и др.) модификации липидных молекул.

В состоянии относительного покоя клеток как вышеуказанные домены, так и ПМ в целом характеризуются строго специфическим динамическим равновесием качественно-количественных, физико-химических, обменных, структурных и других характеристик [16]. Совокупность послед-

ных мы назвали *метаболическим статусом* покоя, который при активации клеток определяет как специфику течения ранних мембраносвязанных этапов сигнальной трансдукции в ответ на действие специфических агонистов, так и характер клеточных ответов, формирующихся в результате этого.

Любое внешнее воздействие на клетку (физическое или химическое, специфическое или неспецифическое), в зависимости от ее длительности и интенсивности, должно привести к обратимому или необратимому, кратковременному или хроническому (патологическому) смещению существующего в покое равновесного состояния липопротеинового бислоя ПМ.

Вышеотмеченное, а также наличие общей теории мембранной мишени возникновения различных заболеваний оправдывают пристальное внимание, уделяемое учеными изучению роли ПМ в механизмах канцерогенеза. В этом отношении примечательны нарушения, обнаруженные в мембранных механизмах сигнальной трансдукции [23,25], в активностях отдельных ферментных систем липидной модификации [22] и физико-химических свойствах липидного бислоя [12] в различных злокачественно трансформированных клеточных популяциях. В условиях неконтролируемой пролиферации, дифференциации или запрограммированной смерти (апоптоза) клеток было также обнаружено наличие специфических нарушений в таких процессах липидного метаболизма, как липогенез [6,13], деацилирование-реацилирование отдельных липидных фракций мембран [5,11,20], образование различных липидных вторичных посредников (ЛВП) при стимуляции фосфоинозитидного (ФИ) или сфингомиелинового (СФМ) сигнальных механизмов [5,7,21] и др.

Следует однако отметить, что в подобных исследованиях отдельными научными группами обычно используются различные популяции малигнизированных клеток, стимулируемых разнообразными внешними сигналами и в неодинаковых экспериментальных условиях (концентрации агонистов, временные интервалы, инкубационные среды и т.д.). Все это весьма усложняет корректный сравнительный анализ полученных экспериментальных данных.

Все еще остаются не до конца выясненными

особенности сдвигов как в кооперативных процессах липидной модификации в ПМ различных, злокачественно-трансформированных клеточных популяциях, так и функционировании мембранных сигнальных систем, приводящих к образованию отдельных форм ЛВП.

Исходя из относительной скудности результатов научных изысканий в области мембранной липидологии, направленных на решение основополагающих вопросов этиологии, патогенеза и терапии раковых новообразований, целью данного исследования явилось изучение в лимфоцитах возможных отклонений от нормы в процессах кратковременного (5 сек) включения и более длительного (60 мин) межфракционного перераспределения [14 C]АК в различных фракциях фосфолипидов (ФЛ) и нейтральных липидов (НЛ) в норме и при трех формах лейкемии. Исследованы также закономерности образования в [14 C]АК-меченных лимфоцитах некоторых ЛВП на различных этапах (5, 60 сек) стимуляции клеток анти-CD3 и анти-CD28 моноклональными антителами.

Материал и методы

Лимфоциты из цельной крови практически здоровых доноров и больных различными формами лейкоза выделяли методом Innes et al. [15] в градиенте фикола-верографина (1 часть 32,8% верографина и 2,4 части 8% водного раствора фикола 400 000, $d = 1,076-1,077$). Окраска трипановым синим обнаруживала, как правило, более 90% жизнеспособных клеток. При чрезмерном загрязнении лимфоцитов эритроцитами последние лизировали гипотоническим шоком. Лимфоциты осаждали и суспендировали (10^5-10^6 клеток/мл) в минимальной основной среде Игла (pH-7,4).

Для включения свободной меченой АК в липиды мембран интактных лимфоцитов к 0,2 мл клеточной суспензии (10^6 клеток/мл) приливали 0,3 мл инкубационной среды, содержащей 0,2 мКи/мл [14 C]АК ("Amersham", Англия, уд. акт. 56 мКи/ммоль), $MgCl_2$ – 50 мкмоль, АТФ – 12,5 мкмоль, КоА – 1 мкмоль, ДТТ – 1 мкмоль. Инкубации проводили в качающейся водяной бане при 37° С. На 5-й сек или 60-й мин инкубации реакции останавливали добавлением 2 мл холодной смеси хлороформ-метанола (1:2 об/об). Экстрагированные методом [9] липиды фракционировали одномерной ТСХ, как описано ранее [2].

Радиоактивность проявленных в парах иода и идентифицированных соответствующими стандартами (Sigma, США) липидных фракций определяли радиосканирующим прибором (Berthold, Германия) и считывали в сцинтилляционной жидкости Брея [10] на спектрометре Roche-Bioelectronique Kontron, SL-4221 (Франция).

Для экспериментов по изучению антигенной стимуляции лимфоцитов 5 мл суспензии клеток (10^8 клеток/мл) предварительно метили [$1-^{14}C$]АК вышеописанным методом в течение 60 мин. Для удаления невключенной жирной кислоты в инкубационную смесь добавляли 15 мл раствора альбумина (2 мг/мл), свободного от жирных кислот (ЖК). Лимфоциты осаждали на центрифуге К-23-Д при 650 g в течение 15 мин и суспендировали в 1 мл среды Игла. Анти-CD3 (ОКТ-3) и анти-CD28 ("BD Bioscience Pharmingen", США) моноклональные антитела (по 2,5 мкг) добавляли к суспензии клеток при 4°C и оставляли на 30 мин. После добавления на суспензию равного объема среды Игла несвязанные антитела удаляли центрифугированием (650 g, 15 мин). Лимфоциты со связанными антителами стимулировали при 37°C добавлением на 0,2 мл суспензии лимфоцитов (10^6 клеток/мл) по 0,3 мл IgG (goat anti-mouse, "Jackson ImmunoResearch", США) в конечной концентрации 10 мкг/мл. В качестве контроля были взяты данные нестимулированных клеток. На 5-й и 60-й сек инкубации реакции останавливали добавлением 2 мл холодной смеси хлороформ-метанола. Экстракцию, разделение липидов и подсчет радиоактивности осуществляли описанными ранее методами.

Каждое экспериментальное условие было воспроизведено в 3-5 различных экспериментах по 3 параллели для каждой экспериментальной точки. Статистический анализ проводили по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По своей функциональной значимости в жизнедеятельности клеток особое место занимают АК-содержащие липиды, их метаболиты, а также свободная ЖК. В норме и при лейкомии установлено, в частности, вовлечение арахидоновой кислоты (АК) в сигнальную трансдукцию через

фосфоинозитидный цикл (ФИ-цикл) как вторичного посредника [17,28] в процессы синтеза биологически активных эйкозаноидов [19], в функционирование СФМ-цикла как медиатора [21,27]. Вышеотмеченное предопределило целесообразность детального исследования закономерностей быстрого (5 сек) включения и более длительного (60 мин) межфракционного перераспределения АК в ФЛ и НЛ лимфоцитов крови практически здоровых доноров, больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), острой лимфобластной лейкоемией (ОЛЛ) и острой миелобластной лейкоемией (ОМЛ) в условиях относительного покоя клеток.

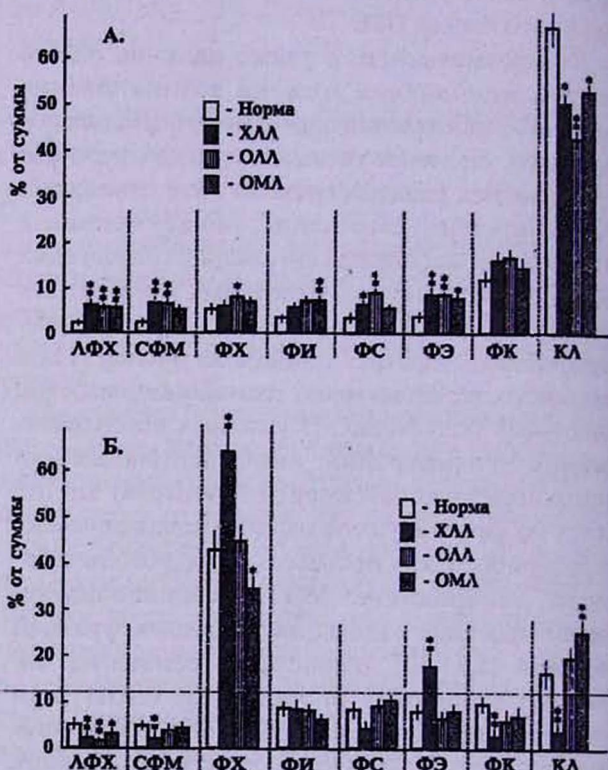


Рис.1. Включение [^{14}C]арахидоновой кислоты в фосфолипиды мембран лимфоцитов практически здоровых доноров, больных хроническим лимфоцитарным, острыми (лимфобластным и миелобластным) лейкозами в течение 5 сек (А) и 60 мин (Б): ЛФХ-лизофосфатидилхолины, СФМ-сфингомиелины, ФХ-фосфатидилхолины, ФИ-фосфатидилинозиты, ФС-фосфатидилсерины, ФЭ-фосфатидилэтаноламины, ФК-фосфатидные кислоты, КЛ-кардиолипиды.

Здесь и на рис.2. данные представлены в процентах от суммы радиоактивности, включенной в липиды мембран, на всех рисунках * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$

Исследование особенностей быстрого (5 сек) включения АК в ФЛ нормальных лимфоцитов показало (рис. 1, А) преимущественное накопление радиоактивности (более 60% от суммы включенной) во фракции кардиолипидов (КЛ). Во фракции фосфатидных кислот (ФК) относительное содержание радиоактивности составило около 13%, а в остальных фракциях колебалось в пределах 2-5%. Обнаруженный нами факт специфичности КЛ как предпочитаемого акцептора для быстрых процессов эстерификации АК дополняет литературные данные об активном вовлечении данного ФЛ в мембранные процессы действия цитотоксинов [18], инфицирования человеческих Т-клеток вирусом лейкемии типа I [29], развития апоптоза в эритролейкемических K562 клетках [24] и пр.

При трех формах лейкемии в лимфоцитах наблюдалось уменьшение относительного содержания КЛ и некоторое повышение всех остальных АК-содержащих ФЛ фракций. Примечательно, что по сравнению с нормой выявленные при патологии достоверные сдвиги на быстрой, мембраносвязанной фазе ацилирования ФЛ идентичны для хронического и двух острых форм заболевания. Можно предположить, что на быстрой, мембраносвязанной фазе протекания липид-модифицирующих процессов в лимфоцитах выявляются нарушения, общие для различных форм лейкемии.

Изучение процессов включения и перераспределения [14 C]АК в мембранные ФЛ в течение 60 мин в норме показало (рис. 1, Б) преимущественное накопление метки (около 45% от суммы включенной) в количественно преобладающей во внешнем монослое мембран лимфоцитов фракции фосфатидилхолинов (ФХ). Подобная закономерность ранее наблюдалась [2,3] и в других клеточных популяциях при эстерификации ФЛ различными ЖК. Она выявлялась (рис. 1, Б) также при исследованных нами формах лейкемии, указывая на функционирование в ПМ клеток специфических механизмов, обеспечивающих избирательное накопление ЖК во фракции ФХ в результате относительно пролонгированного течения процессов ацилирования ФЛ. В норме наблюдалось также многократное понижение (до 18%) уровня АК в КЛ, а в остальных ФЛ фракциях он колебался в пределах 5-10%.

Вследствие длительного (60 мин) ацилирования ФЛ при ХЛЛ по сравнению с нормой было обнаружено (рис. 1, Б) достоверное повышение (на 20%) в лимфоцитах уровня включения АК во фракцию ФХ, тогда как при ОЛЛ он оставался в пределах нормы, а при ОМЛ — опускался ниже нормы. Аналогичная картина сдвигов была выявлена для фракции фосфатидилэтанолamines (ФЭ).

Закономерные различия между нормой и патологией, а также между различными формами лейкемии были обнаружены и для других АК-содержащих ФЛ фракций. Так, при ХЛЛ по сравнению с нормой было выявлено многократное понижение уровня включения АК во фракции СФМ, фосфатидилсерина (ФС), ФК и КЛ, тогда как при ОЛЛ и ОМЛ они остаются в пределах нормы (ФС, ФК) или даже превышают ее (КЛ).

На наш взгляд, в отличие от процессов быстрого (5 сек) ацилирования ФЛ, на более пролонгированных (60 мин) ее этапах выявляются дефекты липид-модифицирующих механизмов, относительно специфичные для различных форм лейкемии.

В следующей серии экспериментов были проведены сравнительные исследования по изучению закономерностей включения [14 C]АК во фракции моноацилглицеринов (МГ), 1,2-диацилглицеринов (1,2-ДАГ) и триацилглицеринов (ТГ) клеточных мембран нормальных и малигнизированных

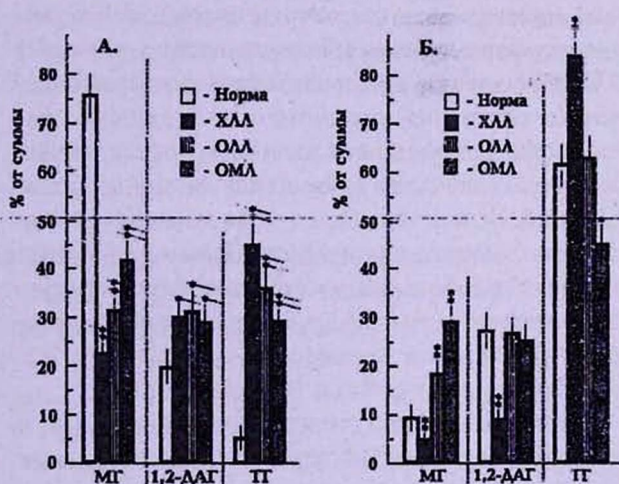


Рис. 2. Включение [14 C]арахионовой кислоты в нейтральные липиды мембран лимфоцитов практически здоровых доноров, больных хроническим лимфоцитарным, острыми (лимфобластным и миелобластным) лейкозами в течение 5 сек (А) и 60 мин (Б).

Здесь и на рис. 3 и 4 — 1,2-ДАГ — 1,2-диацилглицерины, МГ — моноацилглицерины, ТГ — триацилглицерины, АК — арахидоновая кислота

лимфоцитов в вышеуказанных экспериментальных условиях. В норме обнаруживалось (рис. 2, А) быстрое (5 сек) включение ЖК во фракции МГ, 1,2-ДАГ и ТГ в соотношении 75, 20 и 5% соответственно. При исследованных формах лейкемии по сравнению с нормой наблюдалось многократное понижение и повышение уровня включения АК во фракции МГ и ТГ соответственно и некоторое повышение накопления метки во фракции 1,2-ДАГ. Следовательно, на быстрой мембраносвязанной фазе включения АК в НЛ (как и в случае ФЛ) обнаруживались однотипные сдвиги, подтверждающие вышеприведенные данные о схожести нарушений в механизмах быстрого ацилирования липидов мембран лимфоцитов при различных формах лейкемии.

Проведение подобных исследований в условиях более длительного (60 мин) времени инкубации показало (рис. 2, Б) преимущественное накопление АК во фракции ТГ как в норме (около 60%), так и при ХЛЛ (более 80%), ОЛЛ (62%) и ОМЛ (43%). Характерно, что при ХЛЛ по сравнению с нормой многократно подавлялось включение ЖК как во фракцию МГ, так и 1, 2-ДАГ. При ОЛЛ и ОМЛ уровни МГ в разной степени, но многократно превышали норму, а для 1, 2-ДАГ они оставались в пределах нормы.

Суммируя вышеприведенные экспериментальные данные, можно заключить, что в условиях различных форм лейкемии по сравнению с нормой в ПМ лимфоцитов установлены патологически измененные состояния *метаболического статуса* покоя, характеризующиеся наличием определенных *дефектных звеньев* в механизмах липидных модификаций. Вследствие этого в условиях патологии как при быстрых, так и относительно медленных *ответах* лимфоцитов на рецептор-неопосредуемый внешний сигнал (АК) выявляются закономерные нарушения в процессах модификации ЖК составов отдельных ФЛ и НЛ фракций ПМ.

На основании полученных нами ранее [1-4] и вышеприведенных экспериментальных данных можно было предположить, что по сравнению с нормой, на фоне патологически измененных *метаболических статусов* покоя ПМ лимфоцитов в их липидном бислое, весьма специфически измененными могут быть и процессы образования ЛВП под воздействием различных специфических и неспецифических внешних сигналов.

Исходя из вышеотмеченного, в отдельной серии экспериментов в норме, при ОЛЛ и ОМЛ на быстром (5 сек) и относительно пролонгированном (60 сек) этапах стимуляции лимфоцитов анти-CD3 и анти-CD28 моноклональными антителами были исследованы закономерности образования ряда липидных метаболитов, в основном обладающих свойствами ЛВП.

При ОЛЛ и ОМЛ на 5-й сек CD-стимуляции лимфоцитов были обнаружены (рис. 3) идентичные и диаметрально противоположные к норме сдвиги

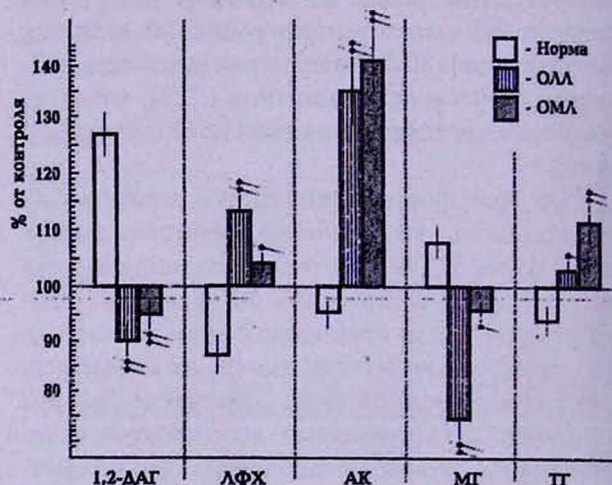


Рис.3. Сдвиги в уровне некоторых липидных вторичных посредников на 5-й сек анти-CD3/CD28 стимуляции лимфоцитов, предварительно меченных [¹⁴C] арахидоновой кислотой в норме, при острой лимфобластной и миелобластной лейкемиях

в содержании всех АК-содержащих липидных метаболитов. Падение (по сравнению с нормой) уровня фракций 1,2-ДАГ и МГ ниже контрольного свидетельствует о полном подавлении при лейкемии начальных этапов инициации ФИ сигнальной системы, что ранее было обнаружено и при ХЛЛ. Быстрое же (в течение 5 сек) и достоверное повышение при ОЛЛ и ОМЛ содержания ЛФХ в лимфоцитах, а также аномально высокие уровни свободной АК свидетельствуют как в пользу нарушений в цикле деацилирования-реацилирования ФЛ, так и о возможном подавлении при лейкемии путей синтеза определенных эйкозаноидов – биологически активных метаболитов АК. Выявление факта (рис. 3) активации процессов накопления данной ЖК во фракции ТГ, выступающей в роли *временного депо* для АК [8], свидетельствует в пользу последнего предположения.

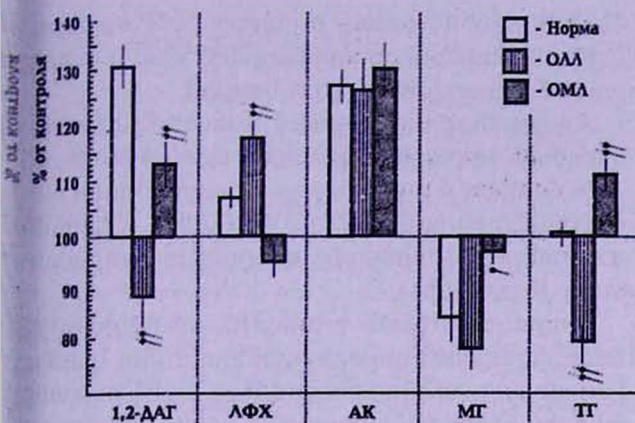


Рис. 4. Сдвиги в уровне некоторых липидных вторичных посредников на 60-й сек анти-CD3/CD28 костимуляции лимфоцитов, предварительно меченных [14 C]арахидоновой кислотой в норме, при острой лимфобластной и миелобластной лейкемиях

На 60-й сек костимуляции лимфоцитов анти-CD3/CD28 антителами при ОЛЛ и ОМЛ в содержании отдельных липидных метаболитов обнаруживаются (рис. 4) весьма разнообразные сдвиги как по сравнению с нормой, так и друг с другом. Так, изменения уровней фракций 1,2-ДАГ, ЛФХ и ТГ значительно отличаются от нормы и диаметрально противоположны при ОЛЛ и ОМЛ. Фракции же свободной АК и МГ претерпевают сдвиги, в основном схожие с нормой. Следовательно, в данной серии экспериментов, как и в процессах относительно длительного (60 мин) ацилирования ФЛ (рис. 1,Б) и НЛ (рис. 2,Б), по сравнению с нормой

выявляются нарушения, относительно специфичные для различных форм лейкемии.

Обобщая представленные выше экспериментальные данные, можно заключить о вовлечении липидного компонента ПМ лимфоцитов в патогенез ХЛЛ, ОЛЛ и ОМЛ. При различных формах лейкемии обнаружены закономерные нарушения в быстрых и относительно пролонгированных ответах лимфоцитов как на рецептор-неопосредуемый (АК), так и на рецептор-опосредуемый (анти-CD3/CD28 антитела) внешние сигналы.

Примечательно, что сдвиги, выявленные на быстром (5 сек) этапе модификации в лимфоцитах крови ЖК состава липидов и инициации процессов сигнальной трансдукции, идентичны для различных форм лейкемии и подтверждают ранее сделанное нами предположение о ПМ-ассоциированном характере дефектов в липид-модифицирующих системах при данной патологии. На более пролонгированных (60 мин, 60 сек) этапах исследуемых процессов обнаруживаются нарушения, относительно специфичные для каждого типа лейкемии. Выявленные нами дефектные механизмы липидных модификаций при лейкемии могут выступать в роли мембранных мишеней для действия химиотерапевтических средств, применяемых в клинике различных форм данного заболевания.

Часть данных получена при выполнении проекта, финансируемого грантом #AB1-2308-YE-02 Американского Фонда Гражданских Исследований и Развития (US CRDF)

Поступила 14.03.07

Նորմայում եւ տարբեր լեյկոզների ժամանակ լիպիդների աղիւսցումը արաքիդոնաթթվով և լիպիդային երկրորդային միջնորդների առաջացումը հակա - CD3 / CD28 համախթանված լիմֆոցիտներում

Մ.Հ. Մելքոնյան, Գ.Վ. Հակոբյան, Ա.Յու. Թադևոսյան, Թ.Բ. Բատիկյան, Ե.Ս. Ամիրխանյան, Ա.Ալտման, Յու.Վ. Թադևոսյան

Խրոնիկական լիմֆոլաստոսիս, սուր լիմֆոլաստոսիս և սուր միելոլաստոսիս լեյկոզներով հիվանդների արյան լիմֆոցիտներում ուսումնասիրվել են ֆոսֆոլիպիդային և չեզոք լիպիդային տարբեր բաղադրամասերում [14 C]արաքիդոնաթթվի (ԱԹ) արագ (5 վրկ) ներմուծ-

ման և հարաբերականորեն երկարատև (60 րոպե) միջբաղադրամասային վերաբաշխման գործընթացների շեղումները նորմայից: Ուսումնասիրվել են նաև մախսալես [14 C]ԱԹ-ով նիշավորված լիմֆոցիտների հակա-CD3 և հակա-CD28 մոնոկլոնային հակամարմիններով համա-

խթանման տարբեր փուլերում (5 և 60 վրկ) ԱԹ պարունակող որոշ լիպիդային երկրորդային միջնորդ (ԼԵՄ) մոլեկուլների առաջացման օրինաչափությունները:

Ստացված տվյալները վկայում են ուսումնասիրված լեյկոզների ժամանակ, ինչպես լիմֆոցիտների թաղանթների լիպիդային բաղադրիչի տարբեր բաղադրամասերում ԱԹ ներմուծման, այնպես էլ տարբեր ԼԵՄ մոլեկուլների առաջացման կոտպերատիվ մեխանիզմներում օրինաչափ խաթարումների առկայության մասին: Հատկանշական է, որ բացահայտված տեղաշարժերը նույնատիպ են լեյկոզների բոլոր տեսակների համար լիպիդների ԱԹ-ով մոդիֆիկացման և արտաքին հակազենային ազդակների ներգործությամբ տարբեր ԼԵՄ մոլեկուլների ձևավորման գործընթացների միայն ալազ, թաղանթ կապված (5 վրկ) փուլում:

Լիպիդների ազդեցության և ազդանշանի հաղորդման հարաբերակաճորեն ուշ (60 րոպե, 60 վրկ) փուլերում լեյկոզներից յուրաքանչյուրի համար բացահայտվում են և՛ նորմալից, և՛ հիվանդության մյուս տիպերից տարբերվող յուրահատուկ շեղումներ:

Եզրակացություն է արվում, որ լիպիդային մոդիֆիկացման գործընթացներում մեր կողմից հայտնաբերված խաթարումները ունեն թաղանթ կապված բնույթ և կարող են հանդես գալ որպես քիրախներ կլինիկայում կիրառվող քիմիոթերապիայի համար:

Եզրակացություն է արվում, որ լիպիդային մոդիֆիկացման գործընթացներում մեր կողմից հայտնաբերված խաթարումները ունեն թաղանթ կապված բնույթ և կարող են հանդես գալ որպես քիրախներ կլինիկայում կիրառվող քիմիոթերապիայի համար:

Acylation of lipids by arachidonic acid and generation of lipid second messengers in anti-CD3/CD28 costimulated lymphocytes at norm and diverse forms of leukemia

M.H. Melkonyan, G.V. Hakobyan, A.Yu. Tadevosyan, T.B. Batikyan, E.S. Amirkhanyan, A. Altman, Yu.V. Tadevosyan

The processes of quick (5 sec) and long-term (60 min) [14 C]arachidonic acid (AA) incorporation into the plasma membrane phospholipid and neutral lipid fractions in resting lymphocytes of patients with chronic lymphocytic (CLL), acute lymphoblastic (ALL) and acute myeloblastic (AML) leukemias in comparison with the healthy people have been investigated. The regularities of diverse lipid second messengers (LSM) formation in the [14 C]AA-prelabelled lymphocytes at the different time points (5, and 60 sec) of cell stimulation by anti-CD3 and anti-CD28 monoclonic antibodies crosstalking also have been investigated.

The data obtained evidence that there are regular defects in the mechanisms of lymphocyte lipids fatty acid content modification by AA, as well as in the diverse arachidonyl-LSM generation processes at dif-

ferent forms of leukemia. It is more important that disturbances revealed are identical for three forms of leukemia only at the rapid, membrane-associated stage (5 sec) of lipid acylation and diverse LSM molecules generation in response to external antigenic signal action. Violations, distinctive for each type of leukemia, differing of both norm and other types of disease were observed at the relatively sustained stages of lipid acylation (60 min) and signal transduction (60 sec) processes. It is concluded that alterations in some quick and reversible mechanisms of lipid modification and antigenic signal transduction processes, that are identical for all the studied types of leukemia, have a membrane-bound character and can serve as targets for chemotherapy.

Литература

1. Тадевосян Ю.В., Асатрян Л.Ю., Карагезян К.Г. Биол. журн. Армения, 1993, т.46, 2, с. 3-8.
2. Тадевосян Ю.В., Асатрян Л.Ю., Батикян Т.Б., Карагезян К.Г., Тадевосян А.Ю. Биохимия, 1996, т. 61, вып. 8, с. 1414-1421.
3. Тадевосян Ю.В., Асатрян Л.Ю., Карагезян К.Г. Нейрохимия, 1992, т. 11, 2, с. 194-201.
4. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С., Тадевосян Ю.В. Биохимия, 1997, т. 62, вып. 10, с. 1295-1299.
5. Agarwal M.L., Larkin H.E., Zaidi S.I.A., Mukhtar H., and

- Oleinick N.L. *Cancer Res*, 1993, V. 53, 24, p. 5897-5902.
6. Aussel C., Cattal N., Pelassy C., and Rossi B.J. *Lipid Mediat.*, 1993, 7, 2, p. 99-113.
7. Augustina J.A., Secrist J.P., Daniels J.K., Leibson P.J., Abraham R.T. *J. Immunol.*, 1991, 146, 9, p. 2889-2897.
8. Balsinde J., Dennis E.A. *Eur. J. Biochem.*, 1996, 235, 3, p. 480-485.
9. Bligh E.G., Dyer W.J. *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1959, 37, p. 911-917.
10. Bray G.A. *Anal. Biochem.*, 1960, V. 1, p. 279-285.
11. Cifone M.G., Cironi L., Santoni A., and Testi R. *Eur. J. Immunol.*, 1995, 25, 4, p. 1080-1086.
12. Connor J., Bucana C., Fidler I.J., Schorl A.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 86, p. 3184.
13. De Bittencourt Junior P.I., Yano M.M., Hirata M.H., Williams J.F., and Curi R. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 1994, 33, 3, p. 463-475.
14. Ilangumaran S., Arni S., Chicheportiche Y., Briol A., Hoessli D.C. *Anal. Biochem.*, 1996, 235, 1, p. 49-56.
15. Innes J., Runtz M.M., Kim Y.T., & Weksler M.E. *J. Clin. Invest.*, 1979, 64, p. 1608 - 1613.
16. Farge E. *Biophys. J.*, 1995, 69, 6, p. 2501-2506.
17. Gamberucci A., Fulceri R., Bygrave F.L., Benedetti A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 241, p. 312-316.
18. Gasanov S.E., Alsarraj M.A., Gasanov N.E., Rael E.D. *J. Membr. Biol.*, 1997, 155, 2, p. 133-142.
19. Hamasaki Y., Kobayashi I., Hayasaki R., Zaitu M., Muro E., Yamamoto S., Ichimaru T., Miyazaki S. *J. Ethnopharmacol.*, 1997, 56, 2, p. 123-31.
20. Hoek W.G., Ramesha C.S., Chang D.J., Fan N., and Heller R.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, 10, p. 4475-4479.
21. Jayadev S., Linardic C.M., Hannun Y.A. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 8, p. 5757-5763.
22. Kumada T., Nakashima S., Nakamura Y., Miyata H., Nozawa Y. *Immunobiology*, 1996, 195, 3, p. 347-359.
23. Lee Y.H., Lee H.J., Lee S.J., Min D.S., Baek S.H., Kim Y.S., Ryu S.H., Suh P.G. *FEBS Lett.*, 1995, 358, 2, p. 105-108.
24. Maccarrone M., Nieuwenhuizen W.E., Dullens H.F., Catani M. V., Melino G., Veldink G.A., Vliegthart J.F., Finazzo Agro A. *Eur. J. Biochem.*, 1996, 241, 1, p. 297-302.
25. Smith M.R., Court D.W., Kim H.K., Park J.B., Rhee S.G., Rhim J.S., Kung H.F. *Carcinogenesis*, 1998, 19, 1, p. 177-185.
26. Surviladze Z., Draberova L., Kubinova L., Draber P. *Eur. J. Immunol.*, 1998, 28, 6, p. 1847-58.
27. Visnjic D., Batinic D., Banfic H. *Blood*, 1997, 89, 1, p. 81-91.
28. Wikiel H., Zhao L., Gessner T., and Bloch A. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, 1211, 2, p. 161-170.
29. Yang D., Iwai H., Yamamoto A., Fu D., Hoshino H. *Biochim. Biophys. Acta*, 1997, 1349, 1, p. 25-32.

Значимость некоторых биохимических показателей в диагностике легочных осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях

С.С. Дагбашян

Гематологический центр им. Р.О. Еоляна МЗ РА

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, легочные осложнения, фосфолипиды, адениловые нуклеотиды, транспортные АТФазы

Несмотря на достижения в области исследований патогенеза лимфопролиферативных заболеваний и их осложнений, а также разработок эффективных лечебных программ с применением различных химиотерапевтических препаратов, патогенетическая роль нарушенных метаболических процессов остается невыясненной и сложившиеся на сегодняшний день представления не всегда определяют результат проводимого лечения [1].

Учитывая вышеизложенное, в поисках новых более информативных критериев прогноза осложнений лимфопролиферативных заболеваний мы задались целью исследовать состояние белковых и липидных компонентов биомембран, активность мембраносвязанных ферментных систем – маркеров плазматических мембран и уровень компонентов адениловой системы, характеризующих функциональную активность мембран эритроцитов и лимфоцитов крови.

С этой целью нами проводилось изучение изменений основных коэффициентов фосфолипид/фосфолипидных (ФЛ/ФЛ) соотношений, в частности лизофосфатидилхолина/фосфатидилхолина (ЛФХ/ФХ), ФХ/фосфатидные кислоты (ФХ/ФК) и фосфатидилэтаноламины/ФХ (ФЭ/ФХ), характеризующих соответственно состояние процессов распада и биосинтеза глицерофосфолипидов, а также микровязкость мембранных структур.

Материал и методы

С целью изучения поражения легких нами предпринято клинико-функциональное исследование лиц с онкогематологией лимфоидного профиля (средний возраст – $41,8 \pm 1,6$ лет), госпитализированных в

Гематологическом центре МЗ РА в 2000–2005 гг. Во всех случаях первичный диагноз или его рецидив были верифицированы гистоморфологически. При постановке диагноза руководствовались Международной классификацией болезней (МКБ-10).

Материалом исследования служили эритроциты и лимфоциты крови больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

Контролем служили образцы крови доноров тех же возрастных групп.

Лимфоциты крови выделяли методом дифференциального центрифугирования на лимфофлоте в среде фиколла-верографина. Фракционирование индивидуальных ФЛ осуществляли методом тонкослойной хроматографии [4] в модификации Казаряна П.А. (1982 г.) на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (ЧССР). Липидный фосфор определяли по Светашеву В.И. [3]. Содержание липидов выражали в процентах от суммы.

Фракционирование адениловых нуклеотидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии [4] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС/40 мк (ЧССР). Идентификацию нуклеотидов производили с помощью свидетелей (стандартов), а затем в каждой фракции определяли количество неорганического фосфора [3]. Количество нуклеотидов рассчитывали по формуле с использованием коэффициентов молярных экстинкций.

Определение активности АТФаз проводили по модифицированному методу Фиске и Субарроу [2], основанному на регистрации прироста неорганического фосфора в среде в ходе АТФазной реакции.

Определение активности 5'нуклеотидазы проводили по общеизвестному спектрофотометрическому методу [5].

Статистическая обработка полученных данных включала традиционные методы и представляла группировку материала, вычисления средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (σ) и средней ошибки (m). Достоверность различий количественных показателей определялась с помощью критериев достоверности Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным (табл. 1, 2), лимфопролиферативные заболевания характеризуются значительными изменениями почти всех

коэффициентов соотношений мембранных липидов в эритроцитах и лимфоцитах крови.

При всех изученных нозологиях как в эритроцитарных, так и лимфоцитарных мембранах резко повышаются величины соотношения ЛФХ/ФХ ($p < 0,001$), что свидетельствует о преобладании в условиях патологии процессов распада над процессами синтеза глицерофосфолипидов. Выраженные повышения соотношения регистрируются при ХЛЛ (в 3 раза), ОЛЛ (почти четырехкратно) и ЛГМ (почти четырехкратно) в эритроцитах и трехкратно при тех же нозологиях в лимфоцитах крови. Интересно, что в лимфоцитах крови больных неходжкинскими лимфомами коэффициент ЛФХ/ФХ повышается семикратно (7,3 против контрольных 1,0).

Таблица 1

Изменение коэффициентов ФЛ/ФЛ соотношений в мембранах эритроцитов крови при лимфопролиферативных заболеваниях

Соотношение	Контроль (n=22)	ХЛЛ (n=18)		Множественная миелома (n=14)		ОЛЛ (n=20)		ЛГМ (n=22)		Лимфомы (n=18)	
		без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.
ЛФХ/ФХ	1,2	3,7	5,1	2,2	2,8	4,1	5,5	4,1	6,8	3,2	4,0
ФХ/ФК	17,8	10,9	6,5	7,5	5,0	7,4	7,0	4,1	6,4	1,8	1,8
ФЭ/ФХ	8,1	6,6	5,4	5,0	4,2	4,8	5,0	3,9	4,1	5,6	4,9

Вовлечение легких в патологический процесс усугубляет процессы деструкции, сохраняя при этом указанные закономерности.

В этих условиях в мембранах эритроцитов и лимфоцитов резко ($p < 0,001$) снижается коэффициент соотношения ФХ/ФК, свидетельствующий о подавлении процессов синтеза мембранных глицеролипидов.

Снижение указанного показателя в мембранах эритроцитов наиболее выражено при лимфомах, ЛГМ, ОЛЛ, миеломной болезни (соответственно 1,8; 4,1; 7,4; 7,5 против контрольных 17,8). В лимфоцитах крови коэффициент соотношения ФХ/ФК резко снижается при лимфомах, ЛГМ, ОЛЛ (соответственно 2,1; 2,0; 6,4 против контрольных 12,3).

Многочисленное снижение коэффициента соотно-

шения ФХ/ФК в мембранах эритроцитов и лимфоцитов крови больных лимфопролиферативными заболеваниями обусловлено, с одной стороны, резким уменьшением содержания основных классов мембранных ФЛ (ФХ) и накоплением промежуточных продуктов фосфатидогенеза – ФК. При наличии легочных осложнений подавление процессов биосинтеза мембранных ФЛ более выражено у больных при ХЛЛ и миеломной болезнью. Примечательно, что при ЛГМ и лимфомах наблюдается тенденция к повышению данного коэффициента.

Исследование коэффициента соотношения ФЭ/ФХ, позволяющего судить о состоянии процессов их взаимопревращений и об изменениях микровязкости липидного бислоя в эритроцитарных

Изменение коэффициентов ФЛ/ФЛ соотношений в мембранах лимфоцитов крови при лимфопролиферативных заболеваниях

Соотношение	Контроль (n=22)	ХЛЛ (n=18)		Множественная миелома (n=14)		ОЛЛ (n=20)		ЛГМ (n=22)		Лимфомы (n=18)	
		без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.
ЛФХ/ФХ	1,0	3,6	7,5	1,6	2,0	3,8	5,5	3,4	4,8	7,3	8,4
ФХ/ФК	12,3	7,1	6,4	10,5	7,0	6,4	5,6	2,0	4,2	2,1	2,1
ФЭ/ФХ	7,8	6,5	5,1	6,1	5,0	5,6	5,0	4,1	5,0	4,5	4,0

и лимфоцитарных мембранах при лимфопролиферативных заболеваниях, выявило статистически достоверное снижение его во всех исследуемых нозологиях. Судя по результатам, данный показатель сравнительно мало информативен при дифференциальной диагностике лимфолиферативных заболеваний.

Таким образом, можно заключить, что лимфолиферативные заболевания характеризуются существенными изменениями коэффициентов липид-липидных соотношений в мембранах эритроцитов и лимфоцитов крови. Вовлечение легких в патологический процесс характеризуется более

выраженными изменениями всех изученных коэффициентов соотношений мембранных ФЛ.

При изучении компонентов адениловой системы (табл. 3, 4), выявлено значительное снижение уровня АТФ в эритроцитах и лимфоцитах крови, на фоне повышения АМФ и АДФ ($p < 0,05$).

Направленность изменений адениловых нуклеотидов при всех изученных патологиях и их осложнениях аналогична предыдущим показателям. У больных с легочными осложнениями эти изменения являются более существенными (см. табл. 3 и 4).

Таблица 3

Изменение компонентов адениловой системы в эритроцитах крови при лимфолиферативных заболеваниях

Показатель	Контроль (n=22)	ХЛЛ (n=18)		Множественная миелома (n=14)		ОЛЛ (n=20)		ЛГМ (n=22)		Лимфомы (n=18)	
		без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.
АТФ	58,4	47,4	40,3	45,6	38,0	34,4	20,1	46,8	35,1	37,1	32,1
АДФ	23,4	26,7	28,3	28,7	30,0	40,9	49,9	23,3	26,8	40,7	28,3
АМФ	18,5	26,0	32,4	26,6	32,0	24,7	30,0	29,9	38,1	22,2	39,6

Нет сомнений, что в основе выявленных отклонений лежит развивающаяся при этом гипоксия, при которой происходит усиление анаэробного окисления углеводов на фоне выраженного подавления процессов окислительного фосфорилирования. Вместе с тем значительное (статистически достоверное) снижение важнейшего энергетического

субстрата – АТФ может привести к развитию энергетического криза.

Накопление же АДФ и АМФ указывает на нарушение метаболизма этих важнейших соединений, возможно и биосинтеза цАМФ, вторичного мессенджера сигнальной системы.

Таблица 4

Изменение компонентов адениловой системы в лимфоцитах крови при лимфопролиферативных заболеваниях

Показатель	Контроль (n=22)	ХЛЛ (n=18)		Множественная миелома (n=14)		ОЛЛ (n=20)		ЛГМ (n=22)		Лимфомы (n=18)	
		без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.
АТФ	70,1	51,3	45,8	47,8	30,0	43,6	40,3	43,4	30,6	29,1	25,0
АДФ	24,5	21,8	25,4	20,1	25,0	27,3	22,4	29,1	38,7	26,0	35,0
АМФ	15,4	27,0	28,8	32,1	45,0	29,1	38,2	27,5	30,7	44,9	39,8

Как показывают результаты проведенных нами исследований (рис. 1, 2), в условиях патологии наблюдается также значительное ($p < 0,01$) изменение

активности маркерного фермента 5'-НТ как в эритроцитах, так и лимфоцитах крови.

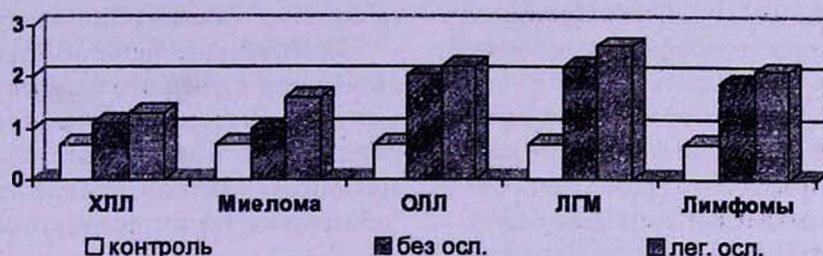


Рис. 1. Изменение активности 5'нуклеотидазы в эритроцитах крови при лимфопролиферативных заболеваниях

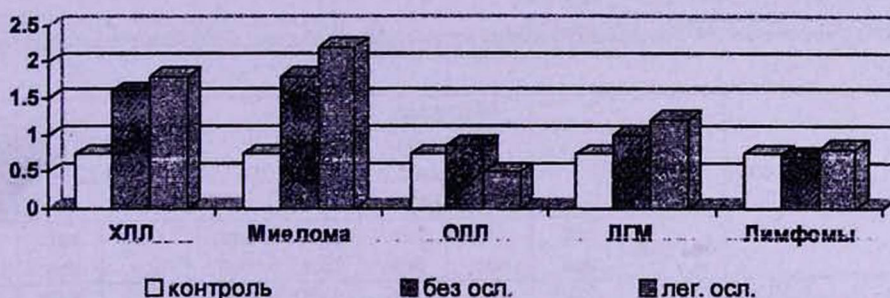


Рис. 2. Изменение активности 5'нуклеотидазы в лимфоцитах крови при лимфопролиферативных заболеваниях

Повышение активности 5'-НТ в эритроцитах крови наиболее выражено при ОЛЛ, ЛГМ и лимфомах (соответственно 2,03; 2,2; 1,8 против контрольных 0,68), тогда как в лимфоцитах наблюдается активация фермента при ХЛЛ и миеломной болезни (соответственно 1,6; 1,8 против контрольных 0,74).

В условиях развития выраженной кислородной недостаточности при вовлечении легких в патологический процесс обнаружены изменения

становятся более выраженными, по сравнению с таковыми у больных без сопутствующих осложнений.

Интересные данные получены при изучении ионтранспортных ферментных систем мембран эритроцитов и лимфоцитов крови (табл. 5, 6). В условиях патологии в эритроцитах крови уровень Na/K-АТФазы повышается при миеломной болезни и ЛГМ, в остальных случаях наблюдается статистически достоверное его снижение.

Изменение активности АТФаза в эритроцитах крови при лимфопролиферативных заболеваниях

Показатель	Контроль (n=22)	ХЛЛ (n=18)		Множественная миелома (n=14)		ОЛЛ (n=20)		ЛГМ (n=22)		Лимфомы (n=18)	
		без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.
Na/K-АТФаза	0,98	0,56	1,10	1,40	2,20	0,45	0,41	1,44	1,80	0,85	0,70
Mg-АТФаза	3,35	4,83	5,90	3,80	4,50	2,00	2,70	4,4	4,80	4,66	4,80
Общая АТФаза	4,38	5,39	7,00	5,20	6,70	2,45	3,11	5,84	6,60	5,52	5,60

В лимфоцитах крови исследуемых больных Na/K-АТФаза активируется при миеломной болезни (2,4 против контрольных 1,35). При других нозологиях она заметно ингибирована, особенно при ХЛЛ.

Указанные изменения сопровождаются повышением Mg и общей АТФазной активности как в эритроцитах, так и лимфоцитах крови. При сочетанной патологии с развитием легочных осложнений, за исключением ОЛЛ, заметно активизи-

руются ионтранспортные процессы, в частности повышается уровень Na/K-АТФазы на фоне повышения общей АТФазной активности.

Обнаруженные нами особенности изменений активности изученных мембраносвязанных ферментных систем свидетельствуют о том, что определение этих показателей является информативным как при оценке тяжести течения заболевания, так и степени его осложнений.

Таблица 6

Изменение активности АТФаза в лимфоцитах крови при лимфопролиферативных заболеваниях

Показатель	Контроль (n=22)	ХЛЛ (n=18)		Множественная миелома (n=14)		ОЛЛ (n=20)		ЛГМ (n=22)		Лимфомы (n=18)	
		без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.	без осл.	лег. осл.
Na/K-АТФаза	1,35	0,70	0,39	2,4	2,6	1,20	0,50	1,75	1,98	1,00	0,91
Mg-АТФаза	3,50	3,82	4,26	4,6	4,8	1,88	2,90	1,86	2,40	2,60	3,80
Общая АТФаза	4,90	4,52	4,65	7,0	7,4	3,08	3,40	3,61	4,38	3,60	5,10

Таким образом, лимфопролиферативные заболевания сопровождаются существенными нарушениями как липидных, так и белковых компонентов биомембран, что, несомненно, свидетельст-

вует об информативности указанных показателей при оценке метаболических и, возможно, патогенетических нарушений при изученных заболеваниях и легочных осложнениях.

Поступила 13.03.07

Որոշ կենսաքիմիական ցուցանիշները լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների բորային բարդությունների ախտորոշման ժամանակ

Ս.Ս. Դաղբաշյան

Հետազոտվել են բաղանջային ֆոսֆոլիպիդների մյութափոխանակությունը, ադենիլային համակարգի կոմպոնենտները և բաղանջ կախյալ ֆերմենտների ակտիվությունը լիմֆոպրոլի-

ֆերատիվ հիվանդությունների ժամանակ: Բացահայտված է, որ բորային բարդությունների առկայությունը բերում է ուսումնասիրված ցուցանիշների ավելի խոր խանգարումների:

Significance of some biochemical indices for diagnosis of pulmonary complications at lymphoproliferative diseases

S. S. Daghbashyan

Membrane phospholipids metabolism, adenylic system components and membrane binding enzymes were studied in patients with lymphoproliferative diseases.

It was established that in case of lymphoproliferative diseases with pulmonary complications there are observed deeper disorders of the studied parameters.

Литература

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. Руководство для врачей. М., 2001.
2. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Лабораторное дело, 1980, 12, с. 735-739.
3. Светашев В.И. Микротехника анализа липидов и ее использование. Автореф. дис... канд. хим. наук, Владивосток, 1973.
4. Хроматография в тонких слоях /Под ред. Штала Э., М., 1965.
5. Nikl M., Nitsch K., Mihokova E. Efficient radioluminescence of the Ce³⁺-doped Na-Gd phosphate glasses, Applied Physics Letters, 2000, Vol. 77, 14, p. 2159-2161.

Վաղ տարիքի երեխաների սնուցման կարգավիճակը Հայաստանի սոցիալ-տնտեսական զարգացման շրջանում

Կ. Ս. Սարիբեկյան

ՀՀ Առողջապահության նախարարություն
ՀՀ ԱԾ Առողջապահության ազգային ինստիտուտ
375010 Երևան, Կառավարության 3

Բանալի բառեր. վաղ տարիքի երեխաներ, սնուցում, անբրտպունություն, քերսնուցում, քերածություն, քերքաշություն, սակավարյունություն

Համընդհանուր ճանաչում գտած ճշմարտություն է այն փաստը, որ զուտ բժշկական գործոնները առողջության պահպանման գործում չեն կարող վճռորոշ լինել, հատկապես եթե հանրությունը գտնվում է անբարենպաստ սոցիալ-տնտեսական պայմաններում: Նման իրավիճակներում անխուսափելիորեն ընկնում է բնակչության կենսամակարդակը, ինչն արտահայտվում է բնակչության առավել խոցելի խմբերի՝ երեխաների և կանաց սնուցման վիճակի վատացմամբ: Վերջինս ավելի քան ցայտուն է դրսևորվում վաղ տարիքի երեխաների առողջության ցուցանիշներում [1, 7-9]:

Ասվածի համատեքստում առավել կարևորվում են վաղ տարիքի երեխաների առողջապահական հիմնախնդիրները: Մանկան կյանքի առաջին 5 տարիները՝ հատկապես՝ վճռորոշ են նրա հետագա առողջության և կյանքի որակի համար և, ցավոք, այս տարիներին կորցրածը անհնար է փոխհատուցել ապագայում՝ անգամ լավագույն խնամքի կամ սնուցման պարագայում: Խիստ կարևոր է մանկան ռացիոնալ հիմնական սննդային բաղադրամասերի՝ սպիտակուցների, ճարպերի, ածխաջրատների ճիշտ հարաբերակցության պահպանումը [13]: Անհնար է ապահովել մանկան օրգանիզմի ներդաշնակ զարգացումը առանց բալանսավորված և ռացիոնալ սնուցման կազմակերպման [3, 4, 6]: Եվ չնայած այս հայտնի ճշմարտությանը, ամեն տարի աշխարհում մահանում է մինչև 5 տարեկան շուրջ 11 մլն. երեխա: Այդ դեպքերի ավելի քան 60 %-ի ուղղակի կամ անուղղակի պատճառը քերսնուցումն է: Աշխար-

հում ավելի քան 40 մլն. նախադպրոցական հասակի երեխաներ տառապում են սուր և ավելի քան 120 մլն.՝ խրոնիկական քերսնուցումով: Աշխարհի բնակչության 20 %-ը ենթակա է միկրոսնուցող նյութերի, մասնավորապես՝ վիտամին A-ի, յոդի, երկաթի դեֆիցիտի, որի հետևանքով զարգանում են մի շարք ծանր և անդարձելի ախտաբանական վիճակներ, որոնք հաճախ ուղեկցվում են հաշմանդամությամբ, երբեմն էլ ավարտվում մահվամբ [4, 9, 13]:

Հայաստանի Հանրապետությունում նկատվող սոցիալ-տնտեսական անկումը 90-ականների կեսերին բերեց սննդամթերքների բազմաթիվ տեսակների դժվարամատչելիության և սնուցման միօրինակության: Ըստ էության հիմնականում ածխաջրատներից կազմված ռացիոնը բավարարում էր օրգանիզմի էներգետիկ, բայց ոչ կառուցողական պահանջները, իսկ վերջիններս առաջնային են պտղի և մանկան ինտենսիվ աճող եւ զարգացող հյուսվածքների համար [1-3, 11]: Չբալանսավորված սնուցումը և ոչ լիարժեք, անհամամասն սննդատեսակների օգտագործումը վաղ հասակի երեխաների մոտ նպաստում են սնուցման խրոնիկական խանգարումների, սակավարյունության, վիտամինային դիսբալանսի, սննդային ալերգոզների, ստամոքսաղիքային տրակտի հիվանդությունների դեպքերի աճին: Գաղտնի և բացահայտ քերսնվածությունը, սակավարյունությունը ուղեկցվում է մանկան օրգանիզմի դիմադրողականության անկմամբ և ինֆեկցիոն հիվանդությունների նկատմամբ ընկալունակության բարձրացմամբ [2, 7, 13]: Թերսնուցման դերը,

որպես մանկական մահացության ռիսկի գործոն, բազմիցս ապացուցված է: Նորմալ սնված երեխաների համեմատությամբ, մահվան ռիսկը 2 անգամ ավելի բարձր է միջին թերսնվածությամբ և 5-8 անգամ ավելի բարձր՝ ծանր թերսնվածությամբ երեխաների մոտ [14,15]:

Վերոհիշյալի համատեքստում շատ կարևոր էր բացահայտել խնդրո առարկա հարցի շուրջ իրավիճակը Հայաստանում՝ երկրի սոցիալ-տնտեսական անցումային շրջանի ազդեցության գնահատման տեսանկյունից: Հարկ է նշել, որ վաղ տարիքի երեխաների սնուցման և սակավարյունությունների վերաբերյալ ամկա պաշտոնական տվյալները շատ աղքատիկ են, առավելապես կենտրոնացած են 0-1 տ երեխաների վրա և ոչ միշտ են արտացոլում իրավիճակի իրական պատկերը [1,4]:

Մեր և մանկան առողջապահական ցուցանիշների, մասնավորապես երեխաների սնուցման կարգավիճակի այլընտրանքային գնահատման մի քանի փորձ է կատարվել 1990-2005թթ. ժամանակահատվածում: Բոլոր այս հետազոտություններում երեխաների սնուցման գնահատման համար կիրառվել է մեկ ընդհանուր մեթոդաբանություն՝ անթրոպոմետրիա (քաշի և հասակի չափումներ) և/կամ հեմոգլոբինի որոշում: Հասակի և քաշի վերաբերյալ տվյալներն օգտագործվել են սնուցման կարգավիճակի երեք գումարային ցուցանիշների հաշվարկման համար՝ հասակն ըստ տարիքի, քաշն ըստ հասակի և քաշն ըստ տարիքի: Ընդհանուր առմամբ այս երեք ցուցանիշների հիման վրա որոշվում է երեխաների թերսնվածությունը, նրանց հանվածությունը հիվանդությունների նկատմամբ և գոյատևման հնարավորությունը:

Սնուցման գնահատումը ըստ նշված երեք ցուցանիշների վերլուծվել են ստանդարտ պոպուլյացիայի ցուցանիշների համեմատությամբ (որպես ստանդարտ վերցված է ԱՄՆ Հիվանդությունների հսկողության կենտրոնի (CDC) կողմից առաջարկվող միջազգային բազային բնակչության համար հաշվարկված միջին վիճակագրական ցուցանիշները (Z-Score), ընդունված Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության կողմից): Համաձայն օգտագործված ծրագրի, նշված երեք ցուցանիշները համարվում են միջին ստանդարտից ցածր, եթե հիմնական ցուցիչը (Z-Score) փոքր է միջինից 2

և ավելի ստանդարտ շեղումով և շատ ցածր, եթե այն փոքր է 3 և ավելի ստանդարտ շեղումով:

Հասակ-տարիքային ցածր գործակիցը (Z-Score < -2) վկայում է երեխայի աճի դանդաղման մասին, որն ինքնին հավաստում է տևական/խրոնիկական թերսնուցման և սպիտակուցի դեֆիցիտի փաստը: Ողջ պոպուլյացիայի մակարդակով այն համարվում է խնդիր, եթե այդ ցուցանիշը գերազանցում է հետազոտված երեխաների 10 %-ը:

Քաշ-հասակային ցածր գործակիցը կապված է ոչ վաղ անցյալում տարած հիվանդության հետ, իսկ զարգացող երկրներում այն կարող է վկայել սուր թերսնուցման մասին՝ կապված ինչպես հիվանդության, այնպես էլ սննդի անբավարարության հետ: Նշված ցուցանիշը, եթե գերազանցում է երեխաների 5%-ը, ապա դա հավաստում է տվյալ պոպուլյացիայում առողջական և սնուցման հետ կապված լուրջ վտանգը:

Քաշ-տարիքային գործակիցը կարող է ցածր լինել ախտաբանական տարբեր վիճակներով (էնդոկրին կամ ժառանգական), փոքր մարմնակազմությամբ երեխաների մոտ: Այս ցուցանիշը տալիս է գրեթե մույն սոցիալական ինֆորմացիան, ինչ որ հասակ-տարիքային գործակիցը և ավելի քիչ կիրառելի է սնուցման վիճակը նկարագրելու համար [1,3,4,7,11]:

Երևանում 1993 – 1995թթ.-ի ընթացքում ՀՀ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի և ԱՄՆ-ի Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնի (CDC) կողմից կատարվել են հետազոտություններ 3-ից 59 ամսական երեխաների սնուցման վիճակի պարզաբանման ուղղությամբ: Քաշի, հասակի և տարիքի վերաբերյալ տվյալները հավաքագրվել են 3 տարիների ընթացքում, տարբեր երեխաներից՝ վերջիններիս պոլիկլինիկա կատարած ամենօրյա այցելությունների ժամանակ:

Ըստ երեք տարիների հետազոտությունների արդյունքների, հետազոտված խմբերում քաշի անկում և ակնհայտ սուր թերսնուցման երևույթներ գործնականում չեն գրանցվել: Սակայն նկատվել է աճի տեմպերի արտահայտված դանդաղում միջին վիճակագրական ստանդարտ պոպուլյացիայի համեմատությամբ, ինչը հավանաբար պայմանավորված է չբալանսավորված սնուցմամբ, սպիտակուցների և վիտամինների պակասով [11]: Իհարկե այդ արդյունքները

վերջնական չէին, իսկ հետևությունները՝ ոչ միանշանակ: Միակողմանի՝ հիմնականում ածխաջրատներով հագեցած սնունդը կարող էր ժամանակավորապես նպաստել երեխաների քաշի ավելացմանը, սակայն սպիտակուցների պակասը, դեռևս չարտահայտվելով այս տարիքային խմբի մանուկների աճի տեմպերի վրա, կարող է բացասաբար անդրադառնալ նրանց առողջական վիճակի և օրգանիզմի հարմարողական հնարավորությունների վրա ավելի հեռավոր դրսևորման ձևերով:

1998թ.-ին ՀՀ առողջապահության միջառնությունների և ՄԱԿ-ի Մանկական Հիմնադրամի հետ համագործակցության շրջանակներում Հա-

յաստանի բոլոր մարզերում (300 տնտեսություններում) անցկացվեցին հետազոտություններ կանանց և երեխաների սնուցման վիճակի գնահատման նպատակով [16]: Ըստ այդ հետազոտությունների տվյալների երեխաների 4%-ի մոտ գրանցվել է սուր թերսնուցում (1995թ. - 1%), երեխաների շուրջ 12,5%-ի մոտ նկատվել է հասակ-տարիքային գործակցի շեղում թույլատրելի սահմանայինից (1995թ. - 8,3%), ինչը վկայում է խրոնիկական թերսնուցման և սպիտակուցի դեֆիցիտի մասին, ընդ որում քաղաքներում այդ ցուցանիշը եղել է 9,1%, իսկ գյուղերում՝ 15,5% (Աղյուսակ):

Աղյուսակ

Երեխաների սնուցման բնութագրիչների դինամիկան Հայաստանում*

Ցուցանիշ	Ստանդարտ-շեղումային արժեքից ցածր ցուցանիշով (Z-Score < 2) երեխաների տոկոսը		
	քաշ / հասակ, %	հասակ / տարիք, %	քաշ / տարիք, %
1995թ. / ք.երևան	1	8,3	2,9
1998	4	12,5	4

*Աղբյուր՝ Առողջապահության միջառնություն և UNICEF («Սնուցման ազգային հետազոտություն»)

Նյութը և մեթոդները

2000 և 2005թթ. ՀՀ ԱՆ, ՀՀ Ազգային վիճակագրական ծառայության և Ամերիկյան "Macrointernational inc" կազմակերպության (MEASURE DHS+ ծրագիր) հետ համագործակցության շրջանակներում իրականացվեցին երկու այլ ընտրանքային հետազոտություններ տնային տնտեսությունների մակարդակով, որոնց ընթացքում անցկացվեցին 0-5տ. երեխաների անբրտպմանտրիկ չափումներ, որոշվեց հեռգլոբինի մակարդակը՝ մույն երեխաների և վերաբառադրողական տարիքի կանանց մոտ, ինչը հնարավորություն տվեց այլընտրանքային գնահատման միջոցով երեխաների սնուցման իրավիճակային վերլուծությունը կատարել համակողմանի՝ տարածաշրջանային և սոցիալ-կենսաբանական գործոնների համատեքստում [5]:

2000թ.-ի հետազոտության շրջանակներում հասակի և քաշի չափումները կատարվել են ընտրանքում ընդգրկված տնային տնտեսություններում առկա 0-5 ամսական 1463 երեխաների մոտ (օգտագործվել են հատուկ շարժական Short Boards հասակաչափեր և Seca էլեկտրոնային կշիռներ): 2005թ.-ի ընտրանքը կազմել է՝ 1265 երեխա: Ստացված տվյալները վերլուծվել են ըստ հիմնական ժողովրդագրական բնութագրիչների:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

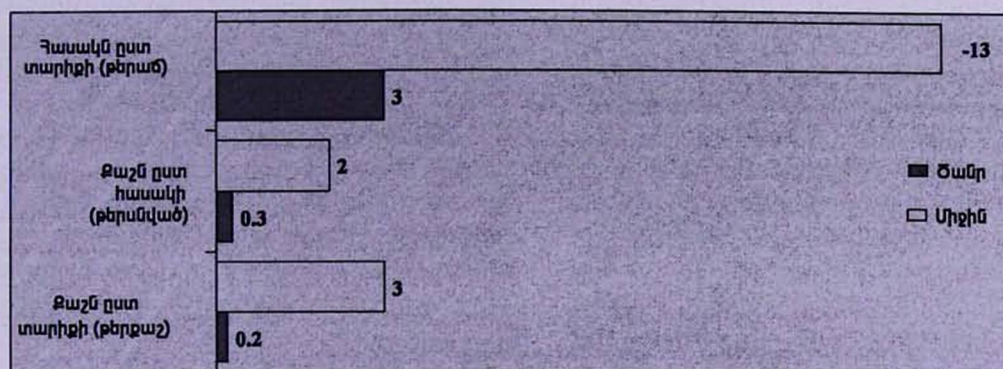
Արդյունքների գնահատումը կատարվել է ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկված չափորոշիչների համապատասխան: Այն է՝ եթե հասակ-տարիքային գործակիցը 2 ստանդարտ շեղումով ցածր է եղել միջին վիճակագրական ստանդարտից, ապա երեխան գնահատվել է թերան կամ կար-

ճահասակ: Այն երեխաները, որոնց քաշ-հասակային գործակիցը ստանդարտ բնակչության մեդիանից երկու ստանդարտ շեղումով ցածր է եղել, համարվել են թերսնված կամ միհար, իսկ այն դեպքում, երբ քաշ-տարիքային ցուցանիշն է ցուցաբերել - 2 ստանդարտ շեղում մեդիանից, երեխաները համարվել են թերքաշ: Այս վերջին ցուցանիշը չի առանձնացնում խրոնիկական (տևական) թերսնվածությունը (թերած) և սուր թերսնվածությունը (թերսնված): Այն կարող է պայմանավորված լինել և կարճաժամկետային, և թերսնվածությամբ, ինչպես նաև երկու պատճառներով միաժամանակ: Այն ավելի ին-

տեգրալ ցուցանիշ է և արտացոլում է պոպուլյացիայի ընդհանուր առողջական վիճակը:

Թերսնությունը վաղ տարիքի երեխաների մոտ, ռիսկի գործոնները

2000թ.-ի հետազոտությամբ ստացված տվյալները վկայել են, որ մինչև 5 տարեկան երեխաների 13 %-ը կարճահասակ է (Z-Score՝ - 2), իսկ 3 % շատ կարճահասակ (Z-Score՝ - 3): Ընդ որում, ընտանիքի կրտսեր և բարձր քվային կարգի ծնունդով, ինչպես նաև գյուղական բնակավայրի և ցածր կրթական մակարդակով մայրերի երեխաներն ավելի են հակված կարճահասակության:



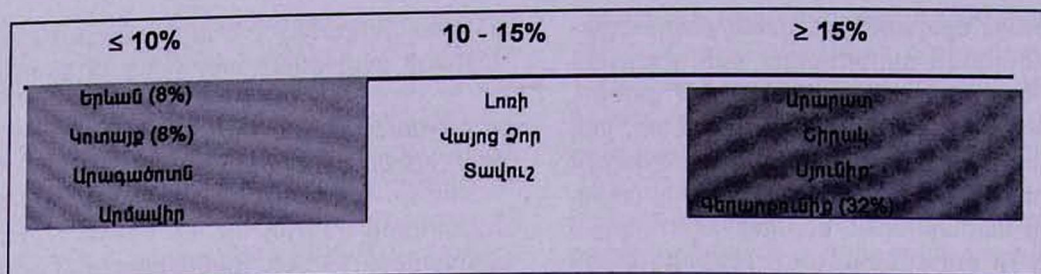
Նկ. 1. Երեխաների թերսնությունը կարգավիճակը՝ ըստ միջազգային չափորոշիչների

Օրինակ, եթե հիմնական ընդհանուր կրթությամբ մայրերի երեխաների 21%-ի մոտ է արձանագրվել թերաճություն, ապա բարձրագույն կրթությամբ մայրերի դեպքում երեխաների թիվը գրեթե երեք անգամ պակաս է (7.9%): Այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի է և չի կրում պատահական բնույթ ($P < 0.001$): Չորրորդ և ավելի ծննդաբերությունից ծնված թերած երեխաների թիվը (22.6%) երկու և ավելի անգամ մեծ է առաջին ծնունդից ծնված երեխաների նույն ցուցանիշից (9.6%, $P < 0.05$): Գյուղաբնակ երեխաները 1/3-ով ավելի կարճահասակ են քան քաղաքաբնակները (16%՝ 10.1%-ի դիմաց): Ընդ որում, վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ են արձանագրվել ըստ մարզերի՝ ամենաբարձր՝ Գեղարքունիքի (32%) և ամենացածր՝ Կոտայքի մարզում (8%, $P < 0.001$):

Թերաճության տարածվածության միջին

հանրապետական ցուցանիշը (13%) փաստում է, որ պոպուլյացիայի մակարդակով մենք ունենք լուրջ խնդիրներ (ավելի է սահմանային 10 %-ից), ինչն անխոս բացատրվում է երկրի սոցիալական վիճակի տևական վատթարացմամբ և երեխաների չբավարարված սնուցման և սննդի որակական հատկանիշների վատացմամբ, հիմնական բաղադրիչների, մասնավորապես սպիտակուցի դեֆիցիտով: Սպիտակուցի դեֆիցիտը, անմիջականորեն չանդրադառնալով երեխայի քաշի վրա, առավել հեռավոր դրսևորումներով արտահայտվում է մանկան աճի տեմպերի վրա, արտահայտվելով թերաճությամբ:

Ավաճի ապացույցն է մեր կողմից ստացված տվյալները՝ -2SD-շեղումով քաշ-հասակային և քաշ-տարիքային գործակիցները, որոնց միջին հանրապետական ցուցանիշները չեն գերազանցում 3 %-ը (նկ. 1):



Նկ. 2. Թերաճության տարածվածությունն ըստ մարզերի, 20002.

Վերջինս նաև նշանակում է, որ այս ցուցանիշի առումով, Հայաստանի երեխաները պոպուլյացիայի մակարդակով ավելի վատ վիճակում չեն միջազգային ստանդարտ պոպուլյացիայի համեմատությամբ (սահմանային ցուցանիշը՝ 5 %): Ինչպես և թերաճության դեպքում, թերաճության ցուցանիշներն առավել բարձր են բարձր կարգային թվով ծնունդի և առավել ցածր կրթական ցենզով մայրերի երեխաների մոտ: Այսպիսով, երեխաների սնուցման կարգավիճակը սերտորեն կապված է մոր կրթական մակարդակի և մանկան ծննդյան կարգի հետ: Պատկերը ավելի վատ է գյուղական, քան քաղաքային բնակության երեխաների մոտ:

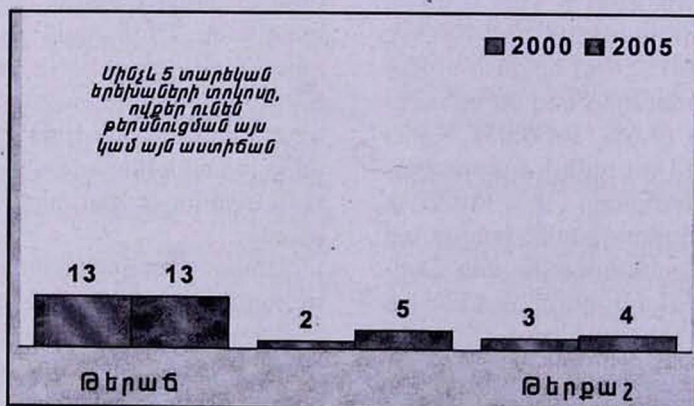
2005թ.-ի հետազոտությամբ ստացված պատկերը էականորեն չի տարբերվել 2000թ.-ին ունեցածից: ՀԺԱՀ-2005-ի արդյունքում ստացված տվյալների համաձայն մինչև 5 տարեկան երեխաների 13 %-ը կարճահասակ է, իսկ 3%-ը՝ շատ կարճահասակ, ինչը վկայում է այն մասին, որ 2000թ.-ից ի վեր չի նկատվել այս ցուցանիշների որևէ բարելավում:

Ցուցանիշի ուսումնասիրությունն ըստ տար-

բեր տարիքային խմբերի ցույց է տալիս, որ առաջին տարվա ընթացքում շեղումն աճում է տարիքին զուգընթաց 7 %-ից՝ 0-6 ամսականների համար, մինչև 12 %՝ 9-11 ամսականների շրջանում, և հասնում է իր գագաթնակետին 12-17 %՝ 18-23 ամսականների մոտ (հինգից մեկ երեխան կարճահասակ է), ապա նվազում է ավելի բարձր տարիքային խմբերում՝ միջինում կազմելով մոտ 12 %:

Ընդհանուր առմամբ, կրթական ցածր մակարդակ ունեցող մայրերի երեխաների շրջանում ավելի տարածված է կարճահասակությունը: Ըստ մարզերի կարճահասակությունը տատանվում է ամենացածրը՝ 5 %-ից Արմավիրում, մինչև ամենաբարձրը՝ 19 % Արագածոտնում (նկ. 2):

Նկար 3-ը ցույց է տալիս ՀԺԱՀ-2000 և ՀԺԱՀ-2005-ի արդյունքների համեմատականը: Ստացված արդյունքների համաձայն մինչև հինգ տարեկան երեխաների շրջանում հասակն ըստ տարիքի ցուցանիշը չի փոխվել, մինչդեռ քաշն ըստ հասակի և քաշն ըստ տարիքի ցուցանիշները փոքր-ինչ վատթարացել են:



Նկ. 3. Երեխաների սնուցման կարգավիճակի միտումներ

Սակավարյունության տարածվածությունը վաղ տարիքի երեխաների մոտ

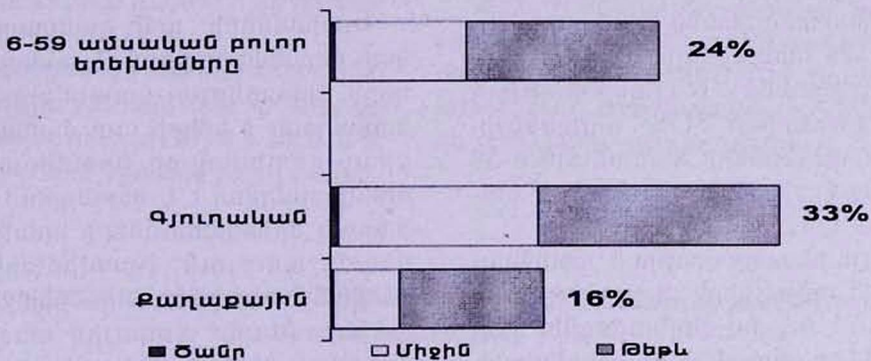
Սակավարյունությունը պայմանավորված է արյան մեջ հեմոգլոբինի նվազող խտությամբ: Սակավարյունության հետևանքով առաջանում է ընդհանուր թուլություն, հաճախակի հոգնածություն և հիվանդությունների նկատմամբ ցածր դիմադրողականություն [7,10,12]: Սակավարյունությունը հատկապես մտահոգիչ է վաղ տարիքի երեխաների պարագայում, քանզի այն ուղեկցվում է մտավոր և ֆիզիկական թերզարգացվածությամբ, հիվանդացության և մահացության բարձր ռիսկով [13]:

2000 և 2005թթ.-ին իրականացված ժողովրդագրական-առողջապահական հարցերի հետազոտությունների շրջանակներում դրված խնդիրներից մեկը մինչև 5 տարեկան երեխաների շրջանում սակավարյունության տարածվածության բացահայտումն էր:

Սակավարյունության մակարդակի որոշման նպատակով չափվել է արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակը: Հեմոգլոբինը որոշվել է ընտրանքում ընդգրկված 6-59 ամսական երեխաների մոտ, «Հեմո-Քյու» սարքի միջոցով (2000թ.-ին 1334 և 2005թ.-ին՝ 1106 երեխա):

Համաձայն ԱՀՀ դասակարգման, սակավարյունության մակարդակները (ըստ հեմոգլոբինի) դասակարգվել են որպես ծանր՝ HB մինչև 7 g/dl, միջին՝ HB 7.0-ից 9.9 g/dl) և թեթև՝ HB-10.0-10.9 g/dl [12]: Հաշվի առնելով, որ հեմոգլոբինի մակարդակը փոխվում է ըստ ծովի մակերևույթի նկատմամբ բարձրության, իսկ Հայաստանը բարձր լեռնային երկիր է, ստացված տվյալները ճշտվել են յուրաքանչյուր ընտրանքային միավորի համար՝ ըստ բնակավայրի բարձրության:

Ըստ 2000թ.-ի հետազոտության տվյալների, մինչև 5 տարեկան երեխաների մոտ սակավարյունության տարածվածությունը կազմել է 24 %, որից 10 %-ի մոտ միջին, իսկ 0.4 %-ի մոտ ծանր: Կեսից ավելի դեպքերում (14%) սակավարյունությունը եղել է թեթև արտահայտված: Ըստ էության վաղ հասակի յուրաքանչյուր չորրորդ երեխան տառապել է որևէ աստիճանի սակավարյունությամբ: Հատկանշական և խիստ անհանգստացնող է այն փաստը, որ 1998թ.-ի մամոռինակ հետազոտության տվյալների համեմատությամբ սակավարյունության այս ցուցանիշը երկու տարվա ընթացքում կրկնապատկվել է [16]: Եթե այն 1998թ.-ին կազմել է 12%, ապա 2000թ.-ին՝ 24% (նկ. 4):



Նկ. 4. Սակավարյունության տարածվածությունը երեխաների մոտ 2000թ.

Սակավարյունության ցուցանիշը զգալի տարբերվել է ըստ մարզերի՝ ամենաբարձրը՝ Տավուշի մարզում (39%) և ամենացածրը՝ Վայոց ձորի ու Կոտայքի մարզերում (11%): Գուցանիշների այս տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի են ($P < 0.001$) (նկ. 5):

Ընդ որում գյուղական բնակության վայրում

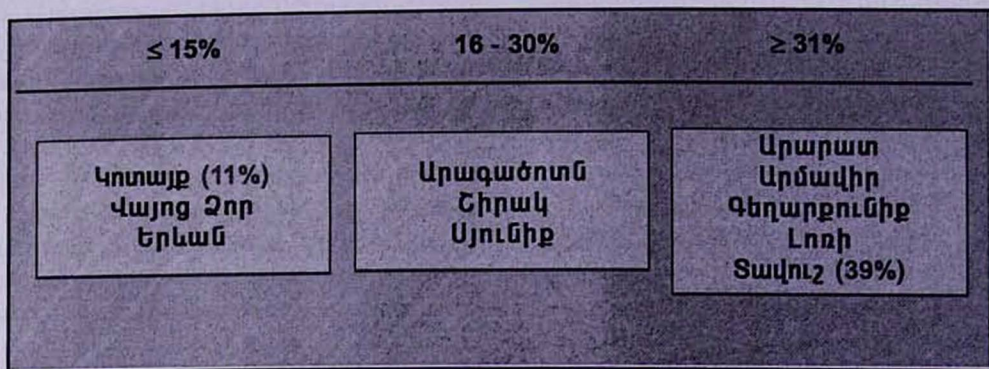
երեխաների սակավարյունությունը երկու անգամ (33%) գերազանցում է նույն ցուցանիշը քաղաքի համեմատությամբ (10%, $P < 0.001$):

Մայրերի կրթական մակարդակը հետադարձ կորելացիոն կապ ունի երեխաների անեմիայի ցուցանիշների հետ: Եթե բարձրագույն կրթությամբ մայրերի երեխաների մոտ այն կազմում

է 16.7%, ապա հիմնական ընդհանուր կրթությամբ մայրերի երեխաների մոտ այն 2 անգամ ավելի է՝ 38.3% ($P < 0.05$):

Հատկանշական է, որ անեմիայի ամենաբարձր ցուցանիշները գրանցվել են 6-11 ամսական և 12-23 ամսական երեխաների մոտ՝

48.2 և 39.5% համապատասխանաբար: Ըստ էության 6 ամսականից մինչև երկու տարեկան երեխաների շրջանում անեմիայի տարածվածության միջին ցուցանիշը գերազանցում է 40 %-ը:



Նկ. 5. Սակավարյունության տարածվածությունը երեխաների մոտ ըստ մարզերի, 2000թ.

Սակավարյունությունների վերաբերյալ 2005թ.-ի հետազոտության տվյալները ավելի հուսադրող չեն: ՀԺԱՀ 2000 և 2005թթ.-ի հետազոտությունների համեմատության արդյունքում արձանագրվել է, որ երեխաների շրջանում սակավարյունության ցուցանիշը վերջին հինգ տարիների ընթացքում աճել է ավելի քան 50 %-ով (հիմնականում ցուցանիշի աճը պայմանավորված է միջին սակավարյունության մակարդակի բարձրացմամբ): Ի տարբերություն ՀԺԱՀ-2000-ին գրանցված 24 % ցուցանիշի, ՀԺԱՀ-2005-ի արդյունքների համաձայն 6-59 ամսական երեխաների 37 %-ն ունեցել է սակավարյունության որևէ մակարդակ:

Այսպիսով, սույն հետազոտության շրջանակներում ստացված տվյալների վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս ներկայացնել վաղ հասակի երեխաների սնուցման կարգավիճակի հետևյալ գնահատականը՝

♦ Մինչև 5 տարեկան երեխաների 13 %-ը ետ է մնում իր աճի տեմպերով, ընդ որում 2000-2005թթ. ժամանակահատվածում այս ցուցանիշի բարելավում չի արձանագրվել:

♦ Հայաստանի համար վաղ տարիքի երեխաների շրջանում սակավարյունությունների տարածվածությունը գերխնդիր է: Եթե 2000թ.-ին 6-59 ամսական երեխաների 24 %-ն էր տառապում սակավարյունությամբ, ապա 2005թ.-ին՝ 37%-ը:

♦ Առկա է հետադարձ կորելյացիոն կապ մայրերի կրթական մակարդակի և սնուցման կարգավիճակի միջև:

♦ Վաղ տարիքի երեխաների սնուցման կարգավիճակի առումով իրավիճակը ավելի վատ է գյուղական բնակության վայրերի երեխաների շրջանում:

Երեխաների աճի դանդաղման/խրոնիկական թերսնվածության և սակավարյունությունների վերաբերյալ ստացված այս պատկերը համահունչ է երկրի այդ ժամանաշրջանի սոցիալ-տնտեսական իրավիճակին: Այն անհանգստացնող է և ենթադրում է խնդրի շուրջ հստակ միջոցառումների իրականացման անհրաժեշտություն: Իրավիճակի այս գնահատականը «Վաղ հասակի երեխաների սնուցման բարելավման» ազգային ռազմավարության մշակման հիմք հանդիսացավ, որի հիմնական դրույթները ներառվեցին ինչպես պետական, այնպես էլ միջազգային համագործակցությամբ իրականացվող տարբեր ներդրումային ծրագրերում:

Հաշվի առնելով սակավարյունությունների բարձր տարածվածությունը հատկապես կրճքի տարիքի երեխաների մոտ «Վաղ հասակի երեխաների սնուցման բարելավման» ազգային ռազմավարությունը առաջարկում է սակավարյունությունների կանխարգելման նպատակով հանրապետությունում ներդնել այլընտրանքա-

յին երկու հանրային առողջապահական ծրագրերից մեկը (և/կամ հաջորդել դրանք):

Քանի որ սակավարյունությունները հիմնականում պայմանավորված են երկաթի դեֆիցիտով, ԱՀԿ հանձնարարականներին համապատասխան [17] առաջարկվում է այլուրի համընդհանուր հարստացում (fortification) երկաթով և վիտամիններով, կամ վաղ տարիքի երեխաների և հղիների զանգվածային ապահովում երկաթի և ֆոլաթթվի հավելումներով: Հաշվի առնելով, որ այլուրի հարստացման ծրագիրը միջգերատեսչական է և հնարավոր լուծումները մեծ ջանքեր և ժամանակ կապահանջեն, որպես

այլընտրանք և/կամ ժամանակավոր տարրերակ կարող է կիրառվել երկաթի պրեպարատների հավելումներով ապահովման ծրագիրը, սոցիալապես անապահով ընտանիքների երեխաների և հղիների կարիքների առաջնահերթ ապահովմամբ:

Թերսուցման և աղքատության խնդիրների սերտ փոխկապակցվածությունը հաշվի առնելով, ռազմավարությունը առաջարկում է մահ հղիների, վաղ տարիքի երեխաների, կրծքով կերակրող մայրերի սննդապահովման ծրագրերի իրականացում սոցիալական ապահովություն համակարգի միջոցով:

Поступила 28.04.07

Статус питания детей раннего возраста в период социально-экономического развития Армении

К.С.Сарибекян

Значение статуса питания неоспоримо для здорового роста и развития детей раннего возраста. В рамках данного исследования дана оценка статуса питания детей до 5 лет путем проведения антропометрии и определения гемоглобина. Исследования проводились в 2000 и 2005 гг. на уровне домашних хозяйств.

Данные, представленные в статье, указывают на достаточно высокий уровень низкорослости среди детей раннего возраста (13% и в 2000, и в 2005 гг.), а также высокий уровень распростра-

ненности анемии в той же возрастной группе (1998г.-12%, 2000г.-24%, 2005г.-37%). Полученная картина свидетельствует об ухудшении состояния питания детей на период социально-экономического кризиса республики.

Для улучшения ситуации рекомендуется обогащение муки железом и витаминами или обеспечение детей раннего возраста пищевыми добавками, содержащими железо, с акцентом на социально-необеспеченные семьи.

Nutrition status of children of early age in the social-economic development period in Armenia

K.S. Saribekyan

The significance of the nutrition status is irrefutable for healthy growth and development of children of early childhood. In the framework of the present research the assessment of nutrition status of children under 5 years of age has been conducted, based on the data of anthropometry and haemoglobin determination. The research was carried out in 2000 and 2005 in communities.

The data obtained demonstrate rather high percent-

age of undersized children (13 % both in 2000 and 2005) as well as high incidence of anemia among the children of the above mentioned age group.

For improvement of this situation it is recommended to fortify flour with iron and vitamins or to provide children of early age with iron containing food supplementations, paying special attention to socially unprotected families.

Գրականություն

1. Պրոքրիններ, առաջացած արտակարգ իրավիճակների պայմաններում և իրավիճակից դուրս, ՄԱԿ-ի մանկական հիմնադրամ, ՀՀ ԱՆ, Երևան, 1994թ.
2. Մինչև 5 տարեկան երեխաների, հղի կանանց և կերակրող մայրերի սնուցման բարելավման ազգային ծրագիր, հաստատված ՀՀ Առողջապահության նախարարության Կոլեգիայի կողմից, Երևան, 1995թ.:
3. Հայաստանում երեխաների և կանանց իրադրության վերլուծություն, 1998թ., Հայաստանի Հանրապետության կառավարություն. Փրկեր երեխաներին ԱՄՆ
4. Երեխաների և կանանց առողջության իրավիճակի վերլուծություն, ՀՀ ԱՆ Մոր և մանկան առողջության պահպանման վարչություն, Երևան, 2000թ
5. Հայաստանի ժողովրդագրական-առողջապահական հարցերի հետազոտություն 2000, 2005թթ. ՀՀ ԱՎԾ, ՀՀ ԱՆ, Macro int. USA, Երևան, 2001 և 2006թթ.:
6. Մոր և մանկան առողջության պահպանման 2003-2015թթ. ազգային ռազմավարություն, ՀՀ կառավարություն, Երևան, 2003թ. (ՀՀ կառավարության 01.08.2003թ., N 1000 որոշում):
7. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста, ВОЗ, Женева, 2002г.
8. Карсыбаева Н.М. Создание информационной базы по репродуктивному здоровью и статусу питания женщин и детей раннего возраста в разработке национальной политики питания Республики Казахстан, Дис.... докт. мед. наук, Алматы, 1997.
9. ООН, Генеральная ассамблея, 27-я специальная сессия "Мы, дети: десятилетний обзор деятельности по итогам Всемирной встречи на высшем уровне в интересах детей". Доклад генерального секретаря ООН Кофи Аннана, Нью-Йорк, май, 2001.
10. Алмаз Шарман, Анемия. Алматы, 2002.
11. Давидян В.А., Оганесян Л.М. Опыт мониторинга за состоянием питания детей младше 5 лет в условиях социального экстремума. НИЗ МЗ РА, Научные труды и сообщения, Ереван, 2004.
12. De Maeyer E.M., Dallman P., Gurney G.M. et al. Preventing and Controlling Iron Deficiency Anemia Through Primary Health Care: A Guide for Health Administrators and Programme Managers, WHO Geneva, Switzerland, 1989.
13. Kim Fleisher, Michaelson, Lawrence Weaver, Francesca Branca, Aileen Robertson Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия № 87, с. 369, Копенгаген, 2001.
14. Pelletier D.L., Vrongillo E.A., Habrcht I.P. Epidemiologic evidence for a potentrafring effect of malnutrition on child mortality, Am. J. Public Health, 1993, 83; 1130-33.
15. Scrimshaw N.S., SanGiovanni J.P. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview, Am. J. Clin. Nutr., 1997; 66 (suppl.): 464-77.
16. Branka, F. et al. The health and nutrition status of children and women in Armenia, Rome, National Institute of Nutrition, 1999.
17. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Rebeca J. Stiltus, Michele L. Dreyfuss International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO, UNICEF, Washington, 1998.

Տարեցների և ծերերի շրջանում ընդհանուր հիվանդացության մակարդակը և առանձնահատկությունները ըստ դիմելիության տվյալների

Ն. Ա. Ջեյնալյան

Հանրային առողջության և առողջապահության մեթոդ, ԵՊՀ
3750025 Երևան, Կորյունի 2

Բանալի բառեր. առողջապահության կազմակերպում, տարեցների և ծերերի խնամք, դիսպանսեր հսկողություն, պոլիկլինիկական ծառայություն

Տարեցների և ծերերի արտահիվանդանոցային բուժօգնության ուսումնասիրությունը և վերլուծությունը կարևորվում է նրանով, որ բնակչության այդ շրջանում առավել հաճախ են հանդիպում տարբեր տեսակի խրոնիկական հիվանդությունները և շատերի մոտ դրանք հանդես են գալիս համակցված ձևով: Ինչպես հայտնի է, խրոնիկական հիվանդությունները էական ազդեցություն են ունենում կյանքի որակի վրա: Նման հիվանդները առավել կարիք ունեն շարունակական, երկարատև խնամքի և դիսպանսեր հսկողության՝ քան բուժման: Այս խնդիրները իրականացնում է կամ պետք է իրականացնի բուժօգնության առաջնային օղակը՝ քաղաքային պոլիկլինիկական կամ ընտանեկան բժշկության գրասենյակը: 2006թ-ի հունվարի 1-ից տարեցների և ծերերի առաջնային բուժօգնությունը ՀՀ կառավարության որոշմամբ իրականացվում է անվճար, սակայն բնակչության այս հատվածի համար առ այսօր չկան որոշակի չափորոշիչներ և մշակված չեն այն ծավալները, որոնց շրջանակներում պետք է մատուցվեն անհրաժեշտ ծառայությունները:

Նյութը և մեթոդը

Հետազոտության օբյեկտ են հանդիսացել Երևան քաղաքի տարեցներն ու ծերերը (60 և բարձր տարիքի անձինք): Կատարվել է ընտրովի հետազոտություն և ընտրանքի ծավալը կազմել է 432 վիճակագրական միավոր: Հետազոտվողների քվաքանակը հայտնաբերվել է ըստ ընտրանքի ծավալի որոշման հետևյալ բանաձևի. (Лисицын Ю.П., 2002)

$$n = \frac{t^2 pqN}{\Delta^2 N + t^2 pq},$$

որտեղ N —ՀՀ-ում 60 և բարձր տարիքի բնակչության քանակությունն է;

t — Ստյուդենտի գործակիցը;

p — հետազոտվող երևույթի ինտենսիվ ցուցանիշը;

$q = (100-p)$;

Δ — ցուցանիշի բույլատրելի առավելագույն միջին սխալը:

Վերջինիս միջոցով ստացված հետազոտության անհրաժեշտ ծավալից ավելի մեծ ծավալ է վերցվել՝ առանձին դեպքերի բարձր հավաստիություն ապահովելու համար:

Տարեցների և ծերերի արտահիվանդանոցային բուժօգնության արդյունավետության գնահատման և նոր մոտեցումների մշակման համար մեր կողմից մշակվել է «պոլիկլինիկայի 60 և բարձր տարիքի հիվանդի ուսումնասիրության քարտ», որը հնարավորություն է տվել ստանալ համապարփակ, ընդհանրական և լիարժեք տեղեկատվություն ամբուլատոր-պոլիկլինիկական հիվանդների տարիքաստային կառուցվածքի, հաշմանդամության առկայության, ախտորոշման, ուղեկցող հիվանդությունների առկայության, լաբորատոր (կլինիկական, կենսաքիմիական, բակտերիոլոգիական) և գործիքային (ԷՍԳ, ռենտգենագրաֆիա, սոնոգրաֆիա, գաստրո-կոլոնոսկոպիա, ֆոտոֆլուորոգրաֆիա, ԷՍԳ, դոպլեր-էխոգրաֆիա) հետազոտությունների, ամբուլատոր հաճախումների, դրանց նպատակի ու բնույթի, ինչպես նաև իրականաց-

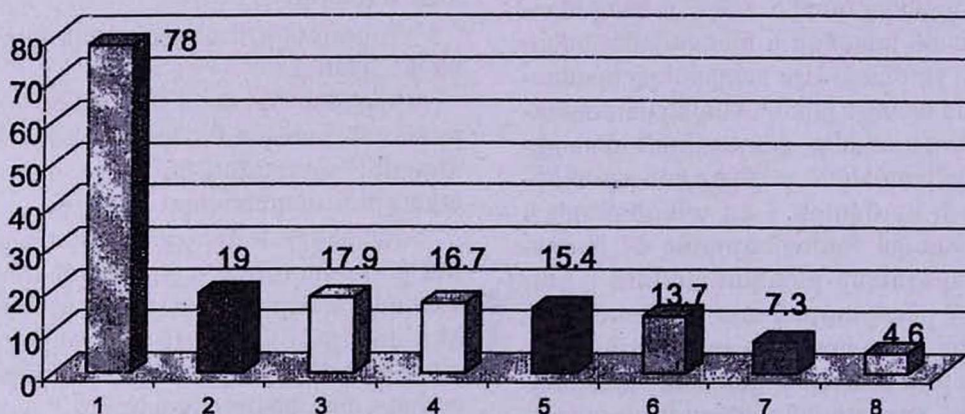
վող դիսպանսեր հսկողության որակի մասին: Ուսումնասիրվել են Երևան քաղաքի 60 և բարձր տարիքի այն բնակչության ամբուլատոր քարտերը, ովքեր 2006թ-ին կատարել են պոլիկլինիկական այցելություն: Ստացված տվյալների վերլուծությունը հնարավորություն է տվել բացահայտել և գնահատել առողջության առաջնային պահպանման օղակում տարեցներին և ծերերին մատուցված արտահիվանդանոցային բուժ-սպասարկման համար ծառայությունների արդյունավետությունը, որի հիման վրա հնարվոր կլինի մշակել այդ տարիքային խմբի անձանց համար չափորոշիչները և անհրաժեշտ ծավալները:

Վիճակագրական նյութի վերլուծությունը իրականացվել է SPSS-12 և Microsoft Excel համակարգչային ծրագրերով:

Արդյունքներ և քննարկում

Հետազոտվածների 43,3%-ը կազմել են կանայք, 56,7%-ը տղամարդիկ: Հիվանդների 45,4%-ն ունեցել է հաշմանդամություն, որոնց 4,9%-ը՝ I, 31,5%-ը՝ II և 9%-ը՝ III խմբի: Ըստ

դիմելիության արդյունքների տարեցների ու ծերերի շրջանում առավել տարածված են եղել արյան շրջանառության համակարգի հիվանդությունները ($78 \pm 2\%$)՝ արյան ճնշման բարձրացմամբ պայմանավորված հիվանդություններ, գլխուղեղի անոթների հիվանդություններ, ՄԻՀ՝ ստենոկարդիա, սրտամկանի ինֆարկտ, սրտի այլ հիվանդություններ (ռիթմի խանգարումներ, սրտային անբավարարություն, նոպայաձև տախիկարդիա, բլոկադաներ, հաղորդակցության այլ խանգարումներ)(նկ. 1): Ըստ տարածվածության հաջորդ տեղում են եղել ներզատական համակարգի հիվանդությունները՝ մասնավորապես շաքարային դիաբետը ($19 \pm 1,9\%$), մարսողական օրգանների հիվանդությունները ($17,9 \pm 1,8\%$), ոսկրային համակարգի և շարակցական հյուսվածքի (արթրոզներ, արթրիտներ, ռևմատիզմ, արթրոպաթիաներ, օստեոխոնդրոզ) ($16,7 \pm 1,8\%$), շնչառական օրգանների ($15,4 \pm 1,7\%$), աչքի և նրա հավելյալ ապարատի հիվանդություններ ($13,7 \pm 1,7\%$), միզասեռական օրգանների ($7,3 \pm 1,3\%$) և նյարդային համակարգի հիվանդությունները ($4,6 \pm 1\%$):

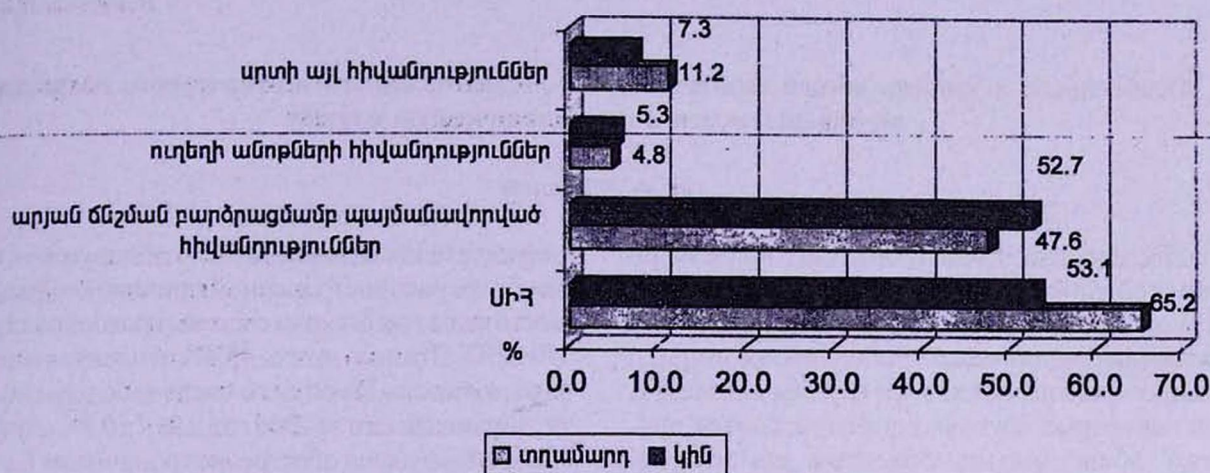


- արյան շրջանառության համակարգի հիվանդություններ
- ներզատական համակարգի հիվանդություններ
- մարսողական օրգանների հիվանդություններ
- ոսկրային համակարգի և շարակցական հյուսվածքի հիվանդություններ
- շնչառական օրգանների հիվանդություններ
- աչքի հիվանդություններ
- միզասեռական օրգանների հիվանդություններ
- նյարդային հիվանդություններ

Նկ. 1. Երևան քաղաքի տարեցների և ծերերի մոտ՝ ըստ դիմելիության հիվանդությունների տարածվածությունը (ըստ ՀՄԴ- 10) ($P < 0.01$)

Արյան շրջանառության համակարգի հիվանդությունները ըստ առանձին մոզոլոգիաների դիտարկելիս պարզվել է, որ այդ խմբում առավել տարածված է եղել ՄԻՀ: Հիվանդների 47,4%-ի մոտ գրանցվել է այս հիվանդությունը (կրծքահեղձուկ, սրտամկանի սուր ինֆարկտ, սրտամկանի կրկնակի ինֆարկտ, սրտամկանի սուր ինֆարկտ բարդություններով, սրտի սուր իշեմիկ հիվանդությունների այլ ձևեր, սրտի խրոնիկական իշեմիկ հիվանդություն): Արյան շրջանառության համակարգի հիվանդությունները ըստ սեռի դիտարկելիս, պարզվել է, որ տղամարդկանց մոտ դրանք ավելի տարածված են

(81,8±2,8%) կանանց համեմատ (75,1±2,8%) ($P<0.05$): Տղամարդկանց մոտ ըստ տարածվածության երկրորդ տեղում շնչառական օրգանների հիվանդություններն են (18,2±2,8%), ի տարբերություն կանանց, որոնց մոտ այդ տեղը զբաղեցնում են ոսկրային համակարգի հիվանդությունները (20,4±2,6%) ($P<0.05$): Արյան շրջանառության համակարգի հիվանդությունների առանձին մոզոլոգիաները ըստ սեռի դիտարկելիս պարզվել է, որ տղամարդկանց մոտ ՄԻՀ 12,1%-ով ($P<0.05$) գերազանցում է կանանց մոտ գրանցված մոյն ցուցանիշին (նկ. 2):



Նկ. 2. Տարեցների և ծերերի մոտ, ըստ դիմելիության, արյան շրջանառության համակարգի հիվանդությունների տարածվածությունը

Կանանց մոտ տղամարդկանց համեմատ 5,1%-ով ($P<0.05$) գերազանցում են արյան ճնշմամբ պայմանավորված հիվանդությունները: Սրտի այլ հիվանդությունների և գլխուղեղի անոթների հիվանդությունների միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չի արձանագրվել: Ըստ դիմելիության տարեցների և ծերերի մոտ 2006թ. արձանագրված հիվանդություններից 96,1±0.9% եղել են խրոնիկական հիվանդությունների սրացումներ և միայն 11,8%-ի մոտ են արձանագրվել սուր դեպքեր (դիմելիության 7,9±1.6% պատճառ հանդիսացել են և խրոնիկական հիվանդությունների սրացումները և սուր դեպքերը): Հետազոտվածների 82,2%-ի մոտ գրանցվել են մեկ և ավել հարակից խրոնիկական հիվանդություններ: Լաբորատոր հետազոտություն իրականացվել է դեպքերի միայն

50%-ի ժամանակ, որոնցից ամենահաճախը կատարվել է արյան մեջ գլյուկոզայի քանակի որոշումը (62,5±3,3%), իսկ գործիքային հետազոտություն՝ 45,4% դեպքերում, որոնցից ամենահաճախը կատարվել է ԷՍԳ (78,1±3%): Յուրաքանչյուր 60 և բարձր տարիքի բնակչի այցելությունների միջին թիվը տեղամասային թերապևտի կամ ընտանեկան բժշկի մոտ մեկ տարվա ընթացքում եղել է 2.2 և 0.9 այցելություն կարդիոլոգի մոտ: Հիվանդների 67,4%-ը գտնվել է դիսպանսեր հսկողության տակ: Դրանց 50,5%-ը դիսպանսեր հսկողության տակ է եղել տեղամասային թերապևտի կամ ընտանեկան բժշկի, 19,6՝ էնդոկրինոլոգի, 16,2՝ կարդիոլոգի, 6,9՝ ներսպարիոլոգի, 2,7՝ ունամտոլոգի, 0,7՝ օֆթալմոլոգի և ուռուլոգի և 0,3%՝ օնկոլոգի մոտ: Նախքան դիսպանսեր հսկողության տակ վերց-

ները՝ հիվանդության բացահայտման ձևը դիտարկելիս, պարզվել է, որ դեպքերի 91,4%-ը արձանագրվել է ամբուլատոր հաճախումների ընթացքում, և միայն 8,6% է հայտնաբերվել կանխարգելիչ բժշկական քննությունների ժամանակ: Դիսպանսեր հսկողության տակ գտնվողների միայն 48,1% է ունեցել բուժառողջական միջոցառումների պլան:

Այսպիսով, տարեցների և ծերերի մոտ բավականաչափ տարածված են խրոնիկական հիվանդությունները՝ մասնավորապես ՄԻՀ, հիպերտոնիկ հիվանդությունը, արթրոզները, շաքարային դիաբետը, որոնք ճնշող մեծամասնության մոտ հանդես են գալիս համակցված

ձևով և նշանակալի չափով իջեցնում են կյանքի որակը: Դիսպանսեր հսկողության տակ գտնվող հիվանդների մոտ հիվանդությունները միայն չնչին դեպքերում են հայտնաբերվել կանխարգելիչ միջոցառումների ժամանակ և այդ հիվանդների կեսից ավելին չունեն բուժառողջական միջոցառումների պլան: Այս ամենը հաշվի առնելով, պոլիկլինիկայի կողմից պետք է իրագրվի բնակչության այդ խումբը առողջության առաջնային պահպանման պետական նպատակային ծրագրերի մասին՝ հնարավորինս բարձրացնելու համար նրանց նկատմամբ իրականացվող բուժօգնության որակը և արդյունավետությունը:

Поступила 13.04.07

Особенности и уровень общей заболеваемости людей пожилого и старческого возраста по обращаемости в поликлиническую службу

Н. А. Зейналян

Исследование и анализ амбулаторной медицинской помощи людям пожилого и старческого возраста особенно важны, так как различные хронические заболевания широко распространены среди этой группы населения, а в некоторых случаях сопровождаются другими заболеваниями. Объектом для исследования стали пожилые люди и старики (60 лет и старше).

Проведено выборочное исследование, объем которого составил 432 статистические единицы. Для оценки эффективности и новых подходов оказания амбулаторной медицинской помощи была разработана специальная исследовательская карта заболеваемости по обращаемости, позволяющая проводить обобщенный и полноценный анализ. В

результате исследования было обнаружено, что наиболее распространенной причиной обращаемости являются болезни системы кровообращения (78±2%). Помимо этого, 45,4% пациентов имеют инвалидность. Из общего числа заболеваемости по обращаемости за 2006 год в 96,1±0,9% случаев было обнаружено обострение хронических болезней. В 82,2% — зарегистрировано одно, два и более сопутствующих заболеваний, а также под диспансерным наблюдением были 67,4% пациентов, из которых только 48,1% имели план медико-оздоровительных мероприятий.

Учитывая вышесказанное, необходимо усилить внимание на первичную медицинскую помощь, уход, профилактические мероприятия и диспансерное наблюдение.

The specificity and level of general morbidity of elderly people according to their appliance for medical ambulatory care

N. A. Zeinalyan

The research and analysis of medical ambulatory care for elderly people is especially important due to the huge number of chronic diseases in this age category. Besides, many chronic diseases are complicated with others. The target group of the research has been elderly people (60 years and above) in Yerevan. The

randomized research has been conducted and the sample size has been 432. For assessment of the effectiveness and new aspects of medical ambulatory care a special instrument has been elaborated, which allows to analyze the complete generalized data.

As a result it has been identified that the most ex-

tended reason for the appliance for medical care are disorders of blood circulation system ($78 \pm 2\%$). It has been identified that 45,4% of patients are disabled. Based on the reason of the appliance for medical care, 96,1 $\pm$ 0,9% of patients have had aggravation of chronic diseases in the general number of morbidity in 2006.

Moreover, 67,4% of patients have been under the dispensary medical observation and only 48.1% from this number have had their appropriate plan of treatment.

Taking into consideration these results it is necessary to focus the attention on the primary health care, preventive measures and dispensary observation.

Տղամարդկանց անպտղության ժամանակ սեքսուալ ֆունկցիայի խանգարումները

Ս. Վ. Հակոբյան

ԵՊԲՀ սեքսապաթոլոգիայի և ռեպրոդուկտոլոգիայի ամբիոն

Բանալի բառեր. էրեկցիա, օրգազմ, սերմնահեղուկ, սեքսուալ դիսֆունկցիա, ֆերտիլություն, ինֆերտիլություն

Տղամարդկանց անպտղության խնդիրը դարձել է ավելի արդիական, որի հետ կապված բազմաթիվ հետազոտություններ են կատարվում: Հաճախ գույզի անպտղության բուժման ժամանակ բավարար ուշադրություն չի դարձվում ընտանիքում սեքսուալ ներդաշնակությանը, տղամարդու սեքսուալ առողջությանը: Ընդհանուր անպտղության կառուցվածքում տղամարդու գործոնը կազմում է 50%, որպես ինքնուրույն գործոն՝ 35% :

Այն դեպքերում, երբ գույզի անպտղության վիճակը պայմանավորված է միայն տղամարդու գործոնով, սեքսուալ համակարգը դառնում է ավելի խոցելի պաթոգեն գործոնների համար, դիտվում է արտահայտված դեպրեսիա: Ենթադրվում է, որ ֆերտիլության խնդիրներով տղամարդիկ այս կամ այն չափով գնահատում են իրենց սեքսուալ ֆունկցիան որպես ոչ անբավարար և ունենում են էրեկցիայի և օրգազմի հետ կապված խնդիրներ:

Մինչև այժմ, տղամարդու անպտղության բուժման ժամանակ հիմնականում անտեսվում կամ բավարար չափով ուշադրություն չի դարձվում անպտղության՝ որպես հոգեբանական սթրեստոգեն գործոնի ազդեցությանը տղամարդու սեքսուալ ֆունկցիայի վրա, այդ իսկ պատճառով գույզերի միջև ի հայտ եկած միջանձնային դիսհարմոնիան իջեցնում է անպտղության բուժման արդյունավետությունը և հաճախ հանգեցնում է շարունակական բուժումից հրաժարվելուն:

Մենք մեր առաջ խնդիր ենք դրել պարզաբանել տղամարդու անպտղության ժամանակ ի հայտ եկած սեքսուալ դիսֆունկցիաների ախ-

տաբանությունը, կատարել այդպիսի դիսֆունկցիաների համակարգային և կառուցվածքային վերլուծություն, առաջարկել համապատասխան արդյունավետ բուժական մեթոդիկա, որը կբարձրացնի բուժման արդյունավետությունը:

Հետազոտման օբյեկտ են հանդիսանում այն տղամարդիկ, որոնց մոտ ախտորոշվել է տղամարդու անպտղություն և առկա են սեքսուալ խանգարումներ, ընդ որում, սեքսուալ խանգարումները զարգանում են այն բանից հետո, երբ ունենում են սեռական դժվարություններ և երբ ախտորոշվում են սերմնահեղուկի ֆերտիլության հետ կապված խնդիրներ:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունը կատարվել է Սեքսապաթոլոգիայի համալսարանական կենտրոնում: (ԵՊԲՀ սեքսապաթոլոգիայի և ռեպրոդուկտոլոգիայի ամբիոն):

Հետազոտման մեջ ընդգրկվել են այն տղամարդիկ, որոնց մոտ հայտնաբերվել է սերմնահեղուկի ֆերտիլության հետ կապված խնդիրներ: Ուսումնասիրության տևողությունը եղել է շուրջ 6 ամիս, որի ընթացքում ուսումնասիրվել են 70 անպտուղ ամուսնական գույզեր, որոնք դիմել են առաջնային անպտղության զանգատով: Տղամարդկանց տարիքը եղել է 22-35տ: Ուսումնասիրության ընթացքում օգտագործվել են սեքսուալ ֆունկցիայի ուսումնասիրման միջազգային ինդեքսը՝ International Index of Erectile Function (IIEF-5), դեպրեսիայի գնահատման Հեմիլտոնի սանդղակը և սերմնահեղուկի ուսում-

նասիրման ստանդարտ հետազոտությունը՝ ԱՀԿ-ի հանձնարարականներով (The World Health Organization guidelines to determine sperm concentration and motility): Որպես սերմնաբջջիների ստանդարտ կոնցենտրացիա ընդունվում է $\geq 20 \times 10^6/\text{մլ}$, շարժունակությունը՝ $\geq 50\%$, նորմալ սերմնաբջջիների թիվը՝ $\geq 30\%$: Հետազոտությունը ընդգրկում է այն տղամարդկանց, որոնց մոտ ամպ է որևէ չափանիշի խանգարում սերմնահեղուկի ուսումնասիրման ստանդարտ հետազոտությունում:

Մինչև անպտղության ախտորոշումը և բուժումը այդ տղամարդիկ սեքսուալ ոլորտին վերաբերվող գանգատներ չեն ունեցել: Ուսումնասիրության ժամանակ հիվանդները խմբավորվեցին ըստ ամպ սեքսուոգիական նոզոլոգիայի՝ 1-ին խումբ՝ գենիտալ ռեակցիայի անբավարարություն, 2-րդ խումբ՝ օրգազմի ֆունկցիայի խանգարում, 3-րդ խումբ՝ վաղաժամ սերմնաժայթքում: Ուսումնասիրման ընթացքից դուրս հանվեցին այն տղամարդիկ՝ թվով 5, որոնք մինչև հետազոտությունը արդեն ունեցին սեքսուալ դիսֆունկցիա (IIEF-5-20):

Գենիտալ ռեակցիայի անբավարարություն, կամ էրեկտիլ դիսֆունկցիա ախտորոշվեց 38 հիվանդի մոտ (54.3%), օրգազմի ֆունկցիայի խանգարում՝ 18-ի մոտ (25.7%) և վաղաժամ սերմնաժայթքում՝ 14 հիվանդի մոտ (20%):

Ստացված արդյունքները խմբավորվել են և որոշվել է դրանց հավաստիությունը համապատասխան վիճակագրական մեթոդներով:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտության ժամանակ հայտնաբերված սեռական առողջության խանգարումների համակարգային կառուցվածքային վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ անպտղությունը՝ հանդես գալով որպես սթրեսոգեն հոգեախտաբանական գործոն, առաջ է բերում անձի սեքսուալ համակարգի արտահայտված խանգարումներ, ազ-

դելով սեքսուալ ակտիվության գրեթե բոլոր դրսևորումների վրա:

Որպես առաջնային ախտահարման փրախ, վնասելով հոգեբանական բաղադրիչը, աստիճանաբար ընդգրկում է էրեկցիոն և էյակուլյատոր բաղադրիչը, միաժամանակ ախտահարելով հոգեբանական և սոցիալ-հոգեբանական կոմպլեքսները: Էմոցիոնալ և հոգեբանական ծանրաբեռնվածությունը կրիզիսային փոփոխություններ է մտցնում տղամարդու շատ ֆունկցիոնալ ակտիվությունների մեջ: Կյանքի շատ սթրեսային գործոնների շարքում ինֆերտիլությունը զբաղեցնում է նեգատիվ առումով բավականին բարձր տեղ: Մեր հետազոտության մեջ տղամարդկանց 54.3%-ի մոտ է հայտ եկան էրեկցիայի հետ կապված խնդիրներ, 25.7 % դեպքերում՝ օրգազմի հետ կապված խնդիրներ և 20%-ի մոտ՝ վաղաժամ սերմնաժայթքում: Վերոհիշյալ սեքսուալ դիսֆունկցիաները հոգեբանական բնույթի են և պայմանավորված են մասն ինֆերտիլության տևողությամբ ու տղամարդու սեռական կոնստիտուցիայով (թույլ, միջին, ուժեղ):

Այսպիսով՝ հետազոտության արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնելու, որ տղամարդկանց անպտղության բուժման ժամանակ հարկավոր է հատուկ ուշադրություն դարձնել անձի մոտ է հայտ եկած սեքսուալ առողջության խանգարումներին, քանզի դրանք մեծ թիվ են կազմում և չախտորոշվելու ու համապատասխան մասնագիտական բուժում չիրականացնելու պարագայում մեծապես տուժում է անպտղության բուժման արդյունավետությունը և ամուսնական զույգերը հիասթափություն ապրելով ընդհատում են բուժումը կամ ամուսնալուծվում են: Մենք առաջարկում ենք անպտղության ժամանակ բուժական ծրագիրն իրականացնել մուլտիդիսցիպլինար թիմով, որում ընդգրկված կլինի մասն սեքսապաթոլոգ, ինչը կբարձրացնի անպտղության բուժման արդյունավետությունը:

Поступила 04.05.07

Нарушение сексуальной функции у инфертильных мужчин

С. В. Акопян

В наши дни при лечении мужского бесплодия часто остается без внимания фактор стресса, являющийся одной из причин сексуальной дисфункции. По причине межличностной дисгармонии представляется довольно сложной эффективность лечения бесплодия.

За последние годы проблема бесплодия мужчин стала более актуальной и проводятся многочисленные исследования в этом направлении. У

многих бесплодие приводит к развитию психологического стресса. Более того, принято считать, что психопатологические эффекты бесплодия те же, что и при опухолях или сердечной болезни. Наша задача – выявить патологию сексуальной дисфункции, возникшей при мужском бесплодии, и предложить оптимальную методику, которая повысит эффективность лечения.

Sexual dysfunction in men with infertility

S. V. Hakobyan

At present the fact of affection of sexual function in men with infertility is mainly ignored or is not paid enough attention to by researchers. For this reason interpersonal dysharmony diminishes the effectiveness of treatment of infertility. Our goal is to reveal the pathophysiology of men sexual dysfunction in infertility cases and to suggest the

optimal method that will improve the effectiveness of treatment.

Male infertility problem has become more urgent in recent years. Infertility causes psychological stress in many individuals. It is considered that the psychopathological effects of infertility are equal to those of cancer and heart diseases.

Психофизиологический анализ личностных особенностей респондентов молодого возраста

И.Э.Секоян

НИИ курортологии и физической медицины МЗ РА
375028, Ереван, ул. Братьев Орбели, 41

Ключевые слова: психофизиология, личностные типы, психометрия

Изучение личностных особенностей продолжает оставаться в центре внимания исследователей различного профиля в связи с наличием многообразия теорий, неоднозначно трактующих понятие "личностный тип" в качестве психофизиологической категории, интегрально характеризующей структуру личности. В настоящее время доминирующим является представление о личностных типах как совокупности врожденных и приобретенных в процессе социализации индивидуума свойств [7,8,20]. При рассмотрении поведенческих особенностей личности наиболее приемлемым является бинарный подход, учитывающий как существенные личностные характеристики, так и ситуационные факторы. Указанная позиция противоречит как пандетерминистскому личностному подходу, игнорирующему влияние ситуации на поведение личности, так и ситуационному подходу, считающему теорию личностной детерминации поведения фундаментальной ошибкой атрибуции [10,17]. Изучение личностных особенностей и их поведенческих проявлений, приобретает особую значимость в плане их рассмотрения в качестве факторов риска развития психосоматической патологии [2,4]. Имеются многочисленные данные относительно наличия тесной взаимосвязи между типом личности и особенностями психоэмоциональной сферы [9,14,19].

Цель работы – изучение особенностей и взаимосвязи наиболее устойчивых личностных характеристик у лиц молодого возраста.

Материал и методы

Исследования проведены на 234 практически здоровых лицах – добровольцах в возрасте 19-30

лет ($M \pm SD$, 22.7 ± 2.68), среди них: мужчин – 102, женщин – 132. Все респонденты выразили информированное согласие участвовать в разработке настоящего проекта.

В работе использованы отвечающие международным стандартам тесты, соответствующие требованиям доказательной медицины в области психометрии по следующим критериям: стандартизация, валидность, надежность, тестовые нормы [8,15].

Для выявления личностных характеристик использовали тест-опросник Eysenck Н. – ЕРІ [1,11], включающий 4 шкалы для определения следующих параметров:

- искренность/скрытность
- интроверсия/экстраверсия,
- эмоциональная устойчивость/неустойчивость,
- темперамент (флегматик, холерик, сангвиник, меланхолик).

Всего опросник содержит 57 вопросов с двумя вариантами ответов.

Итоговый показатель оценивался в баллах.



Для выявления типов темперамента на основе модели "круг Ейзенка" [12] был использован следующий подход. Расположив на двух взаимно

перпендикулярных осях цифровые данные обследуемого (от 0 до 24 баллов), выявленные по шкалам интроверсия/экстраверсия и эмоциональная устойчивость/неустойчивость, получали 4 квадранта, каждый из которых соответствовал типу темперамента.

Для выявления личностных типов А, АВ, В использовали разработанный D. Jenkins опросник "Jenkins Activity Survey" (JAS), включающий 61 вопрос, имеющий различный набор (2-5) вариантов ответов. Итоговый показатель оценивался в баллах [6,13].

С целью выявления уровня личностной тревожности использовали шкалу самооценки тревожности Spielberger Anxiety Questionnaire (SAQ), состоящую из 20 утверждений, предъявляемых обследуемому для оценки в качестве 4 вариантов ответов. Уровень тревожности выражался в баллах с градацией: низкий, умеренный, высокий [5,18].

Для выявления экстерналистского/интерналистского типа личности использовали опросник УСК (уровень субъективного контроля) Роттера, разработанный на основе концепции "локуса контроля". Опросник включает следующие субшкалы: I_o – общая интернальность, I_d – интернальность в области достижений, I_n – интернальность в области неудач, I_c – интернальность в области семейных отношений, I_p – интернальность в области производственных отношений, I_m – интернальность в области межличностных отношений и I_z – интернальность в области здоровья и болезни. Опросник содержит 44 утверждения с двумя вариантами ответов. Итоговый показатель оценивался в баллах [4,17].

Для выявления мотива достижения успеха/избегания неудачи использовали опросник А. Реана [6], состоящий из 20 вопросов с двумя вариантами ответов. Итоговый показатель оценивался в баллах.

Обработка и стандартизированная интерпретация результатов тестирования респондентов осуществлялась с помощью специально разработанной компьютерной программы, с использованием версий на армянском и русском языках. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ SPSS-13 и STATISTICA-6.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований все респонденты подверглись тестированию по опроснику EPI. Установлено, что по шкале EPI-1 искренность/скрытность из числа обследованных 34 респондента (15%) набрали более 5 баллов, в связи чем были исключены из дальнейшего исследования. Из 102 мужчин тест на искренность преодолели 87 человек (85%), из 132 женщин – 113 (86%). Таким образом, представленный материал отражает результаты исследований, выполненных на 200 лицах (87 мужчин, 113 женщин), средний балл искренности которых по EPI-1 составлял 3.2 ± 0.09 баллов (здесь и далее: n – число респондентов, $M \pm SD$ в баллах).

Данные тестирования по шкале EPI-2 (интроверсия/экстраверсия) показали, что среди 200 обследованных в процентном отношении преобладают экстраверты ($n=81$, 16.8 ± 0.16), амбиверты ($n=77$, 12.6 ± 0.13) и в меньшей степени интроверты ($n=42$, 8.2 ± 0.30). Понятие интроверсия включает в себя направленность человека на собственный субъективный мир, поглощенность своими внутренними переживаниями в ущерб восприятия им окружающей действительности. Категория экстраверсия – это в большей мере обращенность личности на внешний мир, чем на самого себя и свои внутренние переживания. По шкале EPI-3 среди обследованных в процентном отношении преобладал эмоционально неустойчивый тип ($n=88$, 17.5 ± 0.22), затем шли промежуточный ($n=58$, 12.5 ± 0.14) и эмоционально устойчивый ($n=54$, 7.7 ± 0.25) типы. Изучение темперамента по шкале EPI-4 позволило выявить, что в большем проценте случаев встречаются холерики ($n=80$), затем идут сангвиники ($n=46$), меланхолики ($n=39$) и флегматики ($n=35$), (рис.1).

Результаты тестирования по опроснику J. Rotter свидетельствуют, что по шкале I_o (Rotter-0) почти половина обследуемых принадлежала к экстерналистскому типу личности ($n=94$, 2.6 ± 0.11), между тем как промежуточный ($n=52$, 5.2 ± 0.06) и интернальный ($n=54$, 7.7 ± 0.12) типы были представлены в равной степени (рис.2).

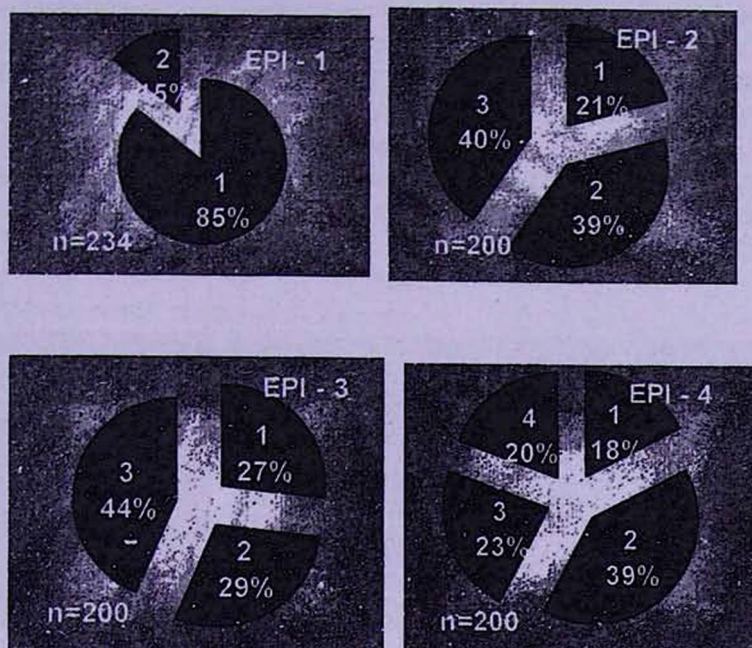


Рис.1. Процентное распределение респондентов по результатам обследования тест-опросника Н.Еузенск (здесь и далее n – число респондентов).
 EPI-1 (шкала искренность/скрытность): 1 – искренние, 2 – скрытные;
 EPI-2 (шкала интроверсия/экстраверсия): 1 – интроверт, 2 – амбиверт, 3 – экстраверт;
 EPI-3 (эмоциональная устойчивость/неустойчивость): 1 – эмоционально устойчивый тип, 2 – промежуточный тип, 3 – эмоционально неустойчивый тип;
 EPI-4 (темперамент): 1 – флегматик, 2 – холерик, 3 – сангвиник, 4 – меланхолик

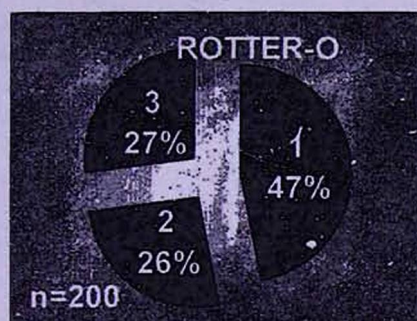


Рис. 2. Распределение обследуемых лиц по опроснику Rotter.

Rotter-O (шкала общей интернальности): 1 – экстернальный тип, 2 – промежуточный тип, 3 – интернальный тип

Понятие экстернальность/интернальность, или локус контроля, было введено J.Rotter [17], при этом интернальность характеризуется склонностью человека возлагать ответственность за происходящее в его жизни на себя, а экстер-

нальность – склонностью приписывать причины происходящего внешним факторам (окружающей среде, судьбе, случаю) [3]. Результаты исследований, выполненных на близнецах, свидетельствуют, что генетический фактор объясняет около 30% дисперсии, связанной с локусом контроля, т.е. с тем, насколько человек считает себя ответственным за собственные достижения и неудачи [16].

Данные анализа тестирования показали, что по шкале I_d (Rotter-1) в процентном отношении преобладают интернальный ($n=95, 7.9 \pm 0.12$) и экстернальный ($n=79, 2.6 \pm 0.15$) типы (в сумме 87%), при этом промежуточный тип составляет 13% ($n=26, 5.0 \pm 0.0$).

По шкале I_n (Rotter-2) в процентном отношении на первом месте находится экстернальный тип личности ($n=96, 2.1 \pm 0.08$), за ним следует промежуточный тип ($n=68, 5.4 \pm 0.06$) и, наконец, интернальный тип ($n=36, 8.3 \pm 0.11$).

По шкале I_c (Rotter-3) на первом месте находится экстернальный тип личности ($n=127$, 2.8 ± 0.11), за ним следуют интернальный ($n=42$, 8.5 ± 0.10) и промежуточный ($n=31$, 6.0 ± 0.0) типы.

По шкале I_n (Rotter-4) почти половина обследуемых принадлежала к экстернальному типу личности ($n=96$, 2.2 ± 0.12), остальная половина почти равномерно распределена между интернальным ($n=57$, 7.7 ± 0.14) и промежуточным ($n=47$, 5.0 ± 0.0) типами.

По шкале I_m (Rotter-5) респонденты были распределены почти поровну – интернальный ($n=118$, 8.0 ± 0.13) и экстернальный ($n=82$, 2.8 ± 0.16) типы личности. По шкале I_s (Rotter-6) на фоне отсутствия промежуточного типа интернальный тип личности ($n=142$, 8.1 ± 0.12) превалировал над экстернальным ($n=58$, 2.5 ± 0.10), (рис.3.).

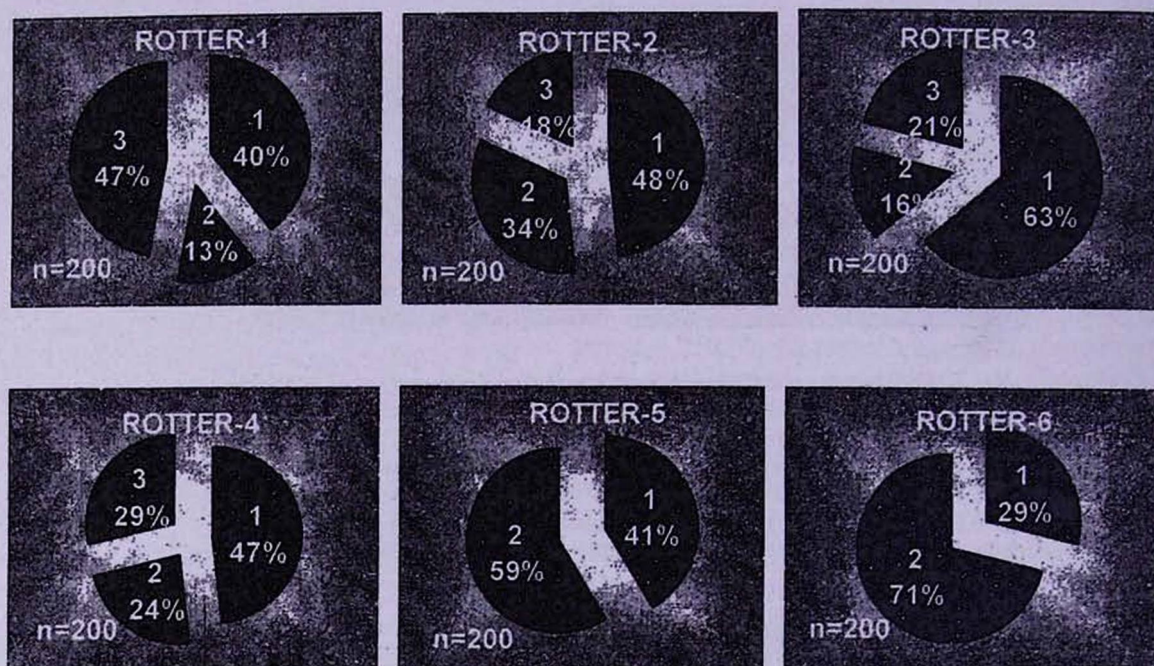


Рис. 3. Распределение обследуемых лиц по опроснику Rotter.

Rotter-1 – интернальность в области достижений,

Rotter-2 – интернальность в области неудач,

Rotter-3 – интернальность в области семейных отношений,

Rotter-4 – интернальность в области производственных отношений,

Rotter-5 – интернальность в области межличностных отношений,

Rotter-6 – интернальность в области здоровья и болезни;

по шкалам 1-4: 1 – экстернальный тип, 2 – промежуточный тип, 3 – интернальный тип;

по шкалам 5,6: 1 – экстернальный тип, 2 – интернальный тип

Следующий этап исследований включил в себя тестирование респондентов по опроснику D.Jenkins – JAS. Полученные результаты свидетельствуют, что 20% ($n=39$, 298.2 ± 4.9) лиц относятся к личностному типу А, у 69% ($n=140$, 393.2 ± 2.8) выявлен личностный тип АВ (промежуточный) и у 11% ($n=21$, 478.3 ± 4.2) тип В. Личность типа А характеризуется выраженным стремлением к первенству и социальному превосходству, всегда актуальным желанием быть неизменно первым,

лучшим во всем, чем занимается личность. Личностному типу В присущи потребность быть в обществе других людей и наладить с ними эмоционально положительные, дружелюбные взаимоотношения. Промежуточный тип АВ совмещает в себе два противоположных мотива типов А и В, ни один из которых не является в такой степени доминирующим, чтобы вытеснить другой. Согласно исследованиям различных авторов, распространенность личности типа А

неодинакова в различных этнических и социокультурных популяциях и колеблется в пределах от 45 до 76%. В то же время считают, что феномен долгожительства в большинстве случаев связан с личностным типом В [6].

Одной из важных личностных характеристик является мотив достижения успеха / избегания неудачи. Среди обследованных в 52% случаев выявлен мотив достижения успеха ($n=114, 154 \pm 0.13$) – заведомо положительный настрой и конструктивный подход в различных видах деятельности и общения. В 46% случаев выявлен промежуточный тип ($n=84, 11.5 \pm 0.16$) – совмещающий два противоположных мотива – достижения успеха и избегания неудачи, ни один из которых не способен вытеснить другой. Среди респондентов практически не выявлен мотив избегания неудачи – априорное избегание гипотетической неудачи.

Из числа показателей интегральной оценки личностного типа существенное значение придается личностной тревожности – склонности, предрасположенности воспринимать достаточно широкий круг ситуаций как угрожающие и реаги-

ровать на них возникновением тревоги различного уровня. При рассмотрении результатов тестирования по шкале самооценки тревожности Spielberger Anxiety Questionnaire принималось во внимание то обстоятельство, что умеренный показатель личностной тревожности считается атрибутивным показателем (нормой). У 49% респондентов выявлен высокий уровень личностной тревожности ($n=99, 53.3 \pm 0.54$), в 4% случаев – низкий уровень ($n=7, 25.5 \pm 1.30$), а в 47% – умеренный уровень ($n=94, 39.8 \pm 0.43$). Среди полученных результатов, заслуживает особого внимания, что у половины обследуемых респондентов выявлен высокий уровень личностной тревожности.

Выявление различных личностных характеристик у респондентов молодого возраста выдвинуло необходимость изучения характера их взаимосвязи на основе корреляционного анализа. На основании проведенного анализа обнаружены положительная и отрицательная корреляция между множеством психометрических показателей (табл.)

Таблица

Корреляция показателей личностных характеристик респондентов (по Spearman)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	M	±SD
1 EPI-1	–	–	–	0.15	0.08	0.16	0.07	0.19	0.01	-0.08	-0.00	0.15	-0.17	3.2	0.09
2 EPI-2	–	–	–	-0.07	0.07	-0.10	0.02	-0.06	0.08	-0.12	-0.24	-0.01	-0.05	13.4	0.25
3 EPI-3	–	–	–	-0.31	-0.17	-0.29	-0.06	-0.34	-0.24	-0.10	-0.23	-0.16	0.64	13.4	0.31
4 Rot-0	0.15	-0.07	-0.31	–	–	–	–	–	–	–	-0.04	0.29	-0.42	4.7	0.16
5 Rot-1	0.08	0.07	-0.17	–	–	–	–	–	–	–	-0.07	0.28	-0.32	5.4	0.19
6 Rot-2	0.16	-0.10	-0.29	–	–	–	–	–	–	–	0.06	0.14	-0.37	4.3	0.17
7 Rot-3	0.07	0.02	-0.06	–	–	–	–	–	–	–	-0.18	0.16	-0.24	4.5	0.18
8 Rot-4	0.19	-0.06	-0.34	–	–	–	–	–	–	–	-0.06	0.32	-0.32	4.4	0.18
9 Rot-5	0.01	0.08	-0.24	–	–	–	–	–	–	–	-0.11	0.21	-0.29	5.9	0.20
10 Rot-6	-0.08	-0.12	-0.11	–	–	–	–	–	–	–	0.09	0.06	-0.03	6.6	0.20
11 JAS	-0.00	-0.24	-0.23	-0.04	-0.07	0.06	-0.18	-0.06	-0.11	0.09	–	-0.30	-0.11	38.3	4.15
12 Reap	0.15	-0.01	-0.16	0.29	0.28	0.14	0.16	0.32	0.21	0.06	-0.30	–	-0.31	13.7	0.17
13 SAQ	-0.17	-0.05	0.64	-0.42	-0.32	-0.37	-0.24	-0.32	-0.29	-0.03	-0.11	-0.31	–	46.0	0.64

Примечание. EPI-1 – шкала искренность/скрытность, EPI-2 – шкала интраверсия/экстраверсия, EPI-3 – эмоциональная устойчивость/неустойчивость, Rot-0 – шкала общей интернальности, Rot-1 – интернальность в области достижений, Rot-2 – интернальность в области неудач, Rot-3 – интернальность в области семейных отношений, Rot-4 – интернальность в области производственных отношений, Rot-5 – интернальность в области межличностных отношений, Rot-6 – интернальность в области здоровья и болезни, JAS – личностные типы А/В, Reap – мотив достижения успеха/избегания неудачи, SAQ – личностная тревожность; M±SD в баллах, коэффициент корреляции (r)

Представленные данные свидетельствуют, что показатель личностной тревожности (SAQ) обследованных положительно коррелирует с показателем, отображающим характер эмоциональной устойчивости EPI-3 ($r = 0.64$), отрицательно – почти со всеми показателями шкал экстернальность/интернальность: Rot-0 ($r = -0.42$), Rot-1 ($r = -0.32$), Rot-2 ($r = -0.37$), Rot-3 ($r = -0.24$), Rot-4 ($r = -0.32$), Rot-5 ($r = -0.29$), а также с мотивом достижения успеха/избегания неудач Reap ($r = -0.31$). Обнаружено, что показатель Reap находится в положительной взаимосвязи со следующими признаками: общая экстернальность/интернальность ($r = 0.29$), экстернальность/интернальность в области достижений ($r = 0.28$), производственных ($r = 0.32$) и межличностных ($r = 0.21$) отношений. Признаки личностных типов А/В отрицательно коррелируют с показателями: интраверсия/экстраверсия ($r = -0.24$), эмоциональная устойчивость/неустойчивость ($r = -0.23$) и мотив достижения успеха/избегания неудач ($r = -0.30$). Выявлена отрицательная корреляционная связь признаков эмоциональная устойчивость/неустойчивость со следующими личностными характеристиками: общая экстернальность/интерналь-

ность ($r = -0.31$), экстернальность/интернальность в области неудач ($r = -0.29$), производственных ($r = -0.34$) и межличностных ($r = -0.24$) отношений.

Таким образом, итогом проведенного психометрического обследования респондентов молодого возраста явилась количественная оценка особенностей следующих личностных характеристик:

- из числа обследованных “тест на искренность” преодолели 85% респондентов;
- преобладали: экстраверты, эмоционально неустойчивый тип личности, по темпераменту – холерики;
- по данным интегральной оценки локуса контроля поведения доминировал экстернальный тип личности;
- среди обследованных преобладал промежуточный личностный тип АВ;
- половина респондентов характеризовалась преобладанием мотива достижения успеха;
- настораживающим является факт выявления у половины лиц молодого возраста высокого уровня личностной тревожности.

Поступила 04.05.07

Երիտասարդ տարիքի հարցման մասնակիցների անճնային առանձնահատկությունների հոգեֆիզիոլոգիական վերլուծությունը

Ի.Է.Սեկոյան

Հետազոտվել են 19-30 տարեկան ($M \pm SD$, 22.7 ± 2.68) գործնականորեն առողջ 234 կամավորներ, որոնցից՝ 102-ը տղամարդ, 132-ը՝ կին: Կիրառվել են հոգեչափման ոլորտում ապացուցողական բժշկության պահանջներին բավարարող միջազգային ստանդարտացված թեստեր: Մասնակիցների թեստավորման վերլուծությունն անցկացվել է համակարգչային մշակված ծրագրով: Տվյալների վիճակագրական մշակումն իրականացվել է SPSS-13 և STATISTICA-6 ծրագրերի միջոցով: Համաձայն հետազոտության տվյալների՝ «անկեղծության թեստը» հաղթահարել է մասնակիցների 85%-ը: Հետազոտ-

վածների մեջ գերակշռում էին՝ էքստրավերտները, անձի հուզականորեն անկայուն տիպը, ըստ խառնվածքի՝ խլերիկները: Վարքի վերահսկման լոկուսի ինտեգրալ գնահատման տվյալների համաձայն գերակայում էր անձի էքստերնալ տիպը: Մասնակիցների մեծամասնությունը պատկանում էր անձի միջանկյալ АВ տիպին: Հետազոտված անձանց կեսին բնորոշ էր հաջողության հասնելու շարժառիթի գերակշռումը: Անհանգստացնող է այն փաստը, որ երիտասարդ տարիքի մասնակիցներից կեսի մոտ հայտնաբերվել է անձի տագնապայնության բարձր մակարդակ:

Psychophysiological analysis of personal features in young respondents

I.E. Sekoyan

Investigations were carried out among practically healthy 234 volunteers in the age of 19-30 years ($M \pm SD$, 22.7+2.68), 102 males and 132 women. International standardized tests meeting the requirements of demonstrative medicine in psychometrics were used. The analysis of respondents' testing results was carried out by developed computer programs. Statistical data processing was carried out by SPSS-13 and STATISTICA-6 programs. According to the investi-

gation data 85% of respondents passed "test for sincerity". Extraverts and emotionally unstable personal type prevailed among surveyed, as to the temperament, there dominated choleric persons. External personal type dominated according to integrated estimation of control locus. The majority of respondents belonged to intermediate personal AB type. The fact of revealing high level of personal anxiety in the half of young respondents was stated.

Литература

1. Айзенк Х., Айзенк М. Исследования человеческой психики. М., 2001.
2. Бройтшам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. М., 1999.
3. Ильин Е.П. Психология индивидуальных различий. СПб., 2004.
4. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика. М., СПб., 2003.
5. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика: методы и тесты. М., 2003.
6. Реан А.А. Психология изучения личности. СПб., 1999.
7. Холл К.С., Лундсей Г. Теория личности. М., 1999.
8. Хьелл Л., Зиглер Д. Теория личности: основные положения, исследования и применение. СПб., 1997.
9. Bienvenu O. J., Stein M.B. Personality and anxiety disorders: A review, J. Personality Disorders, 2003. 17, p.139-151.
10. Cloniger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A psychological model of temperament and character, Archives of General Psychiatry, 1993. 50, p.975-990.
11. Eysenck H., Eysenck S. Manual for Eysenck Personality Inventory. London, 1964.
12. Eysenck H.J. Biological basis of personality. Springfield, IL: Thomas, 1967.
13. Jenkins C.D. Psychologic and social precursors of coronary disease, N.Engl. J.Med., 1972, 284, p.244.
14. Matsudaira T., Kitamura T. Personality traits as risk factors of depression and anxiety among Japanese students, J. Clinical Psychology, 2006, 62, p. 97-109.
15. Nunnally J.C., Bernstein I.H. Psychometric theory. (3rd ed.). New York: McGraw-Hill, 1994.
16. Pedersen L.N., Plomin R., McClearn G.E. et al. Neuroticism, extraversion and related traits in adult twins reared apart and reared together, J. of Personality and Social Psychology, 1988, 55, p. 950-957.
17. Rotter J.B. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement, Psychological Monographs, 1966.
18. Spielberger Ch.D. The effects and methodological issues in anxiety research. In: Anxiety, current trends in therapy and research. (ed. Ch.D.Spielberger), New York-London, 1972.
19. Tanaka E., Sakamoto S., Kijima N., Kitamura T. Different personalities between depression and anxiety, J. Clinical Psychology, 1998, 54, p. 1043-1051.
20. Tomita T., Aoyama H., Kitamura T., Seciguchi C., Murai T. Factor structure of psychobiological seven-factor model of personality: A model revision, Personality and Individual Differences, 2000, 29, p. 709-727.

Սուր աղիքային վարակների համաճարակաբանական պարբերականությունը և կանխատեսումները Գյումրի քաղաքում

Ա.Ա. Անդրյան

ՀՀ ԱՆ ՊՀՀ տեսչության «Շիրակի մարզի փորձագիտական կենտրոն» ՊՈԱԿ, հանրային առողջության բաժին, ք. Գյումրի

Բանալի բառեր. համաճարակաբանական պարբերականություն, աղիքային վարակներ, օրինաչափություններ, սպեկտրալ վերլուծություն, կանխատեսում

Ինչպես հայտնի է, ներկայումս վարակիչ հիվանդությունների տարածվածությունը ոչ միայն չի նվազում, այլ ընդհակառակը՝ ունի աճի միտում: Դրա պատճառը էկոլոգիական, սոցիալ-տնտեսական խնդիրներն են, միկրոօրգանիզմների հակաբիոտիկների հանդեպ ռեզիստանսությունը և այլն:

Ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների՝ աշխարհում մեկ տարում մահացած 51 մլն. մարդուց 16 մլն. բաժին է ընկնում վարակիչ հիվանդություններին: Երեխաների և դեռահասների վաղաժամ մահվան պատճառների կեսից ավելին վարակիչ հիվանդություններն են:

Երկարաժամկետ դիտարկումները ցույց են տվել, որ համաճարակաբանական իրավիճակը ՀՀ-ում եղել է մնում է բարդ ու դժվարին, մասնավորապես աղիքային վարակների տեսանկյունից: Աղիքային վարակների դեմ պայքարի և կանխարգելման, ինչպես նաև ախտորոշման ու բուժման մեթոդները դեռևս չեն ապահովում այս խմբի հիվանդացության կայուն իջեցում: Փոխվել են ինչպես վարակիչ հիվանդությունների բնույթը, այնպես էլ նրանց համաճարակաբանական օրինաչափությունները: Աղիքային վարակների խնդիրը ակտուալ է նաև տնտեսական մեծ վնասների առումով:

Հիվանդացության ներդաշնակ բարձրացումը և կոմունալ բարեկարգման ու պլանային կարգով անցկացվող կանխարգելիչ միջոցառումների ֆոնի վրա հիվանդացության նվազող կորը ունի ռիթմիկ պարբերականություն ժամանակի ընթացքում: Համաճարակային պրոցեսի պար-

բերականության հիմնական գործոններից են բնակլիմայական, սոցիալ-տնտեսական, բժշկա-աշխարհագրական ազդակները, որոնց համալիր ազդեցության ֆոնի վրա վարակիչ հիվանդությունների առանձին նոզոլոգիաների կենսառիթմների ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տալիս բացահայտել համաճարակաբանական օրինաչափություններ, որոնք էլ կանխատեսումների հիմքն են կազմում: Հենց վարակիչ հիվանդությունների պարբերականությամբ է պայմանավորված հիվանդացության պարբերական ակտիվացումը, որն անհնար է կանխել հակահամաճարակային միջոցառումներով, հնարավոր է միայն մեղմել նրա ընթացքը և փոքրացնել ակտիվացման (բռնկման) ամպլիտուդը, նվազեցնել համաճարակային բարդացումները:

Պարբերականության հայտնաբերումն ու պիկների հաճախության ուսումնասիրությունը մեզ կօգնի հավանական կանխատեսումներ անելու և համաճարակաբանական հսկողության մեջ նպատակաուղղվածություն մտցնելու:

Աղիքային վարակների պարբերականությունն ուսումնասիրվել է շատ հայրենական և արտասահմանյան հետազոտողների կողմից, սակայն պարբերությունների որոշման և վիճակագրական բնութագրերի վերաբերյալ միասնական մոտեցման բացակայություն պատճառով տարբեր հեղինակներ ներկայացնում են կոնկրետ վարակների հիվանդացության տատանումների տարբեր փուլեր [1]: Հայտնի է, որ հիվանդացության պարբերական բարձրացումն ու նվազումը աղիքային խմբի վարակների

տարբեր հարուցիչների համար տարբեր է: Այն տարբեր օրինաչափություն ունի մասնա հարուցիչ տարբեր ենթատիպերի համար: Օրինակ՝ Գյումրիի համար Ձոնների շիգելյոզով հիվանդացության պարբերական բարձրացում նկատվում է յուրաքանչյուր 3-4, ապա 6 տարին մեկ անգամ, իսկ Ֆեքսների շիգելյոզի համար՝ 5-7 տարի: Շիգելյոզների գումարային պարբերականությունը ընթանում է 3-2-2-3-ամյա պարբերականությամբ: Բերված փաստերը ցույց են տալիս, որ առկա է վարակիչ հիվանդությունների պարբերական կենսառիթմ՝ կապված հարուցիչ, որպես կենսաբանական էակ, տեսակը պահպանելու պահանջի հետ: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել համաճարակաբանական օրինաչափությունների վրա ազդող բոլոր արտաքին գործոնները, որոնց երկարատև ազդեցության դեպքում համաճարակային պարբերականությունը կայունանում է: Մակայն գիտատեխնիկական անմիջապես առաջընթացի մեր դարաշրջանում այդ գործոնները շատ փոփոխական են, ինչն էլ անհրաժեշտություն է ստեղծում մշտապես հաշվի առնել փոփոխվող օրինաչափությունները, դրանց վրա ազդող գործոնների դերը վարակների պարբերականության շեղումների վրա:

Ուստի փոփոխվող օրինաչափությունների ընթացքը վերահսկելու և ճշգրիտ կանխատեսումներ անելու համար անհրաժեշտ է այդ գործոնների խորը, շարունակական ուսումնասիրություն:

Համաճարակաբանական պրոցեսների իրական պարբերականությունը բացահայտելու համար անհրաժեշտ է միասնական մոտեցում խնդրին՝ կիրառելով ժամանակակից տեղեկատվական տեխնոլոգիաներն ու մաթեմատիկական մեթոդոլոգիան:

Նյութը և մեթոդները

Որևէ ռիթմիկ պրոցեսի պարբերականության ուսումնասիրության համար օգտվում են ներդաշնակության և ժամանակային (վարիացիոն) շարքի սպեկտրալ վերլուծության մեթոդից: Համաճարակային պրոցեսի պարբերականությունը բացահայտելու համար կարելի է օգտվել ներդաշնակ վերլուծության մեթոդից: Վերլուծության պրոցեսը իրենից ներկայացնում է իրական ներդաշնակության վերջնական գումարի արժեք [8].

$$Z(t) = A_0 + \sum_{j=1}^n (A_j \cos \omega_j t + B_j \sin \omega_j t) + \Sigma_{(t)} = 1, N \quad (1)$$

Այս մեթոդով ստացված թվերի շարքը օգտագործվեց համաճարակային պրոցեսի կանխատեսումների համար, սակայն այն չէր կարող ստույգ լինել, քանի որ մեթոդը ճիշտ է ներդաշնակ տատանումների համար, երբ ժամանակի ընթացքում ամպլիտուդը և հաճախությունը հաստատուն են: Այս ձևով միայն ապացուցվում է հիվանդացության պարբերականության առկայությունը:

Համաճարակաբանական պարբերականությունը ներդաշնակ լինել չի կարող, քանի որ լինելով բնական կենսաբանական պրոցես, ենթարկվում է բազմաբնույթ փոփոխվող արտաքին գործոնների ներգործությանը: Այդ է պատճառը, որ ներդաշնակ վերլուծության մեթոդը տվել է ոչ լիարժեք կանխատեսումներ և հիասթափեցրել մասնագետներին այդ ուղղությամբ աշխատանքները շարունակելու և խորացնելու:

Կարճաժամկետ դիմամիկայում հետազոտու-

թյունները ճշգրիտ պարբերականություն և համաճարակաբանական օրինաչափություններ չեն կարող բացահայտել: Ինչքան մեծ է դիտարկվող ժամանակահատվածը, այնքան ավելի մեծ

ճշտությամբ կորոշվի պարբերականության փուլը՝ T: Հաշվի առնելով աղիքային վարակների էթիոլոգիական, կլինիկական և համաճարակաբանական առանձնահատկությունները բնության մեջ նրանց հարուցիչների համատեղ շրջանառության ժամանակ, մեր կողմից անցկացվեց աղիքային վարակների հիվանդացության դիմամիկայի հետախյաց համաճարակաբանական ուսումնասիրություն (1977-2007թթ.) աղիքային խմբի առանձին վարակների համար:

Իրական համաճարակային օրինաչափությունը պարզաբանելու և կանխատեսումներ անելու համար օգտվել ենք ժամանակային շարքի սպեկտրալ վերլուծության մեթոդից և Բյուրի-Բալոյի թաքնված պարբերականության բացա-

հայտնաբերվում են մեթոդով նվազեցրել սխալի հավանականությունը՝ ստացված պարբերականությունը մոտեցնելով բնական, իրական կենսառիթմին: Ժամանակային շարքի սպեկտրալ վերլուծություն կատարելու համար պետք է ունենալ սպեկտրալ խտության ֆունկցիայի արժեքը՝ $f(\omega_j)$, որն ունի հետևյալ տեսքը [4].

$$f(\omega_j) = 1/2\pi (\gamma_0 \lambda_0 + 2 \sum_{k=1}^m \lambda_k \gamma_k \cos \omega_j k) \quad (2)$$

որտեղ γ -ն կոմպրիսիայի արժեքն է, λ_k -ն՝ Պարզենի գործակիցը, որն ստանում ենք հետևյալ բանաձևով.

$$\lambda_k = \begin{cases} 1-6k^2/m^2(1-k/m), & 0 \leq k \leq m/2 \\ 2(1-k/m)^3, & m/2 \leq k \leq m \end{cases} \quad (3)$$

(2) և (3) արտահայտություններում m -ը կետերի քանակն է, որոնցով գնահատվում է սպեկտրը: Սպեկտրալ խտության ֆունկցիայի վերլուծությունը կատարվում է համանուն գրաֆիկի օգնությամբ, որի վրա առանձնացվում են պիկերը, որոնք համապատասխանում են հետազոտվող պրոցեսի ամենաէական հաճախություններին: Ընդ որում, եթե պիկը դիտվում է արագիսների J կետում, ապա նրան համապատասխանում է T պարբերությամբ ցիկլ, որտեղ $T = 2m/j$:

Բյուի-Բալոյի մեթոդը համանման է ներդաշնակ վերլուծությանը և տարբերվում է միայն նրանով, որ ներդաշնակությունների թիվը հետազոտման ընթացքում կարող է փոփոխվել: Ինչպես սպեկտրալ վերլուծության մեջ, այնպես էլ այստեղ նույնպես կառուցվում են հատուկ գրաֆիկական ժամանակագրամներ, որտեղ պիկերը համընկնում են հետազոտվող պրոցեսի իրական ցիկլերին և ստացվում են փորձնական և իրական փուլերի համընկնելու դեպքում [7]:

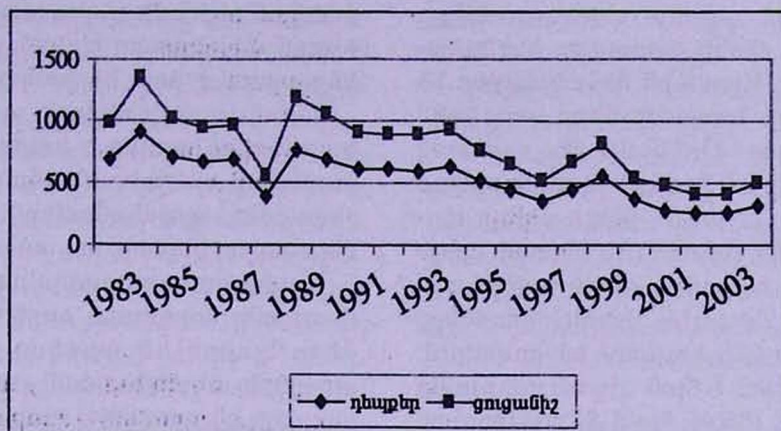
Ժամանակային շարքի սպեկտրալ վերլուծություն անցկացվել է $m = 12$ և $m = 9$ դեպքում, որտեղ m -ը պիկերի թիվն է, որով գնահատվում

է սպեկտրը: Հետագա հետազոտությունների ընթացքում հաստատվել է, որ համեմատաբար հուսալի գնահատական ստացվում է $m = 12$ դեպքում [5]:

Միայն մեծածավալ նյութի արագ և անթերի մշակումը և համաճարակաբանական պրոցեսի բազմաբնույթ վերլուծությունը կտա կանխատեսումներ անելու հնարավորություն [2]: Նման համակարգված, նախօրոք ծրագրված արդյունավետ պայքարի միջոցներով կարելի է հասնել նկատելի արդյունքների: Մեր կողմից կատարված աշխատանքները GIS (Geographic Information System) ծրագրով և վերը նշված մեթոդի կիրառմամբ Գյումրի քաղաքում վերջին 5 տարիների ընթացքում տվել են գործնական զգալի տեղաշարժեր: GIS աշխարհագրական վերլուծական համակարգը հնարավորություն է տալիս ստեղծել տեղեկատվական մեծածավալ թվայնացված բազա և ծրագրի ալգորիթները կիրառել համաճարակաբանական վերլուծություններ կատարելու, օրինաչափություններ բացահայտելու և դրանց հիման վրա կանխատեսումներ անելու համար [9]:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ժամանակային շարքի սպեկտրալ վերլուծությունը, որը բնութագրում է ՄԱՎ հիվանդությունը 30 տարվա ընթացքում, թույլ է տալիս հաստատելու համաճարակային պրոցեսի բազմառիթմիկությունը: Պարզվել է, որ աղիքային խմբի առանձին նոզոլոգիական ձևերի հիվանդացության համար կա յուրահատուկ պարբերականություն: Այսպես, տեսականորեն, վերը նշված մեթոդով ընդհանուր աղիքային խմբի հիվանդությունների համար ստացվել է հետևյալ պարբերականությունը՝ 3,3 - 2,7 - 5 - 4,6 - 5,5 - տարվա ընդմիջումներով, ինչը համընկնում է գործնականում արձանագրված սկստիվությանը՝ 3 - 2 - 5 - 5 - 5 օրինաչափությամբ (նկ. 1):



Նկ. 1. Ընդհանուր աղիքային խմբի վարակները Գյումրի քաղաքում 1984-2004 թթ.

Ջուգահեռ օրինաչափություն է նկատվում հիվանդացման կլինիկական ընթացքի ծանրության համար՝ կարճ ցիկլերի (3-ամյա) ժամանակ հարուցչի հատկությունները (ախտածնություն, վիրուլենտություն, տոքսիգենություն, կայունություն) թույլ են արտահայտվում, երկար ցիկլերի ժամանակ մրանք դառնում են ավելի ազդեցիկ:

ՄԱՎ սպեկտրալ խտության ֆունկցիայի գրաֆիկում առկա են վերը նշված պարբերու-

թյուններով բարձր և բռնկումային հիվանդացությունների պիկեր, ընդ որում տատանման գումարային կառուցվածքը արտահայտվում է 2 հիմնական ռիթմով՝ 3 և 5-ամյա, ընդ որում 5-ամյա ցիկլը արտահայտվում է ավելի ցայտուն, հիվանդացությունը ավելի բարձր մակարդակի վրա է (նկ. 2): Նույն մեթոդաբանությամբ աղիքային վարակների մոզոլոգիաների համար ստացվել են հետևյալ վարիացիոն շարքերը.

Որովայնային տիֆ՝

Այլ սալմոնելոզներ՝

Բակ. դիզենտերիա՝

Գաստրոէնտերոկոլիտներ՝

Վիրուսային հեպատիտ "Ա"՝

Սննդային տոքսիկոինֆեկցիա՝ 2 - 4 - 2 - 2 - 4 - 4 - 2 - 4 - 2 - 2 (1985-1987-1991-1993-1995-1999-2003)

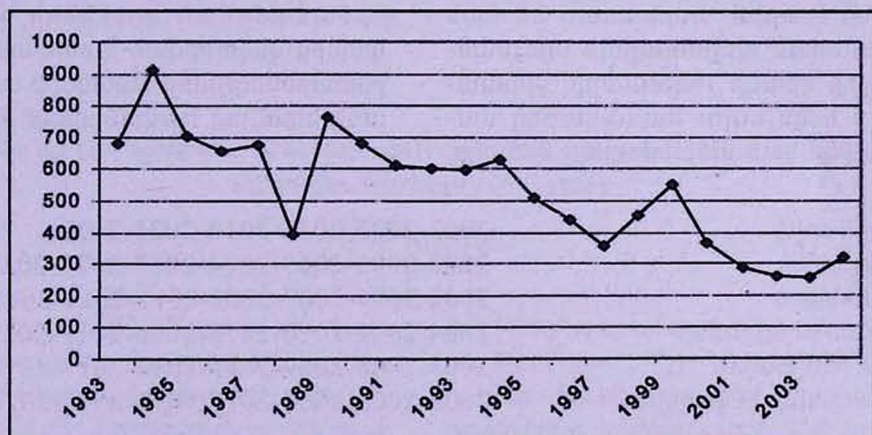
5 - 5 - 3 - 5 - 5 - 3 (1984-1987-1989-1992-1997-2002)

3 - 3 - 4 - 5 - 3 - 3 - 4 - 5 (1984-1987-1990-1994-1999-2002)

3 - 2 - 2 - 3 - 2 - 2 - 3 (1984-1989-1991-1994-1998-2001-2004)

3 - 3 - 3 - 3 (1984-1987-1989-1990-1992-1994-1998-1999-2001-2004)

2 - 3 - 3 - 2 - 3 - 3 (1984-1986-1989-1993-1996-1999-2001-2003)



Նկ. 2. ՄԱՎ սպեկտրալ խտության ֆունկցիան

Հայտնաբերված օրինաչափությունները կանխատեսում են ռիսկի մոտավոր, հավանական ժամանակներ: Առանձին կենսառիթմեր են բացահայտվել նաև հարուցիչների առանձին շնառիթմերի համար: Օրինակ՝ *Sh. sonnae*-ն ակտիվանում է 2-3 և 12-ամյա պարբերական ռիթմով, ընդ որում 12-ամյա ցիկլը ավելի արտահայտված, իսկ *Sh. flexneri*՝ 5 և 8 տարի պարբերականությամբ, հնգամյա ցիկլը ավելի արտահայտված է: *Sh. flexneri*-ի ակտիվացումները մոտ 2,5 անգամ ավելի հաճախ են կրկնվում, ինչով էլ բացատրվում է նրա գերակշռությունը շիզոֆրենիայի խմբում (85%): Կամ *S. typhimurium* ենթատիպի պարբերական ֆունկցիայի գրաֆիկում սպեկտրալ խտությունն ունի 3 և 9 -ամյա պարբերականություն՝ եռամյա ցիկլի արտահայտվածությամբ և 6 և 12-ամյա կենսառիթմ *S. enteritidis* ենթատիպի համար, ինչով էլ պայմանավորված է *S. typhimurium*-ի գերակշռությունը: Դա բացատրվում է հակաբիոտիկների և ախտահանիչ նյութերի նկատմամբ նրա կայունությամբ:

Ամերիկացիները և մշել, որ արտահայտված բարձրացումները (պիկեր) և անկումները գույնային առումով բոլոր աղիքային վարակների համար ունեն ընդհանուր նվազման և կայունացման միտում, այսինքն, համեմատած մախորդ պարբերության հետ ավելի ցածր մակարդակի վրա են:

Ներկայումս ակտիվանում է հարուցիչների փոխանցման ջրային գործոնի դերը, ինչն էլ ջրային բուկտումների առաջացման իրական վտանգ է ստեղծում: Մա տեսակի կենսաբանական հաշվեկշիռը կարգավորող կենսաբանական պրոցես է, որին նպաստում են նաև սոցիալ-տնտեսական անբավարար պայմանները, խմելու ջրի որակի շեղումները, ջրամատակարարման և կոյուղու համակարգի սահմանափակումները և անբավարար վիճակը,

բնական աղետները, քաղաքական ճգնաժամերը և այլն: Հետևաբար հիվանդացության նվազումը ենթադրում է նոր, հերթական վերելքի սկիզբ:

Բյուի-Բալոյի մեթոդը պարբերականության հաշվարկին տալիս է շտկում՝ բացահայտում է բացված պարբերականություն՝ կենսառիթմի շեղումներ՝ պայմանավորված տատանումների վրա ազդող վերոհիշյալ արտաքին գործոններով:

Համաճարակաբանական պրոցեսի ակտիվացմանը նպաստող գործոններն ու պայմանները կարող են դառնալ համաճարակային պրոցեսի ակտիվացման չափորոշիչներ, որոնք տարբեր են առանձին տարածաշրջանների համար: Ելնելով տարածքին բնորոշ հիվանդացության միջին հարաբերական ցուցանիշից (ՄՀՑ) իրավիճակը կարելի է գնահատել լարված, հիվանդացությունը՝ բուկտումային, եթե հիվանդացման արժանագրված դեպքերը գերազանցում են այդ ցուցանիշի վերին սահմանը: Կենսաբանական ցիկլը պայմանավորված է բնակչության կանգնած գործոններով՝ հարուցիչ զարգացման համար պայմանների բարելավման հետ կապված: Այդ գործոններից ամենակարևորը օդի միջին ամառային ջերմաստիճանն ու միջին տարեկան տեղումների թիվն են: Կենսաբանական ցիկլը խթանում են նաև բնական գլոբալ բնության գործոնները՝ երկրի բնական մագնիսական դաշտն ու արևի ակտիվացումները [6]:

Օգտվելով ժամանակային շարքի սպեկտրալ վերլուծությունից, Գյումրիի համար որոշվել են աղիքային առանձին վարակների ռիսկի ժամանակաշրջաններ, որոնք եթե ոչ բուկտումային, ապա, ամենայն հավանականությամբ, բարձր հիվանդացման տարիներ կլինեն: Ըստ մեր կողմից կատարված կանխատեսումների՝ պարբերականությունը առանձին վարակների համար ունի հետևյալ հավանական ժամանակացույցը.

Որովայնային տիֆ
Այլ սալմոնելոզներ
Բակ. դիզենտերիա
Գաստրոէնտերոկոլիտներ
Վիրուսային հեպատիտ "Ա"
Սննդային տոքսիկոինֆեկցիա

2002-2005-2015-2018-2025-2030
2002-2005-2009-2014-2017-2021-2026
2002-2005-2007-2009-2011-2013-2015-2018-2020-2022
2004-2007-2010-2013-2016-2019-2021-2021-2024
2003-2006-2009-2011-2014-2017-2019-2022
2003-2005-2009-2011-2013-2017-2021-2023-2027

Միայն մշտական մոնիթորինգը և ընթացիկ ու հետադադարապես համաճարակաբանական հետազոտությունն է հստակ համաճարակաբանական օրինաչափությունների բացահայտման հնարավորություն տալիս: Ժամանակակից տեղեկատվական տեխնոլոգիաների կիրառմամբ կատարված սպեկտրալ վերլուծությունը և ստացված ժամանակային շարքի մուտքագրման արդյունքում ստեղծված տեղեկատվական բազան հնարավորություն կտա դիտակտիկ դարձնել վարիացիոն թվային շարքը և համապատասխան կանխատեսումները: Նման հնարավորություն տալիս են համակարգչային քարտեզագրական ծրագրերը, մասնավորապես Arc View GIS աշխարհագրական տեղեկատվական համակարգը: Այս ծրագրով ստացված, թվայնացված քարտեզների միջոցով հնարավոր է ստանալ վարակների տարածքա-ժամանակային բաշխվածությունը, ցուցանիշների տարածվածությունը, տարածքի վարակվածության չափը, ինչը հնարավորություն է տալիս հակահամաճարակային միջոցառումները դարձնել նպատակաուղղված և օպերատիվ, խնայել միջոցներն ու ռեսուրսները:

Ելնելով նշված մեթոդոլոգիայի կիրառման արդյունավետությունից.

- առաջարկվում է կիրառել ժամանակային շարքի սպեկտրալ վերլուծության և Բյուի-Բալոյի մեթոդները վարակիչ հիվանդությունների պարբերականությունը ուսումնասիրելու համար;

- բացահայտել համաճարակային պրոցեսի ցիկլի զարգացումը մաթեմատիկական մեթոդով, որպես կանխատեսումների օբյեկտիվ բնութագիր;

- կատարել տեղանքի խորը, համաճարակաբանական հետազոտություն տարածքի բժշկաաշխարհագրական առանձնահատկությունները, համաճարակաբանական օրինաչափությունները, պարբերականության վրա ազդող արտաքին գործոնները բացահայտելու համար;

- վերլուծությունը արագ և անթերի կատարելու, պատկերը դիտակտիկ դարձնելու համար կիրառել Arc View GIS ծրագրային փաթեթը:

Поступила 09.02.07

Цикличность эпидемического процесса и прогнозирование заболеваемости острыми кишечными инфекциями в г. Гюмри

А. А. Андриян

Эпидемический процесс (ЭП) протекает циклично. Показано, что кривые представляют собой сумму полигармонических колебаний и являются осью ЭП. Продолжительность цикла ОКИ равна 17-18 годам, его конфигурация

устойчиво сохраняется в течение длительного времени. Характер и устойчивость циклов ЭП дают возможность прогнозировать заболеваемость ОКИ.

Cycles of the epidemic process recurrence and prognostication of enteric infections morbidity in Gumry

A. A. Andryan

The epidemic process (EP) of enteric infections morbidity proceeds in cycles. As shown in this study, cyclic curves are the sum of polyharmonic fluctuations being the axis of EP. The duration of one cycle

is 17-18 years, and its configuration is stable for a long period of time.

The character and stability of EP cycles provide grounds for prognostication of enteric infection morbidity.

Գրականություն

1. *Василов В. И., Новиков А. И., Замотин Б. А.* Проявления цикличности в эпидемическом процессе дизентерии, Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1982, 5, с. 26-30.
2. *Карцев А. Д.* Цикличность и прогнозирование заболеваемости шигеллезами в России, Ж. микробиологии, 2000, 1, с. 57-60
3. *Андерсон Т.* Статистический анализ временных рядов, М., 1977
4. *Дженкинс Г., Ваттс Д.* Спектральный анализ и его приложения, 1971-72, часть 1, 2.
5. *Максимов А. А.* Многолетние колебания численности животных, их причины и прогноз, Бирск, 1984.
6. *Покровская Т. В.* Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли, М., 1971.
7. *Серебренников М. Г., Первозванский А. А.* Выявление скрытых периодичностей, М., 1965.
8. *Гренджер К., Хатанака М.* Спектральный анализ временных рядов, М., 1972.
9. Arc View GIS. The Geographic Information System for Everyone

Содержание

Обзорные статьи

Аракелян К.П., Худавердян Д.Н.

О некоторых экстрагипофизарных механизмах регуляции адренокортикальной функции3

Мелконян К.В.

Нарушения внутриклеточного Ca^{2+} гомеостаза, скорости окислительной утилизации глюкозы, фосфолипидного обмена в головном мозге в условиях гипокинезии и под влиянием ГАМК-ергических веществ15

Теоретическая медицина

Судзясн Ц.М., Степанян Л.А., Григорян А.Ю.

Действие иммуномодулятора – тималина на сдвиги в содержании гистамина в миокарде, крови, головном мозге в норме и при иммобилизационном стрессе32

Карагезян К.Г., Бдоян О.К., Мелкумян А.В., Казарян А.В., Ордян В.В.

Особенности течения перекисеобразовательного процесса в микросомальной фракции печеночной ткани белых крыс при адреналиномодулированной гипергликемии38

Карамян Н.Ю., Мкртчян Л.Н., Манрикан М.Г., Аброян Л.О.

Изменения цитометрических показателей ядра и ядрышек при алюминийном токсикозе в клеточных культурах человека44

Ваганян Л.Г., Геворкян Э.Г., Татевосян Н.Э., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г., Малоян В.А., Айрапетян Н.А., Малоян Н.М.

Вегетативные показатели сердечного ритма у студентов при умственной нагрузке49

Клиническая медицина

Мелконян М.Г., Акопян Г.В., Тадевосян А.Ю., Батикян Т.Б., Амирханян Е.С., Альтман А., Тадевосян Ю.В.

Ацилирование липидов арахидоновой кислотой и образование липидных вторичных посредников в анти-CD3/CD28 костимулированных лимфоцитах в норме и при различных формах лейкемии56

Дадбашян С.С.

Значимость некоторых биохимических показателей в диагностике легочных осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях64

Сарибекян К.С.

Статус питания детей раннего возраста в период социально-экономического развития Армении70

Зейналян Н.А.

Особенности и уровень общей заболеваемости людей пожилого и старческого возраста по обращаемости в поликлиническую службу79

Акопян С.В.

Нарушение сексуальной функции у инфертильных мужчин84

Секоян И.Э.

Психофизиологический анализ личностных особенностей респондентов молодого возраста87

Андрян А.А.

Цикличность эпидемического процесса и прогнозирование заболеваемости острыми кишечными инфекциями в Гюмри94

Contents

Reviews

- Arakelyan K.P., Khudaverdyan D.N.*
About some extrahypophyseal regulatory mechanisms of adrenocortical function3

- Melkonyan K.V.*
Shifts of intracellular Ca^{2+} homeostasis, rate of the aerobic utilization of glucose, phospholipid metabolism in brain in conditions of hypokinesia and under the influence of the GABA-ergic substances15

Theoretical Medicine

- Sudjyan C.M., Stepanyan L.H., Grigoryan A.Yu.*
The action of immunomodulator thymaline on the changes of histamine level in myocardium, blood, brain in normal conditions and at immobilization stress32

- Karageuzyan K.G., Bloyan H.K., Melkumyan A.V., Ghazaryan A.V., Ordyan V.V.*
Peculiarities of peroxide formation processes in rat liver tissue microsomal fraction at adrenaline modulated hyperglycemia38

- Karalyan N. Yu., Mkrtichyan L. N., Manrikyan M. H., Abroyan L. O.*
Changes in nuclear and nucleolar cytometric indices under the action of aluminium toxicosis in human cellular cultures44

- Vahanyan L.G., Gevorgyan E.G., Tadevosyan N.E., Tadevosyan I.G., Kostanyan E.G., Maloyan V.H., Hayrapetyan N.A., Maloyan N.M.*
Vegetative indices of heart rhythm among students under intellectual assignments49

Clinical Medicine

- Melkonyan M.H., Hakobyan G.V., Tadevosyan A.Yu., Batikyan T.B., Amirkhanyan E.S., Altman A., Tadevosyan Yu.V.*
Acylation of lipids by arachidonic acid and generation of lipid second messengers in anti-CD3/CD28 costimulated lymphocytes at norm and diverse forms of leukemia56

- Daghbashyan S. S.*
Significance of some biochemical indices for diagnosis of pulmonary complications at lymphoproliferative diseases64

- Saribekyan K.S.*
Nutrition status of children of early age in the social-economic development period in Armenia70

- Zeinalyan N. A.*
The specificity and level of general morbidity of elderly people according to their appliance for medical ambulatory care79

- Hakobyan S. V.*
Sexual dysfunction in men with infertility84

- Sekoyan I.E.*
Psychophysiological analysis of personal features in young respondents87

- Andryan A.A.*
Cycles of the epidemic process recurrence and prognostication of enteric infections morbidity in Gummy94