

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.

Заместитель главного редактора

Адамян К. Г.

Assistant Editors

Zifian A. V.

Adamian K.G.

Ответственный секретарь

Баласанян М.Г.

Secretary-in-Chief

Balasyan 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.

Брекер А. (США)

Вартазарян Н. Д.

Галстян А. М.

Гангули А. (Индия)

Дини Л. (Италия)

Зинкович И. И. (Украина)

Мелик-Пашаян М. А.

Мирзоян Р. С. (Россия)

Мкртчян Л. М.

Оганесян Н. М.

Оганесян С. С.

Оганов Р. Г. (Россия)

Прохоров А. В. (Беларусь)

Саруханян О. В.

Середенин С. Б. (Россия)

Сисакян С. А.

Ханамиян 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)

Mkrтчian 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)

Կրիպտոսպորիդիոզ. ժամանակակից պատկերացումներ

Հ.Շ. Մաթևոսյան, Հ.Ս. Հովհաննիսյան

Մ.Հերացու անվ. ԵրՊԲՀ, բժշկական կենսաբանության և գենետիկայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի 2

Բանալի բառեր. *Cryptosporidium parvum*, կրիպտոսպորիդիոզ, դասակարգում, գենետիկա, համաճարակաբանություն, փոխանցման ուղի, կենսացիկլ, ախտածագում, կլինիկա, ախտորոշում, բուժում

Ընդհանուր տեղեկություններ

Cryptosporidium parvum-ը (CP) հայտնաբերվել է E. Tyzzer-ի կողմից դեռևս 1912 թ. [14, 30, 31], սակայն մարդու մոտ կրիպտոսպորիդիոզի (ԿՍ) առաջին դեպքը գրանցվել է 1976 թ. 3-ամյա մի աղջնակի մոտ, որը մինչ այդ երկու շաբաթ տառապում էր սուր գաստրոէնտերիտով [23]: Այսպիսով, 1976 թ. CP ճանաչվեց որպես մարդու ԿՍ-ի հարուցիչ: 1982 թ., երբ ԱՄՆ-ում բռնկվեց ՉԻԱՀ-ի համաճարակը, ՉԻԱՀ-ով հիվանդների մոտ դիտվեց կրիպտոսպորիդիոզի դեպքերի թվի աճ: Պարզվեց, որ CP ՉԻԱՀ-ով հիվանդների մոտ խորացնում է ինունասուսուրբսիան և ԿՍ հանդիսանում է ՉԻԱՀ-ի 26 ինդիկատոր հիվանդություններից մեկը:

Համաճարակաբանությունը և փոխանցման ուղիները

2002 թ. տվյալներով լուծից (դիարեա) գանգատվող ՄԻՎ-ով հիվանդների մոտ ԿՍ-ի տարածվածությունը ամբողջ աշխարհում կազմել է 32% [12]: Խրոնիկական ԿՍ-ով տառապում է ՉԻԱՀ-ով հիվանդների 10%-ը զարգացած երկրներում և 40%-ից ավելին՝ որոշ զարգացող երկրներում: Մակայն վերջին տարիներին ԿՍ-ով տառապող ՉԻԱՀ-ով հիվանդների իրական թիվը նվազել է, ինչը հավանաբար պայմանավորված է ՉԻԱՀ-ով հիվանդների բուժման արդյունավետության մեծացմամբ [32]:

ԿՍ-ը գրանցվել է բոլոր մայրցամաքներում՝ և՛ գյուղաբնակների, և՛ քաղաքաբնակների մոտ բոլոր տարիքային խմբերում [7, 21]: Փոխան-

ցումը սովորաբար տեղի է ունենում ֆեկալ-օրալ ճանապարհով, հաճախ տնային կաթնասունների կղանքով աղտոտված ջրի միջոցով: Այսպես, ԱՄՆ-ում գրանցվել է ԿՍ-ի 6 խոշոր բռնկում՝ խմելու ջրի վարակման հետևանքով [13, 18]: Չարգացած երկրներում կղանքի միջոցով մշտապես CP օվոցիստներ է արտազատում բնակչության մոտավորապես 0.4%-ը և լուծի կապակցությամբ հոսափտալացված հիվանդների 2.0-2.5%-ը: ԱՄՆ-ի բնակչության 30-35%-ը (ըստ մի այլ հետազոտության՝ 50%-ից ավելին) հակամարմիններ ունի CP նկատմամբ [32]: ԿՍ-ը խրոնիկական լուծի պատճառ է հանդիսանում նաև քաղցկեղով հիվանդների մոտ [12], իսկ CP օվոցիստները հայտնաբերվել են նաև փոխպատվաստված երկվամյակ և հեմոդիալիզի վրա գտնվող հիվանդների կղանքի նմուշներում [3]:

Մարդը կարող է վարակվել ԿՍ-ով՝ ա) վարակված ջրի միջոցով, բ) կենդանիների՝ հատկապես գառների և հորթերի կղանքի հետ շփման հետևանքով, գ) մարդկանց՝ միմյանց հետ անմիջական շփման հետևանքով, դ) վարակված հում սննդամթերքի միջոցով [14]:

Միջավայրում CP բանակի մեծացմանը կարող են նպաստել որոճող կենդանիները, խոզերը, կատուները և այլն: Փորձերից մեկում 4՝ օրական հորթերին per os ճանապարհով արհեստականորեն վարակել են CP 25 մլն օվոցիստներով: Կղանքում օօցիստները սկսվել են հայտնաբերվել 6-8 օր հետո: 24 ժ ընթացքում գրանցվել է նվազագույնը 2 մլրդ, իսկ առավելագույնը՝ 24 մլրդ օօցիստ: Պարզվել է, որ 1 շաբաթվա ընթացքում 1 հորթի կղանքով արտաքին միջավայր է անցնում մոտ 50 մլրդ

օվոցիստ [32, 33]: CP օվոցիստները ապակտիվանում են տաքացումից, սառեցումից և չորացումից, ինչպես նաև զգայուն են ուլտրամանուշակագույն ճառագայթման նկատմամբ [4]: Երկու և ավելի ժամ չորացումը կործանարար է CP-ի օվոցիստների համար [27]: Ուստի ջերմային մշակման ենթարկված և չորացրած սննդամթերքն ապահով է համարվում [1]: Ինունաֆլյուորեսցենտային հետազոտությունը ներկայումս ամենահաճախ կիրառվող մեթոդն է միջավայրի նմուշներում օվոցիստների որոշման համար: Քանի որ CP-ի օվոցիստներն (որոնք կարելի է հայտնաբերել գետակներում և լճակներում) ունեն շատ փոքր չափեր (4-6 մկմ տրամագիծ) և կայուն են քլորի և այլ ախտահանիչ նյութերի նկատմամբ, ապա չի երաշխավորվում ջրի բավարար մաքրումը: Բացի այդ, CP-ի ախտորոշիչ տեստավորում կատարող լաբորատորիաների ճշգրտության աստիճանը լայնորեն տատանվում է՝ պայմանավորված օվոցիստների կոնցենտրացման ոչ հզոր տեխնիկայով և հայտնաբերիչ նյութերի ու ջրիմուռների փոխազդեցությամբ [32]:

Դասակարգումը

CP-ը 3-5 մկմ չափերով մակարոյժ նախակենդանի է, պատկանում է *Cryptosporidium* ցեղին: Ներկայումս *Cryptosporidium* ցեղի դասակարգումը հետևյալն է՝ տիպ՝ *Apicomplexa* [Levine, 1970], դաս՝ *Conoidasida* [Levine, 1988], ենթադաս՝ *Coccidiasina* [Leuckart, 1879], կարգ՝ *Eucoccidiorida* [Leger et Duboscq, 1910], ենթակարգ՝ *Eimeriorina* [Leger, 1911], ընտանիք՝ *Cryptosporidiidae* [Leger, 1911], ցեղ՝ *Cryptosporidium* [Tyzzer, 1907] [17]: CP-ը ազգակից է բժշկական մեծ նշանակություն ունեցող այնպիսի *Coccidia*-ների, ինչպիսիք են *Toxoplasma gondii*-ն, *Isospora belli*-ն և *Plasmodium*-ի տեսակները: 2004 թ. դրությամբ հայտնաբերվել են *Cryptosporidium*-ի 22 տեսակներ (*C. parvum*, *C. muris*, *C. baileyi*, *C. wrairi*, *C. meleagridis*, *C. serpentis*, *C. canis*, *C. felis* և այլն) [24, 26]:

Գենետիկան

CP-ն ունի առնվազն 2 գենոտիպ՝ 1 և 2: Գենոտիպ 1-ը կամ H (անգլ. human՝ մարդկային) կոչվում է նաև *Cryptosporidium hominis*, ախտահարում է գերազանցապես մարդկանց: Գենո-

տիպ 2 կամ C (անգլ. calf՝ հորթ) դասական CP-ն է, որն ախտահարում է և՛ կենդանիներին, և՛ մարդկանց: Գենոտիպ 1-ը ավելի ազդեցիկ է մարդու հանդեպ և դրա դեպքում բացահայտ շրջանի տևողությունը մոտ 2 անգամ գերազանցում է գենոտիպ 2-ին և կազմում մոտ երկու շաբաթ: Յուրաքանչյուր սպորոզոիտի հապլոիդ կորիզում գտնվում են 8 քրոմոսոմներ, որոնք պարունակում են 10.1-10.4 մլն ազոտային հիմքեր՝ շատ քիչ ինտրոններով: Պարզվել է նաև 15-20 գենների լրիվ հաջորդականությունը [32]: 2000 թ. սպորոզոիտների ցիտոպլազմայում հայտնաբերվել են Ռ-ԵԹ-ի 2 տիպի մոլեկուլներ, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի 1000-ական պատճեն, որոնք իրենցից ներկայացնում են *Partitiviridae* ընտանիքին պատկանող վիրուս [15]:

Կենսացիկլը և ախտածագումը

CP-ի կենսացիկլը տեղի է ունենում մեկ տիրոջ օրգանիզմում, ինչով էլ տարբերվում է *Toxoplasma gondii*-ից [7]: Մարդը կարող է վարակվել կյանքի ցանկացած ժամանակահատվածում, և միայն պատվաստման դեպքում է առաջանում լրիվ կամ մասնակի իմունիտետ: CP-ի կենսացիկլը սկսվում է, երբ մարդը (կամ կենդանին) օվոցիստներ է կուլ տալիս [11]: Յուրաքանչյուր օվոցիստ ունի 4-6 մկմ տրամագիծ և պարունակում է 4 սպորոզոիտ, յուրաքանչյուրը՝ 2.0-2.5 մկմ տրամագծով: Սպորոզոիտները թափանցում են զստադու առանձին էպիթելիոցիտների մեջ և պատվում տիրոջ բջջի ցիտոպլազմայի բարակ շերտով [22]: Ապա տեղի է ունենում բազմակի կիսում (շիզոգոնիա կամ մերոգոնիա)՝ ավարտվելով 4-5 մկմ տրամագծով I տիպի մերոցոնների առաջացմամբ, որոնց ներսում կան 8 մերոզոիտներ: Վերջիններս, թափանցելով նոր բջիջիների մեջ, ենթարկվում են մերոգոնիայի՝ առաջացնելով լրացուցիչ (II տիպի) մերոցոններ: Ենթադրվում է, որ գոյություն ունի I տիպի մերոցոնների անընդհատ առաջացման պոտենցիալ: II տիպի մերոցոնները պարունակում են ընդամենը 4 մերոզոններ, որոնք մերոցոնից դուրս գալուց հետո վերածվում են սեռական ձևերի: II տիպի որոշ մերոզոններ թափանցում են բջիջների մեջ և առաջացնում մակրոգամետոցիտներ: Մյուսները ենթարկվում են շիզոգոնիայի հենց բջջի ներսում՝ առաջացնելով միկրո-

գամետոցիտներ, որոնք պարունակում են 16 ամմտրակ միկրոգամետներ: Միկրոգամետները թափանցում են մակրոգամետների մեջ՝ առաջացնելով զիզոտ: Ձիզոտը մակաբույծի կենսացիկլի միակ դիպլոիդ ձևն է, որի շուրջը առաջանում է կայուն օվոցիստային պատ: Այնուհետև զիզոտը ենթարկվում է մեյոզի, և 1 օվոցիստից առաջանում է 4 սպորոգոիտ: Սպորոգոիտների առաջացումը կոչվում է սպորոգոնիա: Այս օվոցիստները անցնում են կղանքի մեջ և դուրս գալիս արտաքին միջավայր: Օվոցիստների 20%-ը ի վիճակի չէ առաջացնել օվոցիստային պատ և շրջապատված է միայն մի քանի թաղանթներով (բարակ պատով օվոցիստներ): Ենթադրվում է, որ դրանցից առաջացած սպորոգոիտները ցիստից կարող են դուրս գալ դեռ աղիներում եղած ժամանակ և ախտահարել նոր բջիջներ [9]:

Այսպիսով, CP-ը ունի 2 աուտոինվազիոն ցիկլեր: Դրանք I տիպի մերոնտների անընդհատ առաջացման և բարակ պատով օվոցիստներից սպորոգոիտների առաջացման ցիկլերն են: CP-ի յուրաքանչյուր սերունդ կարող է զարգանալ և հասունանալ 12-14 ժամից պակաս ժամանակամիջոցում, և կենսացիկլի արագության և աուտոինվազիոն ցիկլերի շնորհիվ այս մակաբույծները կարող են մի քանի օրվա մեջ գաղութներով կուտակվել աղիներում [32]: Հյուսվածքային թույլ սպեցիֆիկության պատճառով CP-ը հայտնաբերվել է մակ Զնչառական համակարգում [2]: Ճնշված իմունիտետով անհատների մոտ մակաբույծները երբեմն կարող են հայտնաբերվել ստամոքսում, 12-մատնյա և հաստ աղիներում, լեղածորանում և ենթաստամոքսային գեղձի ծորանում [32]:

Ենթադրվում է, որ սպորոգոիտի հետ կապվելուց հետո աղիների լորձաթաղանթի էպիթելիոցիտները արտազատում են ցիտոկիններ, հիստամին, սերոտոնին, պրոստագլանդիններ, լեյկոտրիններ և թրոմբոցիտ-ակտիվացնող գործոն, որոնք ազդում են աղիների նյարդերի և հենց էպիթելիոցիտների վրա: Ուստի, էպիթելիոցիտները վնասվում են մակաբույծի ներթափանցման, բազմացման և դուրս բերման ուղղակի հետևանքով կամ էլ T-լիմֆոցիտներով միջնորդավորված բորբոքման միջոցով, որն առաջացնում է աղու թավիկների ատրոֆիա և կրիպտանների հիպերպլազիա: Երկու դեպքում էլ առաջանում է թավիկների կառուցվածքի

խանգարում, որն ուղեկցվում է մալաբսորքցիայի համախտանիշով [10]:

CP-ը հիմնականում հանդիսանում է նորածին կենդանիների մակաբույծ, թեև հասուն կենդանիների մոտ ևս նկատվում են ԿՄ-ի թույլ նշաններ, անգամ եթե նրանք արդեն հիվանդացել են այդ հիվանդությամբ: Ճնշված իմունիտետով սեռահասուն կենդանիների փորձնական վարակումը ցույց է տվել, որ ինվազիան դանդաղ է զարգանում, և քիչ դեպքերում է հասնում նորածինների մոտ հայտնաբերված մակաբույծակից [32]:

Կլինիկան

Կրիպտոսպորիդիոզի կլինիկական ախտանիշները զգալիորեն տարբերվում են նորմալ և ճնշված իմունիտետով հիվանդների մոտ: Նորմալ իմունային համակարգով հիվանդների մոտ կրիպտոսպորիդիոզը սուր, ինքնասահմանափակվող, լուծով դրսևորվող հիվանդություն է՝ 1-2 շաբաթ տևողությամբ: Կլինիկական նշաններն են առատ լուծը, սրտխառնոցը, փսխումը, որովայնային ջղաձգումները (խիթեր) և սուրֆերրիլ տենդը: Ճնշված իմունիտետով մարդկանց մոտ հիվանդությունը շատ ավելի ծանր ընթացք ունի և դրսևորվում է հյուծող, խոլերայանման լուծով (օրը մինչև 20), ուժեղ որովայնային ջղաձգումներով, հոգնածությամբ, սուրֆերրիլ տենդով, ախորժակի բացակայությամբ, քաշի կորստով, էլեկտրոլիտային դիսբալանսի նշաններով և այլն [13]: Առողջ մարդկանց մոտ հիվանդությունն առանց բուժման անցնում է մի քանի շաբաթվա ընթացքում [28], իսկ ճնշված իմունիտետով անհատների մոտ հիվանդությունը կարող է դառնալ խրոնիկական և երբեմն ճակատագրական [13]: Ծանր դեպքերում հիվանդը օրական կարող է արտազատել մինչև 15 լ հեղուկ կղանք, ինչը կարող է տևել շաբաթներ կամ ամիսներ: Ակնհայտ է, որ նման վարակը, անգամ եթե ինքնին մահացու չէ, ճնշված իմունային համակարգով հիվանդների մոտ կարող է բերել պայմանական ախտածին մանրէների աճին: Հիվանդության գաղտնի շրջանը (վարակման և կղանքում առաջին անգամ օվոցիստների հայտնաբերման միջև ընկած ժամանակահատվածը) սովորաբար 4 օր է, իսկ ծանր դեպքերում՝ 3 օր: Բացահայտ շրջանը (օվոցիստների կղանքի մեջ անցնելու ժամանակահատվածը) առողջ իմուն-

նային համակարգի դեպքում տևում է 6-18 օր: Ըստ DuPont-ի և համահեղինակների հետազոտության (1995) առողջ մարդկանց համար վարակիչ դոզայի 50%-ը (ID_{50}) կազմում է 132 օվոցիստ, իսկ մեկ այլ հետազոտությամբ պարզվել է, որ հիվանդություն կարող է առաջացնել նույնիսկ 9 օվոցիստը [25]:

Ախտորոշումը

Սկզբնական շրջանում CP-ն մարդկանց մոտ ախտորոշվում էր աղիների հյուսվածքային բիոպսիայի միջոցով [14]: Սակայն այս մեթոդը կարող է սալ կեղծ բացասական արդյունքներ՝ աղիների մակաբուծային վարակի «խայտաբղետ» բնույթի պատճառով [7]: Հետագայում սկսեցին զարգանալ ներկման մեթոդները, որոնցով օվոցիստները հայտնաբերվում և իդենտիֆիկացվում են անմիջապես կղանքի նմուշներում: Մոդիֆիկացված քթվակայուն ներկումը, ավանդաբար կիրառվում է որպես CP-ի օվոցիստների հայտնաբերման ամենահուսալի և սպեցիֆիկ մեթոդ: Իմունաբանական ELISA և հակամարմինների իմունոֆլյուորեսցենտային (IFA) հետազոտությունների միջոցով կարելի է որոշել հակակրիպտոսպորիդային IgM-ը, IgG-ն և IgA-ն, սակայն դրանցից ոչ մեկն էլ չի կարող ապահովել ուղղակի ախտորոշում: Իմունաֆլյուորեսցենտային մեթոդով կղանքի և ջրի նմուշներում օվոցիստների հայտնաբերման համար կիրառվել են նաև մկան մոնոկլոնալ հակամարմինները [29]: Այժմ կիրառում են շղթայական պոլիմերազային ռեակցիան (ՇՊՌ) կամ ԴՆԹ-ի վրա հիմնված այլ մեթոդներ [16]:

Բուժումը

Ներկայումս ԿՄ-ի համար որևէ անվտանգ և արդյունավետ բուժում գոյություն չունի: Քանի որ ԿՄ-ը նորմալ իմունային համակարգով անհատների մոտ ինքնասահմանափակվող հիվանդություն է, վերջիններիս մոտ տարվում է միայն ընդհանուր պահպանողական բուժում: Մասնավորապես առատ լուծի դեպքում կատարվում է օրալ կամ ներերակային ռեհիդրատացիա և էլեկտրոլիտների ներմուծում [7]: Ճնշված իմունիտետով ԿՄ-ով հիվանդների մոտ փորձել են կիրառել որոշ հակաբիոտիկներ: Որոշակի հուսադրող արդյունքներ ստացվել են

ամինոգլիկոզիդային շարքին պատկանող պարոմոնոցինի կիրառումից, որը նվազեցնում է վարակի ինտենսիվությունը և բարելավում է աղիների ֆունկցիան և կառուցվածքը [10]: Պարոմոնոցինը սկզբում կիրառվել է ընտանի կենդանիների կրիպտոսպորիդային լուծի դեպքում [5], սակայն մարդկանց մոտ դրա արդյունավետությունը միանշանակ չէ [6]: Կան տվյալներ, որ պարոմոնոցինը բարելավում է ախտանիշները և նույնիսկ կարող է էռադիկացիայի ենթարկել CP-ին: Սակայն կիրառվող դեղաչափերը մոտ են տոքսիկին, իսկ բուժումից հետո հաճախ դիտվում են ռեցիդիվներ: Ուստի հաճախ բավական թանկարժեք աջակցող բուժման անհրաժեշտություն է ծագում: Փորձարարական հետազոտություններում ազիթրոմիցինի և կովի առաջին կաթի իմունոգլոբուլինների խտանյութի կիրառման դեպքում գրանցվել են որոշ դրական արդյունքներ, սակայն կլինիկորեն ոչ մեկն էլ արդյունավետ չի եղել [20]: Նիտազքսանիդը քիազոլիդային շարքի մոր հակամակաբուծային դեղամիջոց է, որը կիրառվում է երեխաների մոտ ԿՄ-ի բուժման համար: Այժմ ուսումնասիրվում է դրա կիրառման նպատակահարմարությունը ընկճված իմունային համակարգով հիվանդների մոտ [8]: Չնայած շճաբանական հակամարմինները չեն ապահովում CP-ից պաշտպանությունը՝ կան հետազոտություններ, որոնք ցույց են տվել, որ դրանք որոշ չափով կանխում են վարակը [11]: ՄԻԱՎ-ով և ՉԻԱՀ-ով հիվանդների մեծ մասի համար տարածուն ԿՄ-ի կարգավորման համար ամենաարդյունավետ միջոցը մնում է իմուն պատասխանի ուժեղացումը՝ CD4+ T-լիմֆոցիտների քանակի մեծացման ճանապարհով [19]: Այն հիվանդներին, որոնց CD4+ T-լիմֆոցիտների քանակը փոքր է 200/մմ³, խորհուրդ է տրվում եռացնել իրենց խմելու ջուրը [12]: Ընկճված իմունային համակարգով հիվանդների մոտ արդյունավետ է թվում բուժման դեղաբանական և իմունաբանական միջոցների համակցությունը:

Քանի որ ԿՄ-ի բուժման եղանակները դեռևս զարգացման փուլում են գտնվում, հարկավոր է ուշադրություն դարձնել կանխարգելիչ միջոցառումներին, ինչպիսիք են ջրի մաքրումը և անհատների իմունային պաշտպանության ուժեղացումը:

Поступила 04.06.07

Криптоспоридиоз: современные представления

Р. Ш. Матевосян, А. С. Оганесян

Криптоспоридиоз – паразитарное заболевание, возбудителем которого является простейшее *Cryptosporidium parvum* (CP). Хотя CP был описан в 1912 г., только в 1976 г. он был признан возбудителем криптоспоридиоза у людей. Интерес к CP возрос в 1982 г., когда в США во время вспышки эпидемии СПИДа наблюдался рост числа

случаев криптоспоридиоза. Было доказано, что CP усугубляет иммуносупрессию у больных СПИДом, а криптоспоридиоз является одним из 26 индикаторных заболеваний СПИДа. В данной обзорной статье рассматриваются аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения криптоспоридиоза.

Cryptosporidiosis: contemporary concepts

H. Sh. Matevosyan, H. S. Hovhannisyan

Cryptosporidiosis is a parasitic disease, which is caused by protozoan *Cryptosporidium parvum* (CP). Though CP was discovered in 1912, only in 1976 it was recognized as a cause of human cryptosporidiosis. The interest to CP increased in 1982, when during the outbreak of AIDS in the USA there was reported an increase in the number of cryptosporidiosis cases. It

has been demonstrated that CP aggravates immunosuppression in patients with AIDS, and cryptosporidiosis is one of 26 AIDS-indicator diseases. In this review the aspects of epidemiology, pathogenesis, clinical course, diagnosis and treatment of cryptosporidiosis are discussed.

Գրականություն

1. *Blanchfield R.* Cryptosporidiosis IFST Position Statement, Institute of Food Science & Technology, September 1996.
2. *Casemore D.P., Garder C.A., O'Mahony C.* Cryptosporidial infection, with special reference to nosocomial transmission of *Cryptosporidium parvum*: a review, *Folia Parasitol.*, 1994, 41(1):17-21.
3. *Clifford C.P., Crook D.W., Conlon C.P., et al.* Impact of waterborne outbreak of cryptosporidiosis on AIDS and renal transplant patients, *Lancet*, 1990; 335 (8703):1455-1456.
4. *Fayer R., Leek R.G.* The effects of reducing conditions, pH, medium and temperature and time on in vitro excystation of *Cryptosporidium*, *Journal of Protozoology*, 1984; 31:567-569.
5. *Fayer R., Ellis W.* Paromomycin is effective as prophylaxis for cryptosporidiosis in dairy calves, *J. Parasitol.*, 1993;79(5):771-774.
6. *Fayer R.* *Cryptosporidium*: a water-borne zoonotic parasite, *Vet Parasitol.*, 2004; 126 (1-2):37-56.
7. *Flanigan T.P., Soave R.* Cryptosporidiosis, *Prog. Clin. Parasitol.*, 1993; 1-20. [PubMed]
8. *Fox L.M., Saravolatz L.D.* Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent, *Clin. Infect. Dis.*, 2005; 40(8):1173-1180.
9. *Gobel E., Brandler U.* Ultrastructure of microgametogenesis, microgametes and gametogony of *Cryptosporidium* spp. in the small intestine of mice, *Parasitologica*, 1982; Vol. 18.
10. *Goodgame R.W.* Understanding intestinal spore-forming protozoa: cryptosporidia, microsporidia, isospora, and cyclospora, *Ann. Intern. Med.*, 1996 Feb 15; 124 (4): 429-441.
11. *Heyworth M.F.* Immunology of *Giardia* and *Cryptosporidium* infections, *J. Infect. Dis.*, 1992 Sep; 166 (3):465-472.
12. *Hunter P.R., Nichols G.* Epidemiology and clinical features of *Cryptosporidium* infection in immunocompromised patients, *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002;15(1):145-154.
13. *Juranek D.D.* Cryptosporidiosis: sources of infection and guidelines for prevention, *Clin. Infect. Dis.*, 1995 Aug; 21 Suppl 1: S57-61.
14. *Keusch G.T., Hamer D., Joe A., Kelley M., Griffiths J., Ward H.* Cryptosporidia—who is at risk? *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1995 May 6; 125 (18): 899-908.
15. *Khrantsov N.V., Upton S.J.* Association of RNA polymerase complexes of the parasitic protozoan *Cryptosporidium parvum* with virus-like particles: heterogeneous system, *J. Virol.*, 2000; Vol. 74, No.13:5788-5795.
16. *Laxer M.A., D'Nicoula M.E., Patel R.J.* Detection of *Cryptosporidium* DNA in fixed, paraffin-embedded tissue by the polymerase chain reaction, *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene*, 1992; 47:450-455.
17. *Levine N.D.* The taxonomy of *Sarcocystis* (Protozoa, Apicomplexa) species, *Journal of Parasitology*, 1986; 72: 372-382.

18. MacKenzie W.R. et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply, *NEJM*, 1994; 331:161-167.
19. Maggi P., Larocca A.M., Quarto M. et al. Effect of antiretroviral therapy on cryptosporidiosis and microsporidiosis in patients infected with human immunodeficiency virus type 1, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000; 19(3):213-217.
20. Martins C.A.P., Guerrant R.L. *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis, *Parasitology Today*, 1995; 11:434-436.
21. Meinhardt P.L., Casemore D.P., Miller K.P. Epidemiologic aspects of human cryptosporidiosis and the role of waterborne transmission, *Epidemiologic Reviews*, 1996; 18(2):118.
22. Nesterenko M.V., Woods K., Upton S.J. Receptor/ligand interactions between *Cryptosporidium parvum* and the surface of the host cell, *Biochim. Biophys. Acta*, 1999; 1454:165-173 [PubMed].
23. Nime F.A., Burek J.D., Page D.L., Yardlet J.H. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*, *Gastroenterology*, 1976; 70(4):592-598.
24. O'Donoghue P.J. *Cryptosporidium* and Cryptosporidiosis in man and animals. *International Journal of Parasitology*, 1995; Vol. 25, 2: 139-195.
25. Okhuysen P.C., Chappell C.L., Crabb J.H. et al. Virulence of three distinct *Cryptosporidium parvum* isolates for healthy adults, *J. Infect. Dis.*, 1999; 180(4):1275-1281.
26. Ramirez N.E., Ward L.A., Sreevatsan S. A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals, *Microbes Infect.*, 2004; 6(8):773-785.
27. Robertson L.J., Campbell A.T., Smith H.V. Survival of *Cryptosporidium parvum* oocysts under various environmental pressures, *Applied & Environmental Microbiology*, 1992; 58(11):3494-3500.
28. Soave R. Human Coccidial Infections. In: Tropical and Geographical Medicine, Mahmoud A.A.F. and Warren K.S., eds., 1994.
29. Sterling C.R., Arrowood M.J. Detection of *Cryptosporidium* infections using a direct immunofluorescent assay, *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1986; Vol. 5 (suppl. 1).
30. Tyzzer E. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1907; 5:12-13.
31. Tyzzer E. *Arch. Protistenkd.*, 1912; 26:394-412.
32. Upton S.J. Basic Biology of *Cryptosporidium*. <http://www.ksu.edu/parasitology/>. Updated: 12 September 2003.
33. Upton S.J., Tilley M., Brillhart D.B. Comparative development of *Cryptosporidium parvum* (Apicomplexa) in 11 continuous host cell lines, *FEMS Microbiol. Lett.*, 1994; 118:233-236 [CrossRef][Medline].

Сердечно-сосудистые осложнения при применении нестероидных противовоспалительных препаратов

А.Б. Наргизян, Л.Р. Тумасян

Отделение недостаточности сердца НИИ кардиологии
0044, Ереван, ул. П. Севака, 5

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, сердечно-сосудистые осложнения, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП) являются наиболее часто употребляемыми в мире лекарственными средствами [4]. Сочетание болеутоляющего, жаропонижающего и противовоспалительного действия НСПВП обусловило их широкое применение не только в лечении ревматоидного артрита, остеоартроза и других острых и хронических ревматических заболеваний, но и при других состояниях, требующих облегчения острой и хронической боли, например при травмах, болях в спине, дисменорее, мигрени, послеоперационных болях, при болях, вызванных растяжениями, а также в лечении плеврита, перикардита, полипоза толстого кишечника и других заболеваний. Ежедневно свыше 30 млн людей в мире принимают какие-либо НСПВП, из них 40% – пациенты в возрасте старше 60 лет [78]. Ежегодно в мире выписывается более 60 млн рецептов только на неаспириновые НСПВП [85], однако реальное количество пациентов, принимающих НСПВП, значительно больше за счет использования препаратов, отпускаемых аптеками без рецептов. В 1991 году мировой рынок НСПВП оценивался в сумму свыше 6 млрд долларов США [3].

Проблема безопасного применения НСПВП достаточно актуальна, особенно для лиц пожилого и старческого возраста, которые часто страдают разнообразными сопутствующими заболеваниями и вынуждены принимать большое число лекарственных средств. Для НСПВП типичны три основных типа побочных эффектов: желудочно-кишечные проблемы (НСПВП – гастропатия), включая язву желудка, почечная недостаточность после длительного применения и нарушение познаватель-

ной функции. Установлено, что ассоциированные с НСПВП побочные эффекты на желудочно-кишечный тракт сочетаются со значительной заболеваемостью и смертностью [77]. Согласно данным ARAMIS (Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System), ежегодно в США НСПВП ответственны за 16 500 смертей и более 100 000 госпитализаций в связи с побочными эффектами, в большинстве случаев связанными с гастроинтестинальным побочным действием [77]. В течение последних лет накапливались доказательства повышения частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении этого класса лекарств и недавно был поставлен вопрос о профиле их сердечно-сосудистой безопасности.

Многие терапевтические эффекты НСПВП, а также их нежелательные побочные эффекты, такие как желудочно-кишечная токсичность и задержка соли и жидкости почками, связаны с подавлением фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и блокированием превращения арахидоновой кислоты в тромбоксан А₂ (ТхА₂) и провоспалительные простагландины. Арахидоновая кислота высвобождается из фосфолипидов клеточных мембран под действием фосфолипазы А₂, которая может быть активирована различными стимулами. Дальнейшее преобразование арахидоновой кислоты происходит под действием цитозольной простагландинсинтазы, обладающей как циклооксигеназной, так и гидропероксидазной активностью [21, 22, 50]. Существуют две изоформы этого фермента – циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые кодируются разными генами с различными характеристиками экспрессии в тканях. ТхА₂ и простагландин (простагландин I₂)

играют главную роль в кровообращении. ТхА2 главным образом продуцируется в тромбоцитах и его образование увеличивается, когда тромбоциты активируются, он содействует активации тромбоцитов, вазоконстрикции и пролиферации гладких мышц. Простаглицлин продуцируется эндотелиальными клетками крупных сосудов, является вазодилататором и мощным ингибитором агрегации тромбоцитов. Селективная блокада продукции простаглицлина может привести к протромботическому состоянию.

Современная концепция механизма действия НСПВП заключается в том, что анальгетический и противовоспалительный эффекты препаратов данной группы зависят от подавления ЦОГ-2, а развитие побочных реакций определяется подавлением ЦОГ-1. Данная концепция послужила основой для разработки нового класса НСПВП, так называемых селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов), позволяющих диссоциировать понятие эффективности и безопасности при избирательном подавлении ЦОГ-2. В последние годы получены также новые факты о ЦОГ-независимых механизмах эффективности действия НСПВП: подавлении провоспалительных цитокинов, образовании супероксидных радикалов оксида азота, фосфолипазы С, фактора транскрипции NF- κ B, участвующего в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [16,65,86].

Согласно рабочей классификации [87], все существующие НСПВП можно разделить на четыре группы:

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
2. Неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство классических НСПВП).
3. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид).
4. Специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб и другие коксибы).

Аспирин, вызывая ацетилирование ЦОГ, необратимо ее подавляет, при этом в тромбоцитах, не имеющих ядра, инактивированный фермент не восполняется, что является основой кардиопротективного клинического действия низких доз этого препарата. Неспецифические НСПВП конкурентно взаимодействуют с активным участком фермента и подавляют как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1. Считается,

что основное терапевтическое действие этих средств обеспечивается влиянием на ЦОГ-2, тогда как подавление ЦОГ-1 способствует возникновению повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Поэтому коксибы селективные ингибиторы ЦОГ-2 – создавались как более безопасная альтернатива традиционным НСПВП с проявлением эквивалентной анальгетической и противовоспалительной эффективности с более низкой частотой побочных гастроинтестинальных эффектов. В период между 1999 и 2001 годами имело место быстрое увеличение числа назначений этого класса препаратов [15]. Однако с момента публикации в 2001 году данных исследования VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), где был констатирован повышенный риск развития инфаркта миокарда при приеме рофекоксиба [9], стали нарастать противоречия по поводу сердечно-сосудистых эффектов коксибов. Это привело к тому, что в сентябре 2004 г. компания «MERCK» объявила об изъятии с фармацевтического рынка препарата Vioxx (рофекоксиб) в связи с повышенным риском инфаркта и инсульта [52]. В начале декабря 2004 г. FDA США включило в инструкцию к препарату Vextra (вальдекоксиб) предупреждение о том, что он противопоказан для применения в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования. Примерно в тот же период было приостановлено использование Celebrex (целекоксиб) в исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) в связи с ростом частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [18,67,70].

Ингибирование ЦОГ и гипертензия

Повышение АД, ассоциирующееся с классическими НСПВП, вызывается, возможно, подавлением простаглицлинзависимых контррегуляторных механизмов в сосудистом русле почек, что может иметь место в раннюю фазу использования этих медикаментов. Ингибиторы ЦОГ-2 также нарушают синтез почечных простаглицлинов и также потенциально могут повышать АД.

По данным мета-анализа [41], при применении классических НСПВП АД в среднем повышается на 5 мм рт.ст., кроме того, при использовании НСПВП повышается вероятность того, что у этих больных будет начата антигипертензивная терапия [30]. Важность такого повышения АД несомненна,

если учесть, что, по данным Фремингемского исследования, повышение систолического АД на 1 мм рт.ст. ведёт к увеличению ишемических атак и инсультов примерно на 7100 случаев, а при повышении на 5 мм рт.ст. число ишемических атак и инсультов увеличивается уже на 35 700 случаев, при этом затраты на лечение возрастают на 569 млн долларов США [64]. Фремингемская модель предсказания сердечно-сосудистого риска и данные о факторах риска из исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) были использованы для оценки частоты ИБС и инсульта среди взрослых с остеоартритом или ревматоидным артритом. Отдельный анализ был проведен для леченых больных с гипертонией и нелеченых гипертонивных или нормотонивных больных. Среди 30 млн взрослых больных в США в возрасте 35 лет и более с остеоартритом и ревматоидным артритом 11,8 млн (39%) получали медикаментозное лечение гипертонии. Повышение САД на 1-5 мм рт.ст. ассоциировалось с 7 100-35 000 дополнительными случаями ИБС и инсульта в течение одного года, в 2000 году дополнительные затраты составили 114-569 млн долларов США. У 15% больных в популяции высокого риска наблюдалось повышение САД на 20 мм рт.ст., что ассоциировалось с 21 700 дополнительными случаями осложнений (95% доверительный интервал (ДИ) 19 120-24 221) и дополнительными расходами в 346 млн долларов США (95% ДИ 305-387 млн). Авторы считают, что сравнительно небольшие изменения САД, ассоциированные с текущим применением медикаментов для лечения артритов, могут иметь существенное влияние на профиль сердечно-сосудистого риска, и что очень важно, чтобы клиницисты, проводящие лечение остеоартрита или ревматоидного артрита, аккуратно взвешивали потенциальный риск и благотворность этих препаратов. Некоторые препараты, такие как индометацин, приводят к более значительному увеличению АД, чем другие. Их добавление увеличивает риск развития осложнений до такой степени, что он может превысить риск осложнений до начала гипотензивной терапии. Практическим выводом из подобного анализа может явиться предписание пересматривать гипотензивную терапию при добавлении к ней кортикостероидов или НСПВП [64]. Возникает вопрос о том, были ли больные, получающие эти медикаменты, более предраспо-

ложены к развитию гипертонии. По результатам наблюдательных исследований и исследований типа случай-контроль [45,66,76] предполагается, что новое начало гипертонии бывает в 1,4-2,08 раза чаще у больных, которые получали рофеноксисиб, по сравнению с получавшими другие НСПВП, целекоксисиб или не получавшими НСПВП.

Еще один вопрос состоит в том, теряется ли контроль АД у больных с уже существующей гипертонией, если они получают ингибитор ЦОГ. В двух исследованиях, в которых у пожилых больных с остеоартритами сравнивались целекоксисиб и рофеноксисиб, наблюдалось повышение систолического АД в среднем на 2,6-3,0 мм рт.ст. у больных, получавших рофеноксисиб, и слабое понижение систолического АД у больных, получавших целекоксисиб [71,72]. Однако эти исследования использовали дозы препаратов, которые не имели клинически сопоставимого эффекта: доза целекоксиба 200 мг в день была на нижней границе рекомендованных для лечения остеоартритов доз, тогда как доза рофеноксиба в 25 мг в день была на уровне верхней границы. Целекоксисиб в дозе 400 мг в день не повышал утреннее АД или среднее 24-часовое АД у больных, у которых гипертония контролировалась ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [40,57,75]. При амбулаторном мониторинговании АД рофеноксисиб не влиял на дневное АД, однако его влияние на ночное АД было существенным, со средним повышением на 15,7/8,5 мм рт.ст. [60]. В том же исследовании повышение ночного АД под влиянием набуметона было только 5,0/4,9 мм рт.ст. Повышение 24-часового АД под влиянием рофеноксиба вследствие потери циркадианных вариаций АД может иметь значение в повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующихся с этим препаратом. В исследовании у больных с гипертонией и диабетом подтвердился побочный эффект рофеноксиба на контроль АД. Целекоксисиб и напроксен вызывали небольшое недостоверное повышение среднего 24-часового АД, а рофеноксисиб вызывал достоверное повышение этого показателя через 6 недель лечения на 4,2 мм рт.ст. [69]. Недавний мета-анализ 19 рандомизированных контролируемых исследований (общее число включенных больных 45 451), проведенных с целью изучения влияния ингибиторов ЦОГ-2 на АД, пополнил данные как о риске возникновения

гипертензии, так и повышении АД у больных с уже существующей гипертензией. При этом ингибиторы ЦОГ-2 более часто вызывали повышение АД, чем неселективные НСПВП. Относительный риск (ОР) возникновения гипертензии при применении ингибиторов ЦОГ-2 составил 1,61 (95% ДИ 0,91–2,84; $P = 0,10$) по сравнению с применением плацебо и 1,25 (95% ДИ 0,87–1,78; $P = 0,23$) по сравнению с применением неселективных НСПВП. Повышение АД количественно было больше при применении рофеноксиса, чем цефексиса (ОР 1,50; 95% ДИ 1,00 – 2,26; $P = 0,05$) [6]. Риск дестабилизации АД у амбулаторных больных составил 2,27 на 1000 пациенто-дней при применении цефексиса, 2,66 – рофеноксиса ($P < 0,001$) и 2,65 – неспецифического НСПВП (ибупрофена, диклофенака или напроксена) ($P < 0,001$) [80]. По данным исследования PreSAP, применение цефексиса в дозе 400 мг в день однократно по сравнению с плацебо имело ОР сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, застойная сердечная недостаточность) 1,3 (95% ДИ 0,6–2,6) без повышения АД к концу третьего года. В исследовании APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) применение цефексиса в дозе 200 мг дважды в день имело ОР по сравнению с плацебо 2,6 (95% ДИ 1,1–6,1) с повышением АД к концу третьего года на 2,6 мм рт.ст., а в дозе 400 мг дважды в день – ОР 3,4 (95% ДИ 1,5–7,9) с повышением АД на 3,4 мм рт.ст. [68]. Авторы считают, что применение низких доз и иных интервалов между дозами может ассоциироваться с меньшим сердечно-сосудистым риском.

Ингибиторы ЦОГ и задержка жидкости

И ЦОГ-1 и ЦОГ-2 экспрессируются в почках и участвуют в регуляции функции почек. ЦОГ-1 конститутивно экспрессируется в сосудистом эндотелии и играет роль в гемодинамическом регулировании через генерацию простагландина. ЦОГ-2 конститутивно экспрессируется в сосудистом русле, гломерулах, тубулярном сегменте и интерстиции почек взрослых млекопитающих. Вдобавок экспрессия ЦОГ-2, но не ЦОГ-1, индуцируется при высокорениновом статусе, низкосолевой диете и обезвоживании. ЦОГ-2 катализирует продукцию простагландина и простагландина E2 (ПГЕ2). В почках ПГЕ2 уменьшает реабсорбцию

натрия. Простагландин повышает экскрецию калия, сохраняет почечный кровоток и уровень гломерулярной фильтрации при снижении фактического или эффективного объема циркуляции. В случае подавления почечных ПГ может иметь место задержка соли и жидкости, а это может стать проблемой для больных с сердечной недостаточностью (СН).

Имеются количественные исследования, главным образом у больных с сердечно-сосудистой патологией или нарушениями функции левого желудочка, в которых выявлена связь развития симптомов СН с применением НСПВП, ингибирующих ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [8]. Показано, что частота развития отеков была больше при применении рофеноксиса, чем цефексиса [71, 72, 81]. Клиническое приложение такого наблюдения основано на популяционном обсервационном исследовании 145 000 больных. Оно показало, что лечение СН наиболее часто начиналось у всех получавших НСПВП или ингибиторы ЦОГ-2, чем у не получавших НСПВП [49]. Однако риск госпитализации в связи с СН был выше у получавших НСПВП или рофеноксиса, чем у не получавших НСПВП, но не у тех, кто получал цефексиса.

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что НСПВП усугубляют симптомы СН и приводят к госпитализации чувствительных больных с сердечно-сосудистыми болезнями в анамнезе, в частности ранее имевших СН, но, кроме того, НСПВП повышают риск госпитализации по поводу СН у больных без клинически выраженной СН в анамнезе [19, 25, 33, 49, 56]. По сравнению с неприменением НСПВП повышенный риск развития застойной СН наблюдался при применении рофеноксиса (ОР 1,8; 95% ДИ 1,5–2,2) и неселективных НСПВП (ОР 1,4; 95% ДИ 1,0–1,9), но не цефексиса (ОР 1,0; 95% ДИ 0,8–1,3). По сравнению с применением цефексиса госпитализации по причине развития застойной СН чаще имели место также при применении рофеноксиса (ОР 1,8; 95% ДИ 1,4–2,4) и неселективных НСПВП (ОР 1,4; 95% ДИ 1,0–1,9) [49]. Риск госпитализации по поводу СН ассоциировался с известными этиологическими факторами риска [14, 32, 48]. СН в анамнезе, гипертензия, диабет, клапанные поражения сердца, фибрилляция предсердий, анемия и ИБС независимо ассоциировались с вероятностью наступления первой госпитализации по поводу СН.

Более того, ожирение, курение и алкоголь увеличивали риск. Ранее имевшие место госпитализации и визиты к консультантам также независимо ассоциировались с риском госпитализации по поводу СН.

В проведенном недавно исследовании было показано, что при использовании НСПВП на 30% повышался риск первой госпитализации по поводу СН в общей популяции [39]. Госпитализация имела место у 14% больных, принимающих НСПВП, по сравнению с 10% больных в контрольной группе. Общий и выверенный по другим параметрам ОР госпитализации в связи с СН у больных, получавших НСПВП, по сравнению с больными, которые не принимали эти препараты, составили соответственно 1,5 (95% ДИ 1,1–1,6) и 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6). Явного воздействия длительности применения выявлено не было. Не было выявлено также различия между малыми/средними (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0–1,7) и высокими дозами (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9), при этом высокими считались дозы, превышающие для ацеклофенака – 100 мг, ацеметацина – 120 мг, азапропазона – 600 мг, диклофенака – 100 мг, дифлузала – 750 мг, этодололака – 400 мг, фенбуфена – 900 мг, фенпрофена – 1200 мг, флорбипрофена – 150 мг, ибупрофена – 1200 мг, индометацина – 75 мг, кетопрофена – 150 мг, мефенаминовой кислоты – 1000 мг, мелоксикама – 7,5 мг, набуметона – 1000 мг, напроксена – 750 мг, пироксикама – 10 мг, сулиндака – 200 мг, теноксикама – 10 мг и тиапрофеновой кислоты – 450 мг. Риск был несколько выше при применении НСПВП с длительным полупериодом распада (азапропазон, мелоксикам, набуметон, напроксен, пироксикам, сулиндак и теноксикам) и медленно высвобождающихся форм.

Относительный риск первой госпитализации по поводу СН, связанной с применением НСПВП, по сравнению с не применением этого класса медикаментов составил по отдельным препаратам: для индометацина – 3,39 (95% ДИ 1,5–7,67), напроксена – 2,01 (95% ДИ 1,08–3,74), диклофенака – 1,08 (95% ДИ 0,76–1,52), ибупрофена – 1,43 (95% ДИ 1,01–2,02), мелоксикама – 0,66 (95% ДИ 0,24–1,83), кетопрофена – 1,19 (95% ДИ 0,43–3,35), пироксикама – 1,38 (95% ДИ 0,58–3,28), других НСПВП – 1,42 (95% ДИ 0,76–2,68). Таким образом, наибольший риск имел место при применении

индометацина, что подтверждалось и в ряде других исследований [25,58]. Главным показанием к назначению НСПВП было наличие остеоартрита, имевшее место в 70% случаев применения НСПВП, однако риск развития СН мало различался при разных показаниях к назначению этого класса препаратов. Риск развития СН слабо повышен уже в начальный период лечения, особенно у больных с прежде имевшей место СН [25,33]. Сравнение данных 857 больных с подтвержденным первым эпизодом СН и 5000 лиц контрольной группы показало, что относительный риск СН, ассоциированной с применением НСПВП, составил 1,6 (95% ДИ 1,2–2,1), при этом риск был выше в течение первого месяца терапии и не зависел от показаний, по которым применялись НСПВП. ОР составил 1,9 (95% ДИ 1,3–2,8) среди больных с гипертензией, диабетом или почечной недостаточностью и 1,3 (95% ДИ 0,9–1,9) у больных без подобных состояний. Фактически инициация терапии НСПВП может удваивать риск развития СН у чувствительных больных, а больные с гипертензией, диабетом и почечной недостаточностью имеют более высокий риск [25]. В ряде исследований не наблюдали дозозависимости риска развития СН [25,33], однако имеются данные и о таком дозозависимом эффекте [56].

Большинство эффектов НСПВП связано с подавлением вырабатываемых циклооксигеназным путем ПГ (простаглицлина и ТхА₂), играющих роль в сердечно-сосудистом гомеостазе, в частности в почечной функции. В нормальном состоянии ПГ не имеют существенного значения для сохранения почечного кровообращения, однако в условиях сниженного эффективного объема кровообращения при СН или почечной недостаточности синтез простаглицлинов увеличивается для сохранения перфузии почек [8,73].

Более высокий риск первой госпитализации по поводу декомпенсации СН при применении НСПВП наблюдается у больных, леченных диуретиками, ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. Например, в целом ОР госпитализации в связи с хронической СН при сочетанном применении диуретиков и НСПВП составил 2,2 (95% ДИ 1,7–2,9) по сравнению с лечением только диуретиками, а после учета других факторов, таких как возраст, пол, применение других медикаментов, риск также оставался почти двукратно повышенным (ОР 1,8;

95% ДИ 1,4–2,4) [33]. Такие наблюдения согласуются с известным фармакодинамическим действием НСПВП – антагонизированием эффектов диуретиков. НСПВП путем подавления синтеза ПГ могут вызвать задержку натрия и воды и ослаблять ответную реакцию на диуретик [7,11,73]. Некоторые авторы считают, что больные, принимающие НСПВП и ингибиторы АПФ, имеют повышенный риск гиперкалиемии и острого ухудшения функции почек [10,11], хотя другие не наблюдали такого взаимодействия [39]. J.J. Zhang et al. для мета-анализа, в котором основное внимание было уделено почечным конечным точкам, таким как периферические отеки, гипертензия и почечная дисфункция, а также аритмическим осложнениям, выбрали 114 исследований по целекоксибу, рофекоксибу, вальдекоксибу, парекоксибу, эторикоксибу и люмиракоксибу с общим числом больных 116 094. Наиболее частой причиной назначения ингибиторов ЦОГ-2 был остеоартрит. Отмечено в общей сложности 6394 почечных осложнений, включая 3489 сообщений о гипертензии, 2670 сообщений о периферических отеках и 235 случаев почечной дисфункции. Имело место также 286 аритмических осложнений. Большая гетерогенность почечных осложнений среди различных препаратов указывала на отсутствие класс-эффекта ингибиторов ЦОГ-2 на эти исходы. Рофекоксиб существенно повышал риск почечных осложнений (ОР 1,53), включая значительное повышение риска всех отдельных компонентов этого комплексного осложнения. Ассоциированный с рофекоксибом риск повышался при применении более высоких доз и при более длительном назначении. Имела место тенденция к более высокому риску почечных осложнений также при приеме вальдекоксиба/парекоксиба, однако другие ингибиторы ЦОГ-2 значительно не увеличивали риск почечных осложнений. Более того, применение целекоксиба ассоциировалось со снижением частоты почечной дисфункции и гипертензии (ОР соответственно 0,61 и 0,83). Риск аритмических осложнений существенно увеличивал только рофекоксиб (ОР 2,90). Аритмогенный эффект был выявлен в конце 2004 г., при этом наиболее часто фиксировались фибрилляция желудочков, остановка сердца и внезапная сердечная смерть. Таким образом, в этом мета-анализе рофекоксиб оказался практически единственным ингибитором ЦОГ-2, ассо-

цирующимся с повышенной частотой почечных осложнений и аритмий [79].

Ингибиторы ЦОГ и сердечно-сосудистые тромботические осложнения

Поскольку НСПВП нередко назначаются лицам пожилого возраста, которые часто страдают сопутствующими заболеваниями (АГ, ИБС и сахарный диабет), увеличивающими риск сердечно-сосудистых ишемических катастроф, особое внимание в последние годы уделяется риску тромботических осложнений [83]. Потенциальная способность повышать частоту сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт и внезапная смерть, является главной сферой беспокойства о больных, принимающих длительное лечение ингибиторами ЦОГ-2. Более того, по мнению большинства экспертов, небольшое увеличение риска тромбозов характерно для всех НСПВП независимо от их ЦОГ-селективности [82].

Эта проблема была первоначально поднята в исследовании VIGOR. Исследование было проведено с целью изучения сравнительной желудочной токсичности, однако лечение рофекоксибом ассоциировалось с повышением риска инфаркта миокарда по сравнению с терапией напроксеном. Авторы аргументировали выбор напроксена в качестве препарата сравнения тем, что в трех из четырех проведенных ранее исследований типа случай-контроль было показано, что напроксен имеет протективный сердечно-сосудистый эффект, сходный с аспирином. Такой протективный эффект не был найден у других НСПВП. Однако анти-тромботический эффект напроксена в исследовании VIGOR значительно превзошел ожидаемый эффект аспирина (среднее снижение риска ИМ на аспирине 30%, тогда как снижение риска на напроксене составило 80% с ДИ 42-93%) [5].

В исследовании CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) [62] частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений была одинаковой у больных, принимавших целекоксиб, и у больных, принимавших диклофенак или ибупрофен, исключая только достоверно большее число инсультов при приеме ибупрофена по сравнению с целекоксибом. Однако последующий анализ показал, что годовая частота развития инфарктов миокарда при лечении рофекоксибом в исследовании VIGOR и целекоксибом в исследовании CLASS была примерно одинаковой (0,74% для рофекоксиба

и 0,80% для целекоксиба). Такая частота развития инфаркта миокарда была существенно выше, чем у получавшей плацебо популяции в исследовании с аспирином по первичной профилактике (0,52%) [53]. М.А. Konstam et al. провели мета-анализ 23 плацебо и НСПВП контролируемых исследований с рофекоксибом, включавших 26 000 больных. Оказалось, что лечение рофекоксибом ассоциировалось с повышенным риском тромботических сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с напроксеном, но не при сравнении с другими классическими НСПВП (ибупрофеном, диклофенаком и набуметоном), однако многие из этих исследований имели небольшую продолжительность (1-3 месяца) [44]. Оценка связи между терапией ингибиторами ЦОГ-2 и риском нефатального ИМ показала, что прием рофекоксиба был связан с существенно более высоким риском развития нефатального ИМ, чем терапия целекоксибом (отношение шансов 2,72) и терапия напроксеном (отношение шансов 3,39) [43].

Исследование РЕМ (Prescription Event Monitoring), проведенное в Великобритании, показало, что риск сердечно-сосудистых осложнений был выше у больных, получавших целекоксиб или рофекоксиб, чем у больных, лечившихся менее селективным ингибитором ЦОГ-2 мелоксикамом [46,47]. Частота сердечных осложнений имела широкий ДИ, однако было показано повышение выверенного по полу и возрасту ОР 1,72 для целекоксиба (95% ДИ 0,87-3,40) и 1,33 для рофекоксиба (95% ДИ 0,71-2,67). Сравнительный риск цереброваскулярных тромботических осложнений составил 1,66 для целекоксиба (95% ДИ 1,10-2,52) и 1,68 для рофекоксиба (95% ДИ 1,15-2,46).

На основании базы данных New England Healthcare claims было проведено сравнение тромбозомических осложнений у гипертензивных больных, получавших НСПВП, целекоксиб или рофекоксиб. ОР по сравнению с больными, не принимавшими НСПВП, составил 1,11 для НСПВП ($P=0,4$), 1,35 для целекоксиба ($P=0,06$) и 2,45 для рофекоксиба ($P \leq 0,0001$) [74].

Изучение базы данных Tennessee Medicaid program по дозозависимым сердечно-сосудистым эффектам рофекоксиба показало, что при дозах рофекоксиба более 25 мг в день имело место в 1,7 раза больше серьезных осложнений ИБС, чем у не принимавших рофекоксиб больных, хотя не

было получено доказательств повышения риска среди больных, получавших 25 мг или меньше, или среди больных, получавших другие НСПВП [59]. В отличие от этого в исследовании D.H. Solomon et al. [66] типа случай-контроль, все дозы рофекоксиба ассоциировались с повышенным ОР инфаркта миокарда по сравнению с целекоксибом (ОР 1,24) или не применением НСПВП (ОР 1,14). Риск был повышенным в течение первых 90 дней применения рофекоксиба, но не после этого, тогда как применение целекоксиба не ассоциировалось с увеличенным риском.

На основе мета-анализа 16 исследований типа случай-контроль и когортных, выполненных за период между 2000 и 2005 годами, было определено, что ОР развития ИМ составлял 0,98 (95% ДИ 0,92-1,05) для напроксена, 1,07 (95% ДИ 1,02-1,12) для ибупрофена, 1,44 (95% ДИ 1,32-1,56) для диклофенака, 0,96 (95% ДИ 0,90-1,02) для целекоксиба и 1,26 (95% ДИ 1,17-1,36) для всех доз рофекоксиба, в том числе 1,78 (95% ДИ 1,36-2,34) при дозах рофекоксиба больше 25 мг в день и 1,18 (95% ДИ 1,07-1,31) при дозах 25 мг и менее. Среди больных, не получавших низкие дозы аспирина, ОР развития ИМ, ассоциированный с напроксеном, составил 0,83 (95% ДИ 0,72-0,90). В группе больных без ИМ в анамнезе ОР развития ИМ для всех доз рофекоксиба составил 1,39 (95% ДИ 1,25-1,54). Таким образом, риск развития ИМ варьировал среди различных НСПВП, наибольший риск был отмечен при назначении диклофенака и рофекоксиба, у последнего имелся четкий дозозависимый ответ. Для ибупрофена риск был небольшой, а применение напроксена ассоциировалось с небольшим снижением риска только у больных, не принимавших аспирин, главным образом у больных без клинически явного сосудистого поражения [34].

Кратковременное 10-дневное применение ингибиторов ЦОГ-2 после АКШ почти вдвое увеличивало риск появления побочных явлений (сердечно-сосудистых, почечных, желудочно-кишечных и ранаевых) в сравнении с плацебо. Частота осложнений в группах вмешательства (парекоксиб внутривенно в течение 3 суток с переходом на пероральный прием вальдекоксиба или плацебо в течение 3 суток с последующим приемом вальдекоксиба) составила 7,4% в каждой против 4,0% в группе контроля (ОР 1,9; 95% ДИ 1,1-3,2; $P=0,02$). Несмотря на то, что в общем частота сердечно-

сосудистых осложнений была невелика, их число в группе комбинированной (внутривенной и пероральной) терапии было достоверно выше, чем в группе плацебо (2,0% против 0,5%; $P=0,03$) [55].

В исследовании MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term programme) [12] 34 701 больной с артритом был рандомизирован в группы эторикоксиба (60 или 90 мг в день) или диклофенака (150 мг в день) в течение в среднем 18 месяцев. Частота тромботических сердечно-сосудистых осложнений была примерно одинаковой: 1,24 на эторикоксибе и 1,30 на диклофенаке (ОР 0,95; 95% ДИ 0,81–1,11). Назначение эторикоксиба ассоциировалось с небольшим повышением случаев СН (абсолютное повышение на 0,1–0,4% в зависимости от дозы), и прием эторикоксиба прекращался вследствие развития отеков (абсолютное повышение на 0,1–1,1%) или гипертензии (абсолютное повышение на 0,4–1,6%), тогда как прием диклофенака прекращался в связи с развитием побочных печеночных явлений (абсолютное повышение на 1,2–4,7%). Имеется мнение, что внедрение результатов исследования MEDAL в клиническую практику ограничено, поскольку выбранный для сравнения диклофенак имеет худший сердечно-сосудистый профиль, чем более широко используемые в клинической практике напроксен или ибупрофен [24].

G. Singh et al. среди препаратов, повышающих риск инфаркта миокарда, выделяют индометацин (повышает риск на 71%), сулиндак (на 41%), мелоксикам (на 37%), рофекоксиб (на 32%), целекоксиб (на 9%). Выверенный ОР развития ИМ составил для:

индометацина 1,71 (95% ДИ 1,35–2,17, $P<0,0001$); сулиндака 1,41 (95% ДИ 1,01–1,96, $P=0,04$); мелоксикама 1,37 (95% ДИ 1,05–1,78, $P=0,02$); рофекоксиба 1,32 (95% ДИ 1,22–1,42, $P<0,0001$); пироксикама 1,18 (95% ДИ 0,90–1,54, $P=0,22$); ибупрофена 1,11 (95% ДИ 1,01–1,22, $P=0,02$); целекоксиба 1,09 (95% ДИ 1,02–1,15, $P=0,008$); напроксена 1,08 (95% ДИ 0,95–1,22, $P=0,22$); диклофенака 1,05 (95% ДИ 0,93–1,19, $P=0,43$); вальдекоксиба 0,99 (95% ДИ 0,72–1,37, $P=0,97$); кетопрофена 0,86 (95% ДИ 0,63–1,18, $P=0,35$); набуметона 0,83 (95% ДИ 0,60–1,14, $P=0,26$); для других НСПВП 1,22 (95% ДИ 0,94–1,46, $P=0,15$) [63].

Chan A.T. et al. изучили влияние НСПВП и

ацетаминофена на риск больших сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный ИМ, фатальная ИБС, инсульт) у 70 900 женщин в возрасте 44–69 лет без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний или рака, включенных в исследование Nurses' Health Study. После учета всех факторов риска, частое применение НСПВП у женщин приводило к повышению ОР сердечно-сосудистых осложнений на 1,44 (95% ДИ 1,27–1,65) по сравнению с неприменявшими. Женщины, часто применявшие ацетаминофен, имели ОР сердечно-сосудистых осложнений 1,35 (95% ДИ 1,14–1,59). Более того, наблюдалось существенное дозозависимое влияние. По сравнению с неприменявшими, женщины, которые принимали 15 и более таблеток в неделю, имели ОР 1,86 (95% ДИ 1,27–2,73) для НСПВП и 1,68 (95% ДИ 1,10–2,58) для ацетаминофена. Интересно, что повышенный риск, ассоциированный с частым применением НСПВП был, в частности, выявлен у курящих женщин (ОР 1,82; 95% ДИ 1,38–2,42) и отсутствовал у никогда не куривших. Авторы считают, что применение женщинами НСПВП или ацетаминофена только время от времени – примерно от 1 до 21 дня в месяц – не приводит к существенному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [13].

Мета-анализ, проведенный P. McGettigan & D. Henry, включил 17 исследований типа случай-контроль и 6 когортных исследований, сфокусированных на ингибиторах ЦОГ-2 и НСПВП. Был выявлен дозозависимый риск сердечно-сосудистых осложнений (преимущественно ИМ) при применении рофекоксиба уже в течение первого месяца применения. При дозах 200 мг в день целекоксиб не повышал сердечно-сосудистый риск, однако не исключено, что при более высоких дозах риск может быть большим, поскольку в рандомизированных исследованиях повышенный риск отмечался при дозах 400 мг и выше. Среди традиционных НСПВП наибольший риск имел диклофенак, проявляющий опасность в обычных дозах. Мелоксикам также показал повышенный риск, однако это исследование было единственным, что не позволило авторам сделать конкретное заключение. Мелоксикам вытеснил рофекоксиб и целекоксиб с ряда фармацевтических рынков, однако предполагается, что нет особых различий в отношении кардиотоксичности по сравнению с другими ЦОГ-2-селективными препаратами.

Наибольший риск сердечно-сосудистых осложнений был выявлен при применении индометацина, что явилось дополнительным резонансом не применения этого препарата, наряду с данными о его желудочно-кишечной токсичности и токсического воздействия на ЦНС. Напроксен не являлся кардиопротективным, как считалось ранее, однако имел нейтральный риск, а результаты с ибупрофеном явились неубедительными.

По отдельным препаратам относительный риск сердечно-сосудистых осложнений составил 1,33 (95% ДИ 1,00–1,79) для рофекоксиба в дозе 25 мг и менее; 2,19 (95% ДИ 1,64–2,91) для дозы рофекоксиба больше 25 мг; 1,06 (95% ДИ 0,91–1,23) – целекоксиба; 1,40 (95% ДИ 1,16–1,70) – диклофенака; 0,97 (95% ДИ 0,87–1,07) – напроксена; 1,06 (95% ДИ 0,70–1,59) – пироксикама; 1,07 (95% ДИ 0,97–1,18) – ибупрофена; 1,25 (95% ДИ 1,00–1,55) – мелоксикама; 1,30 (95% ДИ 1,07–1,60) для индометацина [51]. D.J. Graham считает, что рофекоксиб повышает риск острого ИМ как в высоких, так и низких дозах уже в самом начале терапии, возможно и с первой дозой. Целекоксиб также повышает риск в дозах, превышающих 200 мг в день, в более низких дозах потенциальный риск менее очевиден. Различные другие НСПВП, включая ЦОГ-2-селективные диклофенак и мелоксикам, неселективный индометацин и, возможно, ибупрофен также повышают риск. Мета-анализы рандомизированных клинических и обсервационных исследований предполагают, что напроксен имеет нейтральный риск развития ИМ [29].

G. H. Gislason et al. [26], используя данные национального регистра, изучили частоту назначения ингибиторов ЦОГ-2 и НСПВП больным старше 30 лет, госпитализированным в клиники Дании по причине острого ИМ за период 1995–2002 годов. Была исследована взаимосвязь между применением ингибиторов ЦОГ-2 и НСПВП и постинфарктной летальностью и регоспитализациями по причине ИМ. Исходы были выверены с учетом наличия других сердечно-сосудистых факторов риска. Когорту исследования составили 58 432 пациента, которые впервые в течение изучаемого периода поступили в клинику с острым ИМ и были выписаны. Из общего числа больных 5,2% получали рофекоксиб в средней суточной дозе 25 мг, 4,3% – целекоксиб – 200 мг, 17,5% – ибупрофен

– 1600 мг, 10,6% – диклофенак – 100 мг, 12,7% – другие неспецифические НСПВП в среднем в течение 20 – 83 дней. Пациенты (в большем числе мужского пола), получающие ингибиторы ЦОГ-2, были несколько моложе пациентов, получавших другие НСПВП. В течение периода наблюдения 18,6% больных были регоспитализированы по причине ИМ и 28,3% больных умерли. По сравнению с непринимавшими НСПВП ОР смерти составил 2,80 (95% ДИ 2,41–3,25) для принимавших рофекоксиб, 2,57 (95% ДИ 2,15–3,08) – целекоксиб, 1,50 (95% ДИ 1,36–1,67) – ибупрофен, 2,40 (95% ДИ 2,09–2,80) – диклофенак и 1,29 (95% ДИ 1,16–1,43) для принимавших другие НСПВП. Все эти уровни повышенного риска оказались статистически достоверными. В зависимости от низких и высоких доз препаратов отношение риска составило для низких доз рофекоксиба – 2,23 (95% ДИ 1,89–2,63; $P < 0,001$) и высоких – 5,03 (95% ДИ 3,73–6,79; $P < 0,001$); для низких доз целекоксиба – 1,70 (95% ДИ 1,35–2,15; $P < 0,001$) и высоких – 4,24 (95% ДИ 3,24–5,54; $P < 0,001$); для низких доз ибупрофена – 0,66 (95% ДИ 0,54–0,81; $P < 0,001$) и высоких – 1,96 (95% ДИ 1,75–2,21; $P < 0,001$); для низких доз диклофенака – 0,74 (95% ДИ 0,55–0,97; $P < 0,047$) и высоких – 3,76 (95% ДИ 3,21–4,39; $P < 0,001$). Среди больных, принимавших низкие дозы рофекоксиба (25 мг/сут), на каждые 13 человек приходился 1 дополнительный случай смерти в год. У тех, кто принимал низкие дозы целекоксиба (200 мг/сут) этот показатель составил 14. У принимавших высокие дозы ибупрофена (1600 мг/сут) или высокие дозы диклофенака (100 мг/сут) эти цифры составили соответственно 45 и 24, а для других НСПВП – 143. Информации относительно приема аспирина в исследовании, к сожалению, получено не было. Имела место существенная тенденция более высокого риска смерти при более высоких дозах ингибиторов ЦОГ-2 и НСПВП. Риск повторного ИМ у принимавших ингибиторы ЦОГ-2 или НСПВП был на 27% выше, чем у непринимавших ($P=0,002$). Риск повторного ИМ, ассоциирующийся с отдельными препаратами, не был также привязан, как смертность, и отсутствовал значительный дозозависимый эффект, однако применение рофекоксиба, целекоксиба, ибупрофена и диклофенака показало определенное повышение риска повторного ИМ. Авторы делают вывод, что у больных с ИМ, принимающих любые дозы инги-

биторов ЦОГ-2 или высокие дозы неселективных НСПВП, повышен риск смерти. И ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НСПВП могут повысить риск смерти после ИМ в дозозависимой манере. Эти же медикаменты также ассоциируются с повышенным риском повторного ИМ. Отметим, однако, что в этом исследовании не было информации о напроксене, по поводу которого имеются весьма противоречивые данные, охватывающие диапазон от протекции от сердечно-сосудистых осложнений до повышения риска ИМ [36].

P.M. Kearney et al. провели мета-анализ 138 рандомизированных исследований по сравнению селективных ингибиторов ЦОГ-2 с плацебо или с традиционными НСПВП, опубликованных с 1966 по 2005 годы. В целом мета-анализ включил данные 145 000 больных. Применение ингибиторов ЦОГ-2 ассоциировалось с частотой побочных сосудистых осложнений 1,2% каждый год по сравнению с 0,9% в группе плацебо (ОР 1,42; P = 0,003). Это соответствует увеличению на 3 числа больных с сосудистыми осложнениями на каждые 1000 больных, получавших более года ингибитор ЦОГ-2. В основном такое увеличение касалось повышения частоты ИМ (ОР 1,86; P = 0,0003), но не риска инсульта или сосудистой смерти. Ингибиторы ЦОГ-2 имели такой же уровень осложнений, как и ибупрофен или диклофенак, но меньше было случаев инсульта (ОР 0,62; P = 0,03). Однако по сравнению с напроксеном частота сосудистых осложнений на ЦОГ-2 была существенно выше (ОР 1,57), в первую очередь за счет частоты развития ИМ (ОР 2,04; P = 0,0002), при этом частота развития инсульта или частота сосудистой смерти достоверно не различались. Когда НСПВП сравнивались с плацебо, ОР сосудистых осложнений для напроксена составил -0,92, ибупрофена -1,51 и диклофенака -1,63. Целекоксиб оказался единственным ингибитором ЦОГ-2 с достаточными данными о дозозависимости ответа. Более высокие дозы ибупрофена и диклофенака, но не напроксена, также ассоциировались с повышением частоты сосудистых осложнений. Авторы отмечают, что поскольку различия между режимами применения различных НСПВП, скорее всего, невелики, потребуются очень большие рандомизированные клинические исследования для выявления оптимальных подходов с целью минимизации риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудис-

тых осложнений, а соотношение таких рисков до получения результатов рандомизированных исследований должно оцениваться индивидуально [42].

В когортном исследовании при многовариантном выверенном анализе ОР развития острого ИМ у получающих НСПВП больных составил 1,0 (95% ДИ 0,95-1,20). Длительность лечения или ежедневные дозы препаратов не влияли на результат. Результат был примерно одинаковым среди больных без анамнеза ИБС (1,04; 95% ДИ 0,90-1,20) и с анамнезом ИБС (1,12; 95% ДИ 0,91-1,38). По отдельным препаратам не было отмечено существенной разницы, но при применении напроксена ОР составил 0,89 (95% ДИ 0,64-1,24). При комбинировании аспирина и НСПВП ОР был равен 1,10 (95% ДИ 0,89-1,37) по сравнению с применением только аспирина, такой же результат был получен при анализе совместного применения аспирина и ибупрофена [23].

Согласно данным исследования типа случай-контроль [27], традиционные НСПВП имеют различную связь с риском ИМ. При кратковременном применении либо нет взаимосвязи, либо она мала, но при длительном применении диклофенак может повышать риск, ибупрофен представляется нейтральным, а напроксен, по-видимому, может снижать риск. Это исследование включало 4975 случаев острого ИМ и 20 000 контрольных случаев, идентичных по возрасту, полу и календарному году, из UK General Practice Research Database. Текущее применение традиционных НСПВП не ассоциировалось с повышенным риском развития ИМ (ОР 1,07; 95% ДИ 0,95-1,21). Однако длительность лечения НСПВП более 1 года ассоциировалась с ОР ИМ 1,21 (95% ДИ 1,00-1,48) и с ОР нефатального ИМ 1,34 (95% ДИ 1,06-1,70). Этот эффект не зависел от доз. При длительном применении отдельных традиционных НСПВП относительный риск колебался от 0,87 (95% ДИ 0,47-1,62) для напроксена до 1,38 (95% ДИ 1,00-1,90) для диклофенака.

Исследование случай-контроль было проведено также С. J. Hawkey et al. у 205 больных с первым нефатальным ИМ, не имевших ранее диагностированного заболевания сердца, у 258 контрольных субъектов из общей популяции и 205 контрольных больных, госпитализированных в тот же период вне связи с поражением миокарда и вне связи с применением НСПВП. Методом логистического

регрессионного анализа изучено влияние аспирина и НСПВП на риск ИМ. Применение НСПВП ассоциировалось с повышенным риском ИМ с ОР 1,77 (95% ДИ 1,03–3,03) по сравнению с популяционным контролем и 2,61 (95% ДИ 1,39–4,95) по сравнению с госпитальным контролем. У больных, получавших аспирин, ОР составил соответственно 5,00 (95% ДИ 1,18–21,28) и 7,66 (95% ДИ 0,87–67,48). Результаты были такими же, когда напроксен сочетался с аспирином. У курящих больных и у больных, принимавших антидиабетические средства, ОР составил соответственно 3,91 (95% ДИ 2,52–6,04) и 3,92 (95% ДИ 1,25–12,33) по сравнению с популяционным контролем [31].

F. Andersohn et al. в базе данных GPRD (the United Kingdom General Practice Research Database), включающей информацию о более чем 8,9 млн пациентов, с 1 июня 2000 г. по 31 октября 2004 г. отобрали 486 378 больных в возрасте 40 лет и старше, которым впервые были выписаны НСПВП. Среди них было выявлено 3643 пациента с ИМ, перенесенным после назначения НСПВП (*случай*) и подобрана когорта, соответствующая им по полу, возрасту, региону врачебной практики и году включения (*контроль*, $n=13\ 918$). Из НСПВП больные получали рофеноксифиб, цефекоксифиб, эторикоксифиб, вальдекоксифиб, диклофенак, ибупрофен, напроксен и другие препараты. Использование НСПВП в течение двух недель до развития ИМ считалось *текущим* его применением, использование за 15–183 дня до ИМ – *недавним* применением, использование от 184 суток до 1 года до ИМ – применением *в прошлом*, а не использованием – при отсутствии применения в течение 1 года до ИМ. Уровни, разделяющие дозы НСПВП на малые и средние/большие, составляли 25 мг для рофеноксифиба, 200 мг для цефекоксифиба, 10 мг для эторикоксифиба, 10 мг для вальдекоксифиба, 100 мг для диклофенака, 1200 мг для ибупрофена и 750 мг для напроксена. Учитывалось использование НСПВП менее 3 месяцев, от 3 до 12 месяцев и более 12 месяцев. При средней длительности наблюдения в $542 \pm 390,2$ дня для всей когорты исследования было выявлено 2848 *случаев* (78,2%) и 10 653 *контроля* (76,5%), которым в течение года был прописан какой-либо НСПВП, при этом соответственно 36,1 и 33,3% участников были *текущими* пользователями. При многофакторном анализе *текущее* применение эторикоксифиба в

сравнении с неиспользованием НСПВП было связано с более чем 2-кратным повышением риска ИМ (ОР 2,09; 95% ДИ 1,10–3,97). Также значимый риск был получен при назначении рофеноксифиба (ОР 1,29; 95% ДИ 1,02–1,63), цефекоксифиба (ОР 1,56; 95% ДИ 1,22–2,00) и диклофенака (ОР 1,37; 95% ДИ 1,17–1,59). Риск ИМ при приеме вальдекоксифиба не достиг статистической достоверности, по-видимому, из-за малого числа участников (ОР 4,60; 95% ДИ 0,61–34,51). Если при анализе вместо двухнедельного временного окна использовалось 7-дневное, полученные результаты не изменялись. *Недавнее* или использование НСПВП *в прошлом* оказалось не связанным с риском ИМ, за исключением *недавнего* применения диклофенака (ОР 1,24; 95% ДИ 1,05–1,47) и эторикоксифиба (ОР 2,43; 95% ДИ 1,02–5,76). Риск ИМ повышался при использовании высоких ежедневных доз рофеноксифиба, эторикоксифиба и цефекоксифиба в сравнении с применением их низких доз. Анализ связи между риском ИМ и длительностью применения НСПВП не выявил устойчивой тенденции в подгруппах *текущих*, *недавних* или *в прошлом* пользователей НСПВП. Повышенный риск ИМ при приеме НСПВП не зависел от возраста (<60 лет и >60 лет; $P=0,56$), пола ($P=0,96$), наличия ИБС ($P=0,12$). Более того, у лиц без факторов риска ИБС, артериальной гипертензии и диабета при использовании рофеноксифиба (ОР 1,71; 95% ДИ 1,11–2,63), цефекоксифиба (ОР 2,38; 95% ДИ 1,48–3,80), эторикоксифиба (ОР 1,55; 95% ДИ 0,38–6,35) и неселективных НСПВП риск ИМ был повышен. По мнению авторов, результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу о повышенном риске ИМ как класс-эффекте селективных ЦОГ-2 ингибиторов, вероятно из-за нарушения соотношения продукции простаглицлина и ТхА2, что приводит к повышению АД, ускорению атерогенеза и усиленному тромбообразованию при разрыве атеросклеротических бляшек [2].

D.J. Graham et al. использовали базу данных Kaiser Permanente в Калифорнии и выделили всех больных в возрасте 18–84 лет, которые лечились НСПВП в период с января 1999 г. до декабря 2001 г. В целом за 2 302 029 пациенто-лет наблюдения было выявлено 8143 случая серьезной ИБС, из которых 2210 (27,1%) были фатальными. При многовариантном анализе ОР при применении всех доз рофеноксифиба составил 1,59 (95% ДИ 1,10–2,32; $P=0,015$), при применении доз 25 мг и менее – 1,47

(95% ДИ 0,99–2,17; $P=0,054$) и при применении доз свыше 25 мг в день – 3,58 (1,27–10,11; $P=0,016$) по сравнению с применением цефекоксиба. При применении напроксена ОР составил 1,14 (95% ДИ 1,00–1,30; $P=0,05$) по сравнению с применением других НСПВП. Таким образом, рофекоксиб по сравнению с цефекоксибом повышал риск серьезной ИБС, а напроксен не предотвращал развития серьезной ИБС [28].

В исследовании типа случай-контроль, проведенном J. Hippisley-Cox & C. Coupland, был определен сравнительный риск возникновения ИМ у больных, принимавших ингибиторы ЦОГ-2 и другие НСПВП в общей медицинской практике, с учетом наличия ИБС в анамнезе, а также приема ацетилсалициловой кислоты [35]. Были проанализированы данные 367 медицинских учреждений, участвовавших в формировании базы данных QRESEARCH в Великобритании. За 4-летний период исследования (между 2000 и 2004 гг.) проанализированы 9218 (основная группа) и 86 349 случаев (контрольная группа) первичного диагноза ИМ с учетом возраста, пола и профессии. Была проведена оценка ОР возникновения острого ИМ в связи с приемом рофекоксиба, цефекоксиба, напроксена, ибупрофена, диклофенака, а также других селективных и неселективных НСПВП. При анализе учитывали курение, сопутствующие заболевания, социальный статус, применение статинов, ацетилсалициловой кислоты и антидепрессантов. Значительное повышение риска развития ИМ было связано с текущим применением рофекоксиба (скорректированное соотношение 1,32; 95% ДИ 1,09–1,61) по сравнению с пациентами, не принимавшими НСПВП в течение предыдущих 3 лет; с текущим использованием диклофенака (1,55; 95% ДИ 1,39–1,72); ибупрофена (1,24; 95% ДИ 1,11–1,39). Повышение риска также было связано с другими НСПВП, в частности с напроксеном. Полученные результаты позволили авторам сделать выводы о том, что имеет место повышение риска развития ИМ, связанного с применением рофекоксиба, диклофенака и ибупрофена при условии учета других потенциальных факторов риска, и что не выявлено свидетельств в пользу снижения риска развития ИМ при приеме напроксена.

Данные еще одного исследования заставили усомниться в кардиопротективном действии

напроксена, однако в этом случае также не было получено определяющего заключения. В крупном исследовании ADAPT по предупреждению болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) предполагалось оценить потенциальную пользу длительного применения напроксена и цефекоксиба для уменьшения риска развития болезни Альцгеймера у людей в возрасте 70 лет и старше с повышенным риском заболевания из-за наличия случаев этого заболевания в семье. В целом 2528 участников были рандомизированы к приему напроксена (220 мг 2 раза в сутки), цефекоксиба (200 мг 2 раза в сутки) или плацебо на срок до трех лет. Исследование было начато в 2001 г., но в декабре 2004 г. было прекращено. Основной причиной прекращения исследования явились результаты исследования Adenoma Prevention with Celecoxib Study, в котором было выявлено существенное увеличение риска сосудистых осложнений у больных, принимавших цефекоксиб, по сравнению с принимавшими плацебо. Исходя из этого Национальный Институт Здоровья США приостановил также национальное исследование ADAPT. Проведенный позднее анализ результатов показал, что за период наблюдения в среднем до 2 лет было зафиксировано 32 смертельных исхода, из них 10 по сердечно-сосудистой причине, 34 инфаркта миокарда, 24 инсульта и 27 транзиторных ишемических атак, 18 случаев развития сердечной недостаточности. По сравнению с группой плацебо комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, развитие ИМ, инсульта, транзиторной ишемической атаки или СН, была недостоверно выше в группе цефекоксиба (ОР 1,10; 95% ДИ 0,67–1,79; $P=0,72$) и достоверно выше в группе напроксена (ОР 1,63; 95% ДИ 1,04–2,55; $P=0,03$). Для напроксена по сравнению с плацебо ОР каждого компонента конечной точки превышал 1,00, однако ни в одном случае не было статистической достоверности. В отношении гипертензии риск по сравнению с плацебо был достоверно выше как для цефекоксиба (ОР 1,56; 95% ДИ 1,26–1,94; $P<0,0001$), так и для напроксена (ОР 1,40; 95% ДИ 1,12–1,75; $P=0,003$) [1,54].

После выверения по многим факторам риска развития ИМ (таких как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ИБС, индекс массы тела, курение) ОР развития острого ИМ у получавших НСПВП составил 1,07 (95% ДИ 0,96–1,19)

по сравнению с не получающими этот класс препаратов. При этом ОР при применении диклофенака составил 1,23 (95% ДИ 1,00–1,51), ибупрофена – 1,16 (95% ДИ 0,92–1,46) и напроксена – 0,96 (95% ДИ 0,66–1,38). Комбинированное применение аспирина с НСПВП ассоциировалось со статистически достоверным снижением риска (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,97) по сравнению с непринимавшими НСПВП и аспирин. При применении аспирина и ибупрофена ОР развития ИМ составил 0,69 (95% ДИ 0,42–1,15). Авторы заключают, что не получили данных о снижении кардиопротективного действия аспирина при совместном применении с НСПВП [20].

Целью популяционного ретроспективного группового исследования, проведенного M. Hudson et al. (2005), явилось определение риска смерти или возникновения рецидива СН у 2256 пациентов в возрасте 66 лет и старше, применявших целекоксиб, рофекоксиб или другие НСПВП после целевой госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности, а также определение наличия различий в этом аспекте между целекоксибом и рофекоксибом. Были использованы базы данных г. Квебека (Канада), включая выписки из историй болезни и выписанные рецепты на препараты в период с апреля 2000 г. до марта 2002 г. Пациентов наблюдали до появления одного из трех исходов: смерти, рецидива застойной СН или до окончания исследования. Были получены результаты, свидетельствующие о повышении комбинированного риска смерти и рецидива СН у пациентов, которые применяли рофекоксиб (ОР 1,25; 95% ДИ 1,00–1,57) или НСПВП (ОР 1,27; 95% ДИ 1,09–1,49), по сравнению с пациентами, получавшими целекоксиб. При изолированном анализе оцениваемых показателей результаты имели ту же направленность и степень доказательности [38].

Высокие дозы аспирина (до 1500 мг/день) ассоциируются с защитой от сердечно-сосудистых осложнений, однако ассоциируются также с желудочно-кишечной токсичностью. Считается, что применение ингибиторов протонной помпы, возможно, является наиболее безопасным выбором у постинфарктных больных. Если НСПВП применяются у больных с риском или уже наличием сердечно-сосудистого заболевания, то они должны применяться в наименьшей эффективной дозе, с наименьшей необходимой продолжительностью, с

сопутствующими малыми дозами аспирина и ингибиторами протонной помпы при показаниях [36].

Необходимо принимать во внимание, что использование ибупрофена для снятия болей может препятствовать благотворности аспирина, назначаемого при заболеваниях сердца. Ибупрофен может препятствовать антитромбоцитарному действию малых доз аспирина, что может сделать аспирин менее эффективным для кардиопротекции и предотвращения инсульта [37]. В случае необходимости сочетания этих препаратов необходимо учитывать, что:

- редкое, время от времени, применение ибупрофена минимально влияет на антитромбоцитарный эффект малых доз аспирина, так как воздействие аспирина на тромбоциты длительное,

- если больные принимают аспирин немедленного высвобождения (не кишечнорастворимый), то одиночная доза ибупрофена в 400 мг должна приниматься не раньше, чем через 30 минут после приема аспирина или не позднее, чем за 8 часов до приема аспирина, что позволит не нарушать эффективность последнего,

- антитромбоцитарные эффекты малых доз кишечнорастворимого аспирина ослабевают, когда ибупрофен в дозе 400 мг принимается через 2, 7 и 12 часов после аспирина.

Считается, что другие фармакологические или немедикаментозные подходы могут быть приемлемо эффективны, также безопасны и менее дорогие. Например, для лечения болей у пожилых больных могут быть рекомендованы мизопропрост или парацетамол [61].

Недавно появилось сообщение о том, что Совет экспертов FDA США провел голосование по вопросу о судьбе препаратов Celebrex (целекоксиб), Vextra (вальдекоксиб) и Vioxx (рофекоксиб). Большинство голосов (31 из 32) Совет проголосовал за то, чтобы рекомендовать FDA оставить Celebrex в продаже, 17 – голосами “за”, 13 – “против” при двух воздержавшихся было решено рекомендовать оставить в продаже также препарат Vextra. Кроме того, большинством голосов (17 к 15) Совет принял решение рекомендовать FDA вернуть на рынок Vioxx. При этом эксперты строго рекомендовали, чтобы на упаковке препаратов Celebrex, Vextra и Vioxx был помещен так назы-

ваемый “черный четырехугольник” – предупреждение самой высокой степени о побочном действии лекарства. Присутствие такого предупреждения будет означать, что фармацевтические компании не будут иметь право публично рекламировать данные лекарства. Было рекомендовано также назначать эти препараты по возможности в малых дозах. Кроме того, Совет экспертов FDA рекомендовал, чтобы на упаковке “старых” НСПВП, которые давно уже являются дженериковыми, было помещено предупреждение о том, что возможное побочное действие этих лекарств на сердечно-сосудистую систему не изучено в крупных клинических исследованиях [82].

В заключение необходимо отметить, что еще в 1985 году Всемирной организацией здравоохранения была сформулирована концепция рационального использования лекарственных средств – проведение фармакотерапии у пациента, адекватной его клиническому состоянию, в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного, в течение должного периода времени и по самой низкой стоимости. В соответствии с этой концепцией в современной врачебной практике должны использоваться преимущественно те препараты, которые подтвердили свой отчетливый клинический эффект и удовлетворительную переносимость.

Назначая больному НСПВП необходимо тщательно оценивать соотношение возможной пользы

и риска побочных эффектов, учитывать противопоказания и соблюдать особую осторожность при решении вопроса о назначении этих препаратов пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы и почек, учесть все альтернативные лечебные подходы. Необходимо назначать НСПВП наименьших эффективных дозах в течение наиболее короткого периода в каждом конкретном случае [84].

Несмотря на статистические расхождения вероятности риска тромботических осложнений при лечении различными специфическими ингибиторами ЦОГ-2, следует избегать назначения этих препаратов, в том числе целекоксиба, пациентам, склонным к тромбозам, с установленной ИБС и/или заболеванием мозговых сосудов (инсультом), а также больным с заболеванием периферических артерий [88]. Назначение НСПВП противопоказано больным, недавно подвергшимся операции АКШ. Следует соблюдать осторожность, назначая ингибиторы ЦОГ-2 больным с факторами риска заболеваний сердца, такими как гипертония, гиперлипидемия, диабет и курение [17]. Потребителям следует разъяснять, что все безрецептурные обезболивающие средства, включая НСПВП, должны использоваться в строгом соответствии с указаниями прилагаемой инструкции (“вкладыша”) и что применение НСПВП более 10 дней должно быть только по назначению врача и под его контролем.

Поступила 29.10.07

Միտո-անոթային բարդությունները ոչ սթերոիդ հակաբորբոքային դեղորայքների կիրառման ժամանակ

Ա.Բ. Նարգիզյան, Լ.Ռ. Թումասյան

Ներկայացված են համաշխարհային գրականության տվյալները միտո-անոթային բարդությունների վերաբերյալ, որոնք տեղի են

ունենում ոչ սթերոիդ հակաբորբոքային դեղորայքների կիրառման ժամանակ.

Cardiovascular complications in patients using non-steroid anti-inflammatory drugs

A.B. Nargizyan, L.R. Tumasyan

The data concerning cardiovascular complications developing during a long-term use of non-steroid anti-

inflammatory drugs are presented.

Литература

1. ADAPT Research Group. PLoS Clin. Trials, 2006, Nov 17; 1:e33.
2. Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Circulation, 2006; 113:1950.
3. Anonimus. The European Market for Arthritis Treatment Products, London, Frost & Sullivan, 1991, (Health Action International, 1998).
4. Anonimus. Drug and Therapeutics Bulletin, 28, 2 Apr 1990, p 25.
5. Antiplatelet Trialists's Collaboration, BMJ, 2002;324:71.
6. Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H. Arch. Intern. Med., 2005;165:490.
7. Bennet W.M., Henrich W.L., Stoff J.S. Am. J. Kidney Dis., 1996; 28(suppl 1):S56.
8. Bleumink G.S., Feenstra J., Sturkenboom M.C., Stricker B.H. Drugs, 2003;63:525.
9. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. N. Engl. J. Med., 2000;343:1520.
10. Bouvy M.L., Heerdink E.R., Hoes A.W. et al. Drug Saf., 2003; 26:983.
11. Brater C. N. Engl. J. Med., 2004;339:387.
12. Cannon C.P., Curtis S.P., Fitzgerald G.A. et al. Lancet, 2006; DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9.
13. Chan A.T., Manson J.E., Albert C.M. et al. Circulation, 2006; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595793.
14. Chen Y.T., Vaccarino V., Williams C.S. et al. Am. J. Med., 1999;106:605.
15. Dai C., Stafford R.S., Alexander G.C. Arch. Intern. Med., 2005;165:171.
16. Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al. FASEBJ, 1998; 12: 1063.
17. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. Press release. European Medicines Agency 27 June 2005. Doi:Ref.EMEA/207766/2005. www.emea.eu.int
18. FDA Statement on the halting of a clinical trial of the Cox-2 inhibitor Celebrex. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html>.
19. Feenstra J., Heerdink E.R., Grobbee D.E. et al. Arch. Intern. Med., 2002; 162:265.
20. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C.M. et al. Pharmacotherapy, 2005; 25(4):503.
21. Fitzgerald G.A., Patrono C. N. Engl. J. Med., 2001; 345: 433.
22. Fitzgerald G.A. N. Engl. J. Med., 2004;351:1709.
23. Garcia Rodriguez L.A., Varas-Lorenzo C., Maguire A., Gonzalez-Perez A. Circulation, 2004; 109(24):3000.
24. Garcia Rodriguez L.A., Patrignani P. Lancet, 2006; DOI:10.1016/S0140-6736(06)69667-0.
25. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S. Epidemiology, 2003;14:240.
26. Gislason G.H., Jacobsen S., Buch P. et al. Abstracts, AHA scientific sessions 2005, abstract 1838, Circulation, 2006.
27. Gonzalez-Perez A., Garcia Rodriguez L. A., BMC Med., 2005; 3:17.
28. Graham D.J., Campen D., Hui R. et al. Lancet, 2005;365(9458):475.
29. Graham D.J. JAMA, 2006; DOI:10.1001/jama.296.13.jed60058.
30. Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L. et al. JAMA, 1994;272:781.
31. Hawkey C.J. et al. Br. J. Clin. Pharmacol., 2006; 61(6):730.
32. He J., Ogden L., Bazzano L. et al. Arch. Intern. Med., 2001;161:996.
33. Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M. et al. Arch. Intern. Med., 1998;158:1108.
34. Hernandez-Diaz S., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L.A. Circulation, 2007; 119(26):278.
35. Hippisley-Cox J., Coupland C. BMJ, 2005; 330(7504):1366.
36. Hochman J.S., Shah N.R. Circulation, 2006; 113(25):2868.
37. Hudson M., Baron M., Rahme E., Pilote L. J. Rheumatol., 2005; 32(8):1589.
38. Hudson M., Richard H., Pilote L. BMJ, 2005; 330(7504):1370.
39. Huerta C., Varas-Lorenzo C., Castellsague J., Garcia Rodriguez L.A. Heart, published online 22 May 2006, doi:10.1136/hrt.2005.082388.
40. Izhar M., Alausa T., Folker A. et al. Hypertension, 2004;43:573.
41. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Ann. Intern. Med., 1994; 121:289.
42. Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. BMJ, 2006; 332:1302.
43. Kimmel S.E., Berlin J.A., Reilly M. et al. Ann. Intern. Med., 2005;142:157.
44. Konstam M.A., Weir M.R., Reicin A. et al. Circulation, 2001;104:2280.
45. Langman M.J.S., Eichler H-G., Mavros P. et al. Int. J. Clin. Pharm. Ther., 2004; 42:260.
46. Layton D., Heeley E., Hughes K. et al. Rheumatology (Oxford), 2003; 42:1342.
47. Layton D., Hughes K., Harris S. et al. Rheumatology (Oxford), 2003; 42:1354.
48. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. et al. N. Engl. J. Med., 2002; 347:1397.
49. Mamdani M., Juurlink D.N., Lee D.S. et al. Lancet, 2004; 363 (9423):1751.
50. McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999; 96:272.
51. McGettigan P., Henry D. JAMA, 2006; DOI: 10.1001/jama.296.13.jrv60011.
52. Merck announces voluntary worldwide withdrawal of VIOXX. http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/hcp_notification_physicians.pdf
53. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. JAMA, 2001; 286:954.
54. Nissen S.E. PLoS Clin. Trials, 2006; 1:e35.
55. Nussmeier N.A. et al. N. Engl. J. Med., 2005; 352.
56. Page J., Henry D. Arch. Intern. Med., 2000; 160:777.
57. Palmer R., Weiss R., Zusman R.M. et al. Am. J. Hypertens., 2003; 16:135.
58. Perez-Gutthaus S., Garcia-Rodriguez L.A., Raiford D.S. et al. Arch. Intern. Med., 1996; 156:2433.
59. Ray W.A., Stein C.M., Daugherty J.R. et al. Lancet, 2002; 360:1071.
60. Reitblat T., Zamir D., Estis L. et al. J. Hum. Hypertens., 2002; 16: 431.
61. Shaughnessy A.F., Gordon A.E. BMJ, 2006; 332 (7553):1287.

62. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. JAMA, 2000; 284:1247.
63. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. EULAR, 2005; June 8-11, 2005; Vienna, Austria. OP0091.
64. Singh G., Miller J.D., Huse D.M. et al. J. Rheumatol., 2003;30: 714.
65. Smith C.J., Zbang Y., Kobold C.M. et al. Proc.Natl.Acad.Sci., 1998; 95:1313.
66. Solomon D.H., Schneeweiss S., Levin R. et al. Hypertension, 2004; 44:140.
67. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Pfeiffer M.A. et al. N. Engl. J. Med., 2005; 352:1071.
68. Solomon S.D., Pfeffer M.A., McMurray J.J.V. et al. Circulation, 2006; 114:1028.
69. Sowers J.R., White W.B., Pitt B. et al. Arch. Intern. Med., 2005;165:161.
70. US Department of Health and Human Services. NIH News. December 17, 2004. Available at: <http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-17.htm>.
71. Whelton A., Forte J.G., Puma J.A. et al. Am. J. Ther., 2001; 8:85.
72. Whelton A., White W.B., Bello A.E. et al. Am. J. Cardiol., 2002;90:959.
73. Whelton A. Am. J. Med., 1999; 106:13S.
74. Whelton A. 53rd American College of Cardiology Annual Scientific Session, 7th-10th March 2004, New Orleans, US. Abstract 838-2.
75. White W.B., Kent J., Taylor A. et al. Hypertension, 2002; 39:929.
76. Wolfe F., Zhao S., Reynolds M. et al. J. Rheumatol., 2004; 31:1143.
77. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. N. Engl. J. Med., 1999; 340:1888.
78. Zeidler H. Clinical Rheumatology, 1991; 10 (4): 369.
79. Zhang J.J., Ding E.L., Song Y. JAMA, 2006; DOI:10.1001/jama.296.13.jrv60011.
80. Zhao S.Z., Burke T.A., Whelton A. et al. Am. J. Manag. Care, 2002 8(15 Suppl):S401.
81. Zhao S.Z., Reynolds M.W., Lejkowith J. et al. Clin. Ther., 2001; 23:1478.
82. Интернет-журнал "Коммерческая биотехнология", 44: <http://www.cbio.ru/article.php?storyid=569>.
83. Насонов Е. Л. РМЖ, 2005, 13 (7), с. 383.
84. Насонов Е. Л. Лечащий врач, 2006, 2, с. 171.
85. Насонов Е. Л. РМЖ, 2002, 4, 10 (5), с. 283.
86. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине), М., 2000.
87. Насонова В.А. РМЖ, 2000, 17, с. 714.
88. Штрыголь С. Ю. Ж. Провизор, 2005, 2, с 262.

Андропауза

А.Э. Акопян, А.Д. Григорян, В.А. Шахрамьян

*Кафедра сексопатологии и репродуктологии ЕрГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Абовяна, 58*

Ключевые слова: андропауза, тестостерон

Определение. Наиболее удачным определением андропаузы является следующее: андропауза — состояние, при котором у мужчин возникает ряд симптомов и/или клинических проявлений сниженной биодоступности тестостерона для осуществления функций отдельных органов и систем [4].

По данным рекомендаций Международного общества эсологов, андропаузу (возрастной гипогонадизм) следует определять как клинический и биохимический синдром, ассоциированный с нарастающим возрастом и характеризующийся типичными клиническими симптомами и дефицитом циркулирующего тестостерона. Это может приводить к существенному ухудшению качества жизни, оказывать неблагоприятное влияние на функцию целого ряда систем организма [9,12].

Изменения в мужской репродуктивной системе при старении. Традиционно старение человека ассоциируется со снижением репродуктивной функции организма. У женщин среднего возраста наступление менопаузы характеризует конец репродуктивного периода, и снижение уровня половых гормонов приводит к появлению различных постменопаузальных расстройств: вегетососудистых и психических реакций, урогенитальных расстройств, а также увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, снижению плотности костной ткани. В последнее время достигнуты большие успехи в лечении и профилактике постменопаузальных расстройств, что позволяет значительно снизить частоту развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и остеопороза, а также улучшить качество жизни женщин соответствующего возраста.

В отличие от женщин, у мужчин не наблю-

дается резкого окончания репродуктивной функции. Тем не менее в настоящее время общепризнано, что у мужчин происходит постепенное снижение уровня половых гормонов (в первую очередь, тестостерона), начало которого приходится на возраст 30-40 лет. По аналогии с прекращением менструаций у женщин — менопаузой, для обозначения снижения уровня половых гормонов у мужчин был введен термин “андропауза”. Многими авторами данный термин отвергается из-за несоответствия явлений, происходящих с возрастом в женском и мужском организме. В связи с этим был предложен термин “частичная андрогеновая недостаточность пожилых мужчин” (ЧАНПМ). В настоящей статье будет использоваться термин “андропауза” для обозначения не только возрастного снижения уровня половых гормонов, но и клинических проявлений недостаточности андрогенов в пожилом возрасте [5].

Отмечено, что после 30-40 лет уровень тестостерона снижается примерно на 1-2% в год. У мужчин в возрасте 80 лет уровень тестостерона составляет в среднем около 40% от нормального уровня гормона для мужчины 25-летнего возраста. Кроме того, уровень тестостерона неодинаков у разных людей одного и того же возраста и зависит от многих факторов — образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний, вредных привычек, генетических и конституциональных особенностей. Обычно при наличии хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) уровень тестостерона на 10-15% ниже, чем у здоровых людей того же возраста, при этом скорость снижения уровня тестостерона у них не отличается от таковой в здоровой популяции.

Снижение уровня тестостерона с возрастом обусловлено рядом факторов. Показано, что у пожилых мужчин снижен выброс тестостерона в ответ на введение хорионического гонадотропина, что говорит о первичности поражения функции клеток Лейдига. Это связано как с уменьшением числа клеток Лейдига вследствие кровоснабжения тестикулярной ткани, так и со снижением на их поверхности рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ). Тем не менее в отличие от первичного гипогонадизма у молодых лиц, секреция ЛГ часто не повышена и находится в нормальных пределах, что говорит о нарушении механизмов отрицательной обратной связи у пожилых лиц. В снижении уровня тестостерона играют роль и функциональные нарушения в секреции гонадотропин-релизинг гормона и гонадотропинов [2].

Основное количество (более 98 %) тестостерона циркулирует в плазме в связанном состоянии: до 58-60% – в связи с альбумином, около 40% – в связи с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ, тестостерон-эстрадиол-связывающий глобулин), и только около 1-2% тестостерона находится в несвязанной, свободной форме. Считается, что биологически активной, или “биодоступной”, фракцией тестостерона является свободно циркулирующая фракция и часть гормона, находящаяся в слабой связи с альбумином, в то время как часть тестостерона, связанная с ГСПГ, не проявляет своей биологической активности. Доказано, что при старении происходит повышение уровня ГСПГ и соответственно количества связанного с ним тестостерона. Таким образом, с возрастом уровень биологически активного тестостерона снижается в большей степени, чем уровень общего тестостерона. Установлено, что у 50% мужчин в возрасте 50-70 лет уровень биодоступного тестостерона ниже нормального уровня гормона для мужчин в возрасте 20-40 лет.

У здорового человека секреция тестостерона имеет выраженный циркадный ритм с максимальным уровнем гормона в ранние утренние часы и минимальным – в 15:00-17:00. С возрастом у многих мужчин суточный ритм секреции тестостерона стерт или не выражен совсем. Тем не менее большинство авторов рекомендует измерение уровня тестостерона в ранние утренние часы как у молодых, так и пожилых лиц.

У многих мужчин с возрастом повышается уровень эстрогенов, что приводит к изменению соотношения андрогены/эстрогены в организме и появлению специфических для этого симптомов (например, гинекомастии). По-видимому, относительная гиперэстрогения в пожилом возрасте связана с повышенной ароматизацией андрогенов во внегонадной ткани. В свою очередь подавление секреции гонадотропинов экстрагандулярно образованными эстрогенами по механизму отрицательной обратной связи может приводить к дополнительному уменьшению синтеза тестостерона в яичках.

Многими авторами отмечено изменение сперматогенной функции тестикул с возрастом. У мужчин старше 60 лет часто снижен объем эякулята, а также количество сперматозоидов с нормальной морфологией и подвижностью. О снижении сперматогенеза у пожилых лиц свидетельствует и сниженное количество клеток Сертоли, а также сниженный уровень ингибина и повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [3,6,7].

Проявления возрастного снижения уровня андрогенов. Интенсивность описанных выше изменений в стероидогенезе и сперматогенезе при старении подвержена значительным индивидуальным колебаниям. Тем не менее у многих мужчин в возрасте старше 50-60 лет наблюдаются симптомы, характерные для клинической картины гипогонадизма. К ним относятся:

А. Сексуально-androлогические расстройства:

- снижение либидо
- эректильная дисфункция
- расстройства оргазма
- снижение фертильности эякулята
- поллакиурия (вне связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы)

Б. Вегетососудистые расстройства:

- внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища
- чувство жара (“приливы”)
- колебания уровня артериального давления
- кардиалгии
- головокружение
- чувство нехватки воздуха

В. Психозомоциональные расстройства:

- повышенная раздражительность
- быстрая утомляемость
- ослабления памяти и внимания
- бессонница
- депрессивные состояния
- снижение общего самочувствия и работоспособности

Г. Соматические расстройства:

- уменьшение количества мышечной массы и силы
- снижение плотности костной ткани
- гинекомастия
- появление или нарастание выраженности висцерального ожирения
- уменьшение количества андрогензависимых волос
- истончение и атрофия кожи

Д. Лабораторные сдвиги:

- снижение уровня общего и биодоступного тестостерона
- повышение уровней эстрадиола и глобулина, связывающего половые гормоны
- анемия различной степени выраженности
- повышение уровня липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности.

Нужно отметить, что довольно часто интенсивность описанных симптомов не коррелирует с уровнем андрогенов плазмы. Тем не менее важная роль андрогенов в развитии этой симптоматики подтверждается устранением или значительным снижением выраженности многих из этих симптомов при начале андрогензаместительной терапии. Доказательством сложных взаимоотношений между уровнем половых гормонов и симптоматикой гипогонадизма может служить и частое обнаружение нормального уровня эстрогенов и гонадотропинов у женщин с выраженными постменопаузальными расстройствами.

Весьма важным является то обстоятельство, что зачастую врачи и психологи отождествляют андропаузу и кризис среднего возраста. Необходимо четко дифференцировать эти понятия. Принципиальным является тот факт, что кризис среднего возраста является чисто психологической проблемой и наступает в возрасте 35-45 лет, при

этом он не связан с изменением уровня тестостерона в крови [10,12,14].

Также важно дифференцировать андропаузу и депрессию, зачастую сопровождающуюся нарушениями в сексуальной сфере. При кажущейся общности проявлений (дисфория, усталость, затруднение концентрации мысли, ухудшение памяти, снижение продуктивности при выполнении какого-либо задания, снижение мотивации, ухудшение общего самочувствия, пониженная самооценка, состояние тревожности) эти состояния имеют ряд отличий. Для депрессии не характерны вазомоторные симптомы, снижение мышечной силы, выносливости, дерматологические проявления, расстройства эякуляции, снижение удовольствия от половой близости [16].

Диагностика андропаузы. Для подтверждения андрогендефицитного состояния проводится клиническое и биохимическое обследование пациента:

1. Определение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови.
2. Определение концентрации секс-стероидсвязывающего глобулина (SHBG) в сыворотке крови.

Для этого необходимо взятие венозной крови в промежутке 07:00-11:00 часов. Для подтверждения наличия гипогонадизма наиболее приемлемым параметром является определение уровня общего тестостерона и определение концентрации свободного тестостерона. С этой целью используется или математический расчет (по общему тестостерону и SHBG), или его определение методом равновесного диализа.

В настоящее время не существует общепринятой величины нижней границы нормы общего тестостерона. Тем не менее по результатам консенсуса считается, что:

- при уровне общего тестостерона выше 12 нмоль/л или уровне свободного тестостерона выше 250 нмоль/л не требуется назначения заместительной терапии;
- при уровне общего тестостерона ниже 8 нмоль/л или свободного тестостерона ниже 180 нмоль/л необходима заместительная терапия препаратами тестостерона;
- поскольку симптомы дефицита тестостерона начинают проявляться при его концентрации

в диапазоне 8-12 нмоль/л, решение о назначении терапии в этих случаях принимается индивидуально.

В тех случаях, когда уровень тестостерона ниже нижней границы приемлемого нормального уровня тестостерона, характерного для мужчин, рекомендуется провести вторичное определение тестостерона, а также исследовать содержание в сыворотке лютеинизирующего гормона и пролактина. По мнению Международной ассоциации сексологов, определение концентрации свободного тестостерона в слюне является также достаточно надежным подходом к исследованию уровня тестостерона. Однако методология требует стандартизации, так как нормативы для взрослых мужчин в большинстве клиник и лабораториях отсутствуют.

При обнаружении уровня тестостерона, характерного для мужского гипогонадизма, необходимо определение уровней гонадотропинов и пролактина. В связи с тем, что секреция гонадотропинов осуществляется в импульсном режиме, достоверным считается только двукратное определение уровней ЛГ и ФСГ с интервалом в 15-20 минут. Обнаружение повышенного уровня гонадотропинов скорее всего указывает на первичность изменений в тестикулах, т.е. на гипергонадотропный гипогонадизм. Как уже говорилось, у пожилых лиц часто встречается эугонадотропный гипогонадизм, обусловленный нарушением функционирования обратной связи. Иногда при обследовании пожилых лиц обнаруживается сниженный уровень гонадотропинов в крови, что также указывает на нарушение механизма отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички с возрастом, реже – на наличие вторичного гипогонадизма. В связи с этим при диагностике андропauзы первоочередное значение имеет клиническая картина и уровень тестостерона в плазме крови, а определение уровня гонадотропинов и пролактина – вспомогательное, имеющее целью исключение гипофизарного генеза гипогонадизма [1,8,11].

Дифференциальная диагностика возрастного снижения уровня тестостерона у мужчин должна проводиться с наиболее частыми заболеваниями, приводящими к развитию гипогонадизма в постпубертатном периоде. Как эндо-, так и экзокринная функции яичек могут быть поражены при различных системных заболеваниях (табл. 1), а также приеме лекарственных препаратов (табл. 2).

При обнаружении гиперпролактинемии, а также значительно сниженных уровней гонадотропинов рекомендуется проведение визуализации турецкого седла. Предпочтительным является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в силу ее большей разрешающей способности и безопасности при проведении исследования. Надо иметь в виду, что по сравнению со сниженным уровнем андрогенов наличие аденомы гипофиза является достаточно редкой патологией у мужчин в пожилом возрасте [13,15].

Лечение андропauзы. В течение длительного времени возможность проведения андрогензаместительной терапии у мужчин пожилого возраста не обсуждалась среди врачей вследствие широко распространенного мнения о "физиологичности" изменений, происходящих с возрастом в мужском организме. Отчасти это было связано и с негативными последствиями применения первых синтетических производных тестостерона, алкилированных в С17-положении (метилтестостерон, флуоксиместеролон и другие). Данные препараты обладали серьезными побочными эффектами в виде токсического и канцерогенного влияния на печень, а также отрицательного влияния на липидный спектр крови (резкое повышение уровня атерогенных и снижение уровня антиатерогенных липопротеидов). Более того, некоторые из этих препаратов не превращались в организме в активные метаболиты тестостерона – Сальфа-дигидротестостерон (Сальфа-ДГТ) и 17бета-эстрадиол (Е₂), и, таким образом, не оказывали полного спектра терапевтических эффектов естественного тестостерона. В связи с этим применение С17-алкилированных производных тестостерона в клинической практике было прекращено.

В настоящее время основными используемыми препаратами для проведения андрогензаместительной терапии у мужчин являются препараты на основе немодифицированной молекулы тестостерона [17].

Цели лечения. Эффективность проводимой терапии. По мнению большинства авторов, эффективность андрогензаместительной терапии должна оцениваться в первую очередь по динамике клинических проявлений андропauзы. В большинстве случаев эффективность терапии в клинической практике оценивается по субъективным критериям. Показателями эффективности терапии

Таблица 1

Наиболее частые соматические заболевания, сопровождающиеся сексуально-андрологическими расстройствами у мужчин

Заболевание	Клинические и лабораторные проявления
Заболевания печени	Гинекомастия, уменьшение вторичного оволосения, снижение либидо, ЭД и другие симптомы гипогонадизма; снижение уровня Т, повышение уровня ЛГ, ФСГ, ГСПГ, E ₂ ; нарушение сперматогенеза
Гемохроматоз	Типичная клиника гипогонадизма; снижение уровней Т, ЛГ, ФСГ, нормальный сперматогенез
Хроническая анемия	Сниженный уровень Т, ЛГ, ФСГ
Хроническая почечная недостаточность	Клиника гипогонадизма может быть умеренно выражена; сниженный уровень Т, повышенный уровень ЛГ, ФСГ
Заболевания спинного мозга	Иногда – гинекомастия; нарушение эякуляции, ЭД; нормальный уровень Т, ЛГ, ФСГ, E ₂ ; олиго-, азооспермия, некроспермия
Тиреотоксикоз	Снижение либидо, ЭД, гинекомастия; повышенный уровень общего Т, ГСПГ, E ₂ , ЛГ, ФСГ, сниженный уровень свободного Т
Гипотиреоз	Снижение либидо, ЭД; сниженный уровень Т, ГСПГ; часто – повышенный уровень ПРЛ
Синдром Кушинга	Гинекомастия, снижение либидо, ЭД; сниженный уровень Т, E ₂ , ЛГ, ФСГ, ГСПГ; нарушение сперматогенеза
Сахарный диабет	ЭД, нормальное либидо (в большинстве случаев); сниженный уровень Т, ГСПГ, ЛГ, ФСГ
Ожирение	Гинекомастия, снижение либидо, ЭД; сниженный уровень Т, ГСПГ, повышенный уровень E ₂ , нормальный или сниженный уровень ЛГ, ФСГ
ВИЧ-инфекция	Гинекомастия, снижение либидо; сниженный уровень Т, ЛГ, ФСГ; нарушение сперматогенеза
Злокачественные опухоли	Сниженный уровень Т, повышенный уровень ГСПГ, ПРЛ; нарушение сперматогенеза (олигоспермия)
Экстремальные состояния, стресс	Сниженный уровень Т, ЛГ, ФСГ, нарушение сперматогенеза

Сокращения: Т – тестостерон, E₂ – эстрадиол, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ПРЛ – пролактин, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны, ЭД – эректильная дисфункция

Некоторые лекарственные препараты, вызывающие расстройства репродуктивной системы у мужчин

Андрогены*	Противоэпилептические средства
Анаболические стероиды	Снотворные препараты
Эстрогены	Антагонисты H ₂ -рецепторов
Агонисты и антагонисты ГнРГ	Нейролептики
Глюкокортикоиды*	Антидепрессанты
Препараты тиреоидных гормонов*	Антагонисты дофамина
Антиандрогенные препараты	Противоопухолевые препараты
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	альфа- и бета-адреноблокаторы
Блокаторы стероидогенеза	Противотуберкулезные препараты
Гиполипидемические препараты	Наркотические средства

* в дозах, значительно превышающих физиологические

тестостероном и одновременно целями проводимого лечения являются:

- ❖ *повышение либидо, общей сексуальной удовлетворенности;*
- ❖ *уменьшение выраженности или исчезновение вегетососудистых и психических расстройств;*
- ❖ *при длительном лечении (более 1 года) – повышение плотности костной массы, уменьшение выраженности висцерального ожирения, нарастание мышечной массы;*
- ❖ *лабораторные параметры: повышение уровня гемоглобина или количества эритроцитов, снижение уровня ЛПОНП и ЛПНП при неизменном уровне ЛПВП.*

Несмотря на частый положительный эффект андрогензаместительной терапии, улучшение эректильной функции не должно рассматриваться как цель лечения ввиду ее большей зависимости от состояния периферической нервной системы и сосудов половых органов. Гинекомастия, развившаяся вследствие изменения соотношения уровня андрогенов к уровню эстрогенов, редко устраняет-

ся при помощи консервативных методов лечения.

В настоящее время наиболее часто применяются следующие препараты тестостерона:

- **АндроГель** (1 % гель для наружного применения), пакетики по 5г.
 - **Андриол** (тестостерона ундеканоат), капсулы 40 мг.
 - **Дурандрон-250** (тестосиберон пропионат), ампулы по 1 мл.
 - **Небидо** (тестостерона ундеканоат), р-р для инъекций.
 - **Омнадрен-250** (смесь эфиров тестостерона: тестостерона пропионат, тестостерона фенилпропионат, тестостерона изокапронат, тестостерона капронат), ампулы по 1 мл.
 - **Провирон** (местеролон), 25 мг.
 - **Сустанон-250** (смесь эфиров тестостерона), ампулы 1 мл.
 - **Сустаретард-250** (смесь эфиров тестостерона), ампулы 1 мл.
 - **Тестостерона пропионат 5%**, ампулы 1мл.
 - **Тестэнат**, раствор для инъекций 10%.
 - **Тетрастерон** (смесь эфиров), ампулы по 1мл.
- Лечение препаратами тестостерона должно

быть направлено на увеличение числа лет качественной жизни. Выбор лечения зависит от его клинической эффективности, переносимости, стоимости и уровня комплаентности пациентов. Для заместительной терапии должны использоваться препараты естественного тестостерона. Все доступные в настоящее время препараты тестостерона для внутримышечного, подкожного, внутрикожного введения, а также для орального и вагинального введения являются безопасными и эффективными. У некоторых больных более эффективны пероральные андрогеносодержащие препараты, гели или пластыри, в то время как у группы пациентов с повышенной потребностью в тестостероне наиболее приемлемы импланты, удобство в использовании которых состоит в их большой длительности действия, составляющей до 6 месяцев. Выбор препарата должен проводиться совместно врачом и пациентом. В терапии возрастного андрогенодефицита следует отдавать предпочтение не депо-препаратам длительного действия (внутримышечные, подкожные), а препаратам короткого действия (трансдермальные, оральные, вагинальные), из-за возможности контроля длительности терапии [20,25].

В случае возникновения противопоказаний в процессе лечения (рака простаты и др.) необходимо быстрое прекращение заместительной терапии тестостероном.

Для того чтобы определить, на каком уровне нужно поддерживать циркулирующий тестостерон в процессе заместительной терапии с учетом ее эффективности и безопасности, не имеется достаточных данных. На сегодняшний момент необходимо поддерживать концентрацию тестостерона в крови на уровне, характерном для мужчин молодого возраста. Важно избегать суперфизиологического уровня тестостерона.

Следует подчеркнуть, что алкиламидные препараты, такие как 17-метилтестостерон, абсолютно противопоказаны, так как обладают гепатотоксическим действием. Для назначения пожилым мужчинам дегидротестостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиола и андростендиона данных недостаточно. Сходная ситуация наблюдается с хорионическим гонадотропином.

В случае отсутствия положительной динамики, ухудшения состояния пациента терапия тестостероном должна прекращаться.

Прежде чем будет назначена терапия тестостероном, необходимо выполнение ректального пальпаторного исследования предстательной железы и определение в сыворотке простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин старше 45 лет, равно как и УЗИ определение объема железы. В первые 12 месяцев лечения состояние простаты исследуется ежеквартально, а затем раз в год.

Спорным вопросом является возможность назначения терапии тестостероном пациентам спустя достаточный срок после завершения лечения рака простаты. При этом необходимо исключить наличие остаточной опухоли. Пациент должен быть информирован о возможном риске, равно как о положительных эффектах такой терапии [18,19].

Побочные эффекты. Одним из наиболее актуальных вопросов андрогензаместительной терапии остается вопрос о влиянии экзогенно введенных андрогенов на предстательную железу. Известно, что при удалении андрогенов из организма с помощью химической (применение агонистов гонадотропин-релизинг гормона в постоянном режиме) или хирургической кастрации происходит заметное замедление развития рака предстательной железы. Применение ингибиторов 5-редуктазы высокоэффективно при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). В связи с этим было выдвинуто предположение о возможном отрицательном влиянии экзогенных андрогенов на предстательную железу. Одновременно с этим было отмечено, что наиболее часто указанные заболевания возникают в пожилом возрасте, т.е. на фоне снижения уровня андрогенов. Многочисленные исследования показали, что основным патогенетическим фактором развития ДГПЖ является внутриклеточное повышение активности 5-редуктазы, приводящее к повышению уровня 5-ДГТ в клетках предстательной железы, а не повышенный плазменный уровень тестостерона.

Во многих исследованиях не было отмечено корреляции между уровнем тестостерона в плазме и частотой развития рака предстательной железы. Аналогичные данные были получены в другом исследовании, когда уровень ПСА, (маркер рака предстательной железы) был не изменен при андрогензаместительной терапии у здоровых мужчин. Более того, по мнению многих авторов,

нет оснований полагать, что экзогенное назначение тестостерона приведет к переходу субклинических форм рака в клинический значимый рак предстательной железы.

Одним из наиболее редко встречаемых побочных эффектов андрогензаместительной терапии при использовании высоких доз тестостерона является увеличение уровня гемоглобина. Однако, как показало английское исследование андропаузы, описанное действие может быть полезным у некоторых пациентов, особенно с ишемической болезнью сердца. Кроме того, было установлено, что сверхфизиологические уровни тестостерона, которые редко достигаются при лечении парентеральными или имплантируемыми лекарственными формами, могут быть корригированы регулярным кровопусканием или переходом на пероральные гормональные препараты. Гематологическое исследование необходимо перед назначением терапии каждые 3 месяца в течение первого года, а затем один раз в год.

Спорным вопросом является влияние экзогенных андрогенов на уровень липидов крови. Традиционно считается, что повышенный риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у мужчин по сравнению с женщинами репродуктивного возраста связан с отрицательным влиянием андрогенов на липидный профиль. Тем не менее в нескольких исследованиях было показано, что назначение тестостерона приводит к снижению уровня атерогенных ЛПОНП и ЛПНП при относительно неизменном уровне антиатерогенных ЛПВП. В другом популяционном исследовании было выявлено, что риск развития ишемической болезни сердца снижается при нарастании плазменного уровня тестостерона. Это может быть связано с положительным влиянием тестостерона на выраженность висцерального ожирения.

У пациентов, принимающих заместительную терапию тестостероном, отмечено увеличение частоты развития синдрома апноэ во сне. Возможно, этот побочный эффект возникает в основном у лиц с ожирением или хроническими заболеваниями легких.

Редкими осложнениями при проведении андрогензаместительной терапии являются задержка жидкости в организме, физиологическое повышение аппетита, склонность к тромбозам. В связи с последним побочным эффектом рекомендуется

осторожное назначение тестостерона мужчинам с недавно перенесенными операциями, травмами.

Ниже приведен примерный план обследования при оценке эффективности и побочных эффектов андрогензаместительной терапии:

Расспрос – субъективная оценка пациентом:

- *психозомоционального статуса*: общего самочувствия, настроения, степени раздражительности, работоспособности, качества сна,
- *половой функции* (может быть оценена с помощью специальных опросников): либидо, эректильной функции, общей сексуальной удовлетворенности,
- *вегетативной симптоматики*: потливости, приливов, жара, сердцебиения, головокружения, одышки,
- *соматического статуса*: мышечной массы и силы, количества жировой клетчатки,
- *побочных эффектов терапии*: частоты, длительности, затруднения при мочеиспускании, никтурии; апноэ во сне (храп, задержка дыхания); повышения артериального давления, объема диуреза.

Физикальное обследование:

- оценка количества мышечной массы, жировой ткани (расчет индекса массы тела, отношения объема талии к объему бедер), степени гинекомастии,
- измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления,
- пальцевое исследование предстательной железы; наличие периферических отеков.

Лабораторное и инструментальное обследование:

- общий анализ крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита),
- липидный спектр крови (уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП),
- уровень простатического специфического антигена,
- денситометрия костей предплечья, позвоночника,
- урофлуометрия/ультразвуковое исследование предстательной железы, прицельная биопсия (при подозрении на патологию) [21-24].

Поступила 17.07.07

Անդրոպաուզ

Ա.Է. Հակոբյան, Ա.Դ. Գրիգորյան, Վ.Ա. Շահրամանյան

«Տղամարդու կլիմաքս» (անդրոպաուզ) հասկացությունը վերջերս մեծ հետաքրքրություն է առաջացրել բժշկագիտության ասպարեզում: Մինչ օրս էլ շարունակվում է հնչել այն

կարծիքը, թե տղամարդու կլիմաքս գոյություն չունի: Սույն հոդվածում արտացոլվում են անդրոպաուզայի վերաբերյալ գոյություն ունեցող բժշկագիտական ժամանակակից դրույթները:

Andropause

A.E. Hakobyan, A.D. Grigoryan, V.A. Shahramanyan

Recently among physicians a great interest has been noted concerning andropause. The scientific debates have been going on, as to whether andropause exists

or not. In the following article the contemporary notions about male andropause are presented and different opinions are discussed.

Литература

1. *Бойко Н.И.* Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Здоровье мужчины*, 2003, 3, с.72-74.
2. *Гончаров Н.П.* Возраст и гормональная функция половых желез у мужчин. *Мед. газета*, 1998. 10. 06.
3. *Горпинченко И.И.* Геронтологическая сексопатология. Киев, 1991, с. 166.
4. *Горпинченко И.И., Имишинецкая Л.П.* Сравнительная характеристика терапевтической эффективности Провирона и Андриола при мужском климаксе. *Здоровье мужчины*, 2003, 3 (6), с.39-42.
5. *Горпинченко И.И., Нуриманов К.Р.* Заместительная гормонотерапия препаратом Андриол у пожилых мужчин. *Здоровье мужчины*, 2004, 3 (10), с. 87-88.
6. *Горюнов В.Г.* Климакс у мужчин: Руководство по андрологии /под ред. Тиктинского О.Л., М., 1990, с. 374-390.
7. *Гузенко В.Н., Кобець В.Г., Божко Н.Н.* Наш опыт медикаментозного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Здоровье мужчины*, 2004, 3 (10), с. 211-213.
8. *Гурженко Ю.Н.* Фармакотерапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы с применением препарата Камирен. *Здоровье мужчины*, 2003,3 (6), с.78-82.
9. *Дедов И.И., Калинин С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М., 2006, с. 37-67.
10. *Имишинецкая Л.П.* Мужской климакс. В сб.: Сексология и андрология. Лекции для врачей. Киев, 1995.
11. *Лоран О.Б., Вишневский А.Е.* Альфа-адреноблокаторы в терапии предстательной железы. *Клиническая фармакология и терапия*, 1997, 6, с. 26-29.
12. *Лоран О.Б., Сегал А.С.* Климактерические расстройства у мужчин. М., 1999.
13. Методические рекомендации ЕАУ по лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПТЖ). *Здоровье мужчины*, 2003, 2 (5), с. 86-90.
14. *Переверзев А.С.* Клинические аспекты простатита андрогенного дефицита стареющего мужчины. *Здоровье мужчины*, 2003, 2 (5), с. 33-38.
15. *Anderssen J.T., Ekman P., Wolf H. et al.* Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH study group, *Urology*, 1995, 46: 631-637.
16. *Baker H.W., Burger H.Y., de Kretser D.M. et al.* Changes in pituitary-testicular system with age, *Clinical Endocrinology*, 1976, 5: 349-372.
17. *Berry S.J. et al.* The development of human benign prostatic hyperplasia with age, *J. Urol.*, 1984, 132:474.
18. *Buzelin M., Delauch-Cavallier M.C., Roth S. et al.* *Br. J. Urol.*, 1997, 79: 898-906.
19. *Caine M., Pfau A., Perlberg S.* The use of alfa-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction, *Br. J. Urol.*, 1976, 46: 255.
20. *Cummings Falls. Engl. Med.*, 1994, 331: 872-874.
21. *De Rose A.F., Carmignani G., Corbu C.* Observational multicentric trial performed with doxazosin: evaluation of sexual effect on patients with diagnosed benign prostatic hyperplasia, *Urol. Int.*, 2002, 68: 95-98.
22. *De Rose A.F., Giglio M., Traverso P.* Combined oral therapy with sildenafil and doxazosin for the treatment of non-organic erectile dysfunction refractory to sildenafil monotherapy, *Int. J. Impot. Res.*, 2002, 14: 50-53.
23. *Kyprianow N.* Doxazosin and Terasosin suppress prostate growth by inducing apoptosis: clinical significance, *J. Urol.*, 2003, 169: 1520-1525.
24. <http://www.medicinform.net>
25. <http://www.medafarm.ru>

Резкое повышение прооксидантного статуса тканей крыс при острой интоксикации циклофосфамидом

Л.Г. Тадевосян, Г.М. Симонян, М.А. Симонян, Г.А. Геворкян

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1*

Ключевые слова: кровь, циклофосфамид, металлопротеины

Циклофосфамид (ЦФ) является цитостатиком, используемым при химиотерапии онкологических заболеваний различной этиологии подавления роста опухолевых клеток. Однако ЦФ вызывает деградирующий эффект на нормальных клетках, почечную недостаточность, нарушение работы легких, подавление продуцирования эритроцитов и лейкоцитов в костном мозге, снижает транспорт кислорода эритроцитами, нарушает функционирование нуклеиновых кислот, В- и Т-клеток, подавляет процесс продуцирования антител в сыворотке [6,9] и оказывает иммуносупрессорное воздействие [4]. С другой стороны, ЦФ нормализует экспрессию интерлейкина (ИЛ)-12, ИЛ-4, ИЛ-5 и снижает уровень интерферона у больных мультиплетным склерозом [5]. ЦФ вызывает апоптоз СОV434 гранулоцитов человека, который приводит к оксидативному стрессу и истощению глутатиона [11], подавляет активность тиоредоксин редуктазы в ткани мочевого пузыря [13]. В результате введения крысам 15 мг/кг ЦФ (посредством желудочного зонда 1 раз еженедельно, в течение 10 недель) наблюдается оксидативное повреждение спермы крыс, а при 35 мг/кг липоевой кислоты, введенной в аналогичном режиме, играет антистрессорную роль, регулируя уровень СОД, каталазы, глутатион пероксидазы и снижая степень поврежденности ДНК [7]. Мелатонин также оказывает протективный эффект, улучшая состояние ткани мочевого пузыря [10]. Вызванные ЦФ нарушения гомеостаза возвращаются к норме спустя некоторое время после окончания курса лечения.

Известно, что одним из механизмов действия иммунной системы является нейтрализация

антигенов продуцируемыми активными формами кислорода (АФК), которые образуются комбинированным ферментом НАДРН-оксидазой, состоящей из пяти изоформ цитохрома (цит) b_{558} и локализованной в мембране и цитозоле иммунных клеток [12]. С другой стороны, новые 5 изоформ цит b_{558} присутствуют в эритроцитарных мембранах (ЭМ) и сыворотке крови млекопитающих и рыб [2]. Причем цит b_{558} III ЭМ обладает активностью автономного продуцирования супероксидных радикалов (O_2^-) и восстановления ферригемоглобина (ферриHb) [8].

Исходя из этого появляется необходимость определения O_2^- -продуцирующей и метHb-восстанавливающей активности цит b_{558} III, а также уровня и активности других ключевых металлопротеинов (МП) крови, печени и селезенки белых крыс при острой интоксикации ЦФ.

Целью работы явилось определение характерных изменений уровня и активности МП, регуляторов метаболизма АФК в тканях крыс под влиянием внутрибрюшинно введенного ЦФ.

Материал и методы

Белые половозрелые крысы обоих полов (200-220г) были разделены на две группы (по 12 крыс). В опытной группе крысам вводили внутрибрюшинно по 40 мг/кг ЦФ (с 0,5 мл физраствором) ежедневно, в течение 6 дней. Группа контрольных животных получала физраствор в аналогичном режиме. Крыс декапитировали через 2 недели под легким эфирным наркозом. Кровь (по 20 мл) стабилизировали 2% оксалатом натрия. Печень (по 10 г) и селезенку (по 3 г) гомогенизировали в 0,04

М калий фосфатном буфере рН 7,4 (КФБ). Далее осуществляли одновременное получение МП из этих проб крови. МП антиоксидантной активности – МАА (Cu,Zn-СОД и каталаза из цитозоля эритроцитов, церулоплазмин и трансферрин – из сыворотки крови) и МП прооксидантной активности – МПА (2 новые изоформы цит b_{558} из ЭМ, O_2 -продуцирующий липопротеин сыворотки-супрол), а также цит b_5 из цитозоля эритроцитов получали аналитическим биотехнологическим способом, без использования детергента для солиubilизации ЭМ цит b_{558} [3], так как детергент существенно снижает стабильность этих гемопро-теинов. Для получения МАА и МПА белковые фракции сыворотки крови, ЭМ и цитозоля эритро-цитов после диализа против воды подвергали ионообменной хроматографии на целлюлозах DE-52, KM-52 («Whatman», Англия) и на сефадексе DEAE A-50 («Pharmacia», Швеция) и гель-фильтрации на сефадексах G-75, G-150. МАА и МПА из печени и селезенки получали аналогичным образом, путем ионообменной хроматографии белковых фракций цитозоля и мембран клеток на целлюлозах DE-52, KM-52.

Количество МП определяли оптическим спектральным методом, путем измерения плотности характерного максимального оптического поглощения для цит b_5 при 525 нм, изоформ цит b_{558} – 530 нм, супрола – 430 нм, церулоплазмина – 610 нм и трансферрина – 470 нм, цитохрома С – 520 нм. Супероксиддисмугазную (СОД) активность и O_2 -продуцирующую активность супрола и цит b_{558} III в гомогенной и гетерогенной фазе (в мембранах) определяли нитротетразолиевым синим (НТС) методом, путем вычисления процента инги-бирования (в случае СОД) или стимулирования образования формазана (при 560 нм) в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу СОД активности или продуцирующей активности принимали количество белка, которое соответственно подавляет или стимулирует обра-зование формазана на 50%.

Метгемоглобин (метНб)-восстанавливающую активность цит b_{558} III определяли, используя свежеполученный метНб (ферриНб) крови крыс с величиной плотности максимального оптического поглощения альфа-полосы (при 565 нм) 0,8. При этом величина плотности максимального оптического поглощения бета-полосы цит b_{558} III в

реакционной смеси составляла 0,03. Непосредствен-но в кварцевых кюветах спектрофотометра к 3 мл раствору метНб добавляли 0,2 мл цит b_{558} III (с $A_{530} = 0,45$). После быстрого перемешивания реакционной смеси ее инкубировали в аэробных условиях в течение 15-16 ч при 25-30°C. После повторного перемешивания смеси определяли кинетику восстановления ферриНб до ферроНб путем измерения снижения плотности альфа-поглощения ферриНб (это снижение прямо про-порционально образовавшемуся ферроНб, который имеет поглощение при 565 нм). Для определения метНб-восстанавливающей активности цит b_{558} в гетерогенной фазе (в ЭМ) к ферриНб добавляли 0,2 мл ЭМ (мембраны клеток получали из 2 мл эритроцитов или из 1 г тканей и смешивали с 4 мл 0,04 М КФБ, рН 7,4).

Каталазную активность фракций определяли перманганатометрическим титрованием раствора перекиси водорода в присутствии и отсутствие ка-талазы. За единицу каталазной активности прини-мали то количество фракции (белка), которое рас-щепляет 0,1 М перекиси водорода в течение 1 мин при 20°C.

Оптические спектральные измерения осуществ-ляли на спектрофотометре «Spectord M-40» (Гер-мания) с длиной оптического пути 1 см.

Статистическую обработку полученных резуль-татов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера, с определением критерия достоверности Р.

Результаты и обсуждение

Под влиянием ЦФ в приведенном режиме оксидативный стресс обусловлен характерным изменением уровня и активности МАА и МПА крови и тканей (селезенка и печень). Резкое уве-личение уровня цит b_5 в цитозоле эритроцитов скорее всего обусловлено существенной потерей подвижности животных в опытной группе (табл. 1), такой эффект наблюдается на начальных этапах гипокинезии [1]. Существенное увеличение уровня сывороточных цит b_{558} I и цит b_{558} II обусловлено действием адаптационных систем крови против перекиси водорода (эти гемопро-теины обладают некоторой каталазамиметической актив-ностью). Снижение уровня суммарной фракции цит b_{558} ЭМ, видимо, обусловлено увеличением степени агрегации этих гемопро-теинов, осложняю-

Относительное изменение (%) уровня и активности МП крови, печени и селезенки после острой интоксикации крыс под влиянием внутривенно введенного циклофосфида, по сравнению со 100% контрольными показателями ($P < 0,05$, $n = 3$)

Уровень и активность МП	%
Цитохром b_5	+148,7±25,1 ($P < 0,03$)
Сумма цитохромов b_{558I} и b_{558II}	+ 78,6±6,4
Цитохром b_{558III}	- 30,8 ±3,9
Фракция цитохрома b_{558} МКС	+ 38,6 ± 3,4
O_2^- -продуцирующая активность цит b_{558III} из ЭМ (гомогенная фаза)	+ 43,0 ± 4,1
O_2^- -продуцирующая активность цит b_{558} в ЭМ (гетерогенная фаза)	- 14,1 ± 2,0
O_2^- -продуцирующая активность фракции цит b_{558} из МКС (гомогенная фаза)	- 83,3 ±6,7 ($P < 0,03$)
МетНб-восстанавливающая активность цит b_{558III} из ЭМ (гомогенная фаза)	-55,4 ± 6,0
МетНб-восстанавливающая активность фракции цит b_{558} из МКС (гомогенная фаза)	- 51,2 ± 4,3 ($P < 0,03$)
Супрол	+ 66,7 ± 3,9
O_2^- -продуцирующая активность супрола	нет изменений
Цитохром С из печени	+ 54,5 ± 5,1
Цитохром С из селезенки	- 47,1 ±3,4
Церулоплазмин	- 50,0 ± 6,2 $P < 0,03$)
Трансферрин	-7,4±1,1
Фракция СОД из цитоплазмы эритроцитов	нет изменений
Суммарная фракция Cu, Zn - и Mn -СОД из селезенки	нет изменений
Суммарная фракция Cu, Zn - и Mn -СОД из печени	нет изменений
Фракция каталазы из эритроцитов	нет изменений
Фракция каталазы из селезенки	нет изменений
Фракция каталазы из печени	- 41,7±3,3

щей процесс их отщепления. Из этих соображений можно предположить, что степень агрегации цит b_{558} в мембранах клеток селезенки (МКС) снижена (из-за чего повышается уровень отщепленного из гетерогенной фазы в гомогенную фазу фракции цит b_{558}). Фактор агрегации этих гемопротеинов в гетерогенной фазе (или снижение текучести ЭМ) действует и на НАДРН-зависимую O_2^- -проду-

цирующую активность цит b_{558III} , которая снижена в ЭМ, но увеличена в гомогенной фазе. Однако O_2^- -продуцирующая активность цит b_{558} из МКС существенно снижена (табл.1). На этом фоне метНб-восстанавливающая активность цит b_{558} из ЭМ и фракция цит b_{558} из МКС заметно снижены. Снижение НАДРН-зависимой, O_2^- -продуцирующей и метНб-восстанавливающей активности цит b_{558}

ЭМ и особенно фракции цит b_{558} МКС (селезенка является органом иммунной системы) свидетельствует о том, что ЦФ подавляет иммунную систему и кислородный гомеостаз (метНв не способен перенести молекулярный кислород к клеткам). С другой стороны, заметное снижение уровня НАДРН-содержащего O_2 -продуцирующего липопротеина сыворотки супрола (его O_2 -продуцирующая активность не изменяется) считается положительным фактором, так как при этом сохраняется вязкость сыворотки и в целом микроцирку-

ляция крови. Под влиянием ЦФ заметно снижается уровень сывороточного церулоплазмينا (уровень трансферрина снижен в небольших количествах). При этом уровень отщепленного цит С из митохондрий печени существенно увеличен, тогда как этот процесс в селезенке подавлен. Активность Cu, Zn -СОД в цитозоле эритроцитов и суммарная Cu, Zn -СОД и Мп-СОД активность цитозоля печени и селезенки не изменяются, однако, активность каталазы в печени существенно снижена под влиянием ЦФ.

Таблица 2

Относительное изменение (%) антиоксидантного статуса (АС) и прооксидантного статуса (ПС) компонентов крови при острой интоксикации крыс циклофосфамидом

Биообъекты	АС	ПС
Сыворотка	-57,4	+145,3
Эритроциты	нет изменений	+117,8
Печень	-41,7	+54,5
Селезенка	нет изменений	-47,1

Суммарный уровень приведенных МАА и МПА (включая и цит С) или антиоксидантного статуса (АС) и прооксидантного статуса (ПС) подвергается характерным изменениям при острой интоксикации крыс ЦФ (табл. 2). По сравнению с АС, ПС повышен больше в сыворотке, далее в эритроцитах, печени и, наконец, в клетках селезенки. В этой последовательности оксидативному повреждению подвергаются больше всего сыворотка крови, далее эритроциты и печень и меньше всего селезенка. Такое стрессорное

состояние животных отражается и на степени выживаемости животных, что составляет всего 65-70%.

Предполагается, что при острой интоксикации крыс ЦФ механизмы иммуносупрессорного и отрицательного эффектов этого препарата на кислородный гомеостаз обусловлены снижением НАДРН-зависимой супероксид-продуцирующей и метНв-восстанавливающей активности цитохрома b_{558} из эритроцитарных мембран и мембран клеток селезенки.

Поступила 03.12.07

Առնետի հյուսվածքների պրոօքսիդանտային կարգավիճակի կտրուկ ան ցիկլոֆոսֆամիդով սուր բուժավորման ժամանակ

Լ.Հ.Թադևոսյան, Գ.Մ.Միննյան, Մ.Ա.Միննյան, Գ.Ա. Գևորգյան

Սպիտակ առնետներին 6 օր տևողությամբ ներորոպայնային ներարկվել է 40 մգ/կգ ցիկլոֆոսֆամիդ (ՑՖ): Ուսումնասիրությունները կատարվել են փորձի 15-րդ օրը. ՑՖ-ով հա-

րուցված սուր բուժավորման պայմաններում դիտվում է պրոօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված մետաղապրոտեինների գումարային մակարդակի (պրոօքսիդանտային կարգա-

վիճակ) կորուկ աճ հակաօքսիդանտային կարգավիճակի համեմատ՝ արյան շիճուկում, էրիթրոցիտներում և ապա լյարդում և փայծաղում: Այս փոփոխությունները հարուցում են հյուսվածքների օքսիդատիվ վնասում՝ թթվածնի ակտիվ միացություններով և որպես հետևանք մեծանում է մահացած կենդանիների թիվը (30-35%):

Ենթադրվում է, որ ցիկլոֆոսֆամիդի իմունաարգելակիչ և թթվածնային հոմեոստազը թուլացնող ազդեցությունները պայմանավորված են էրիթրոցիտների և փայծաղի բջիջների թաղանթներից ստացված ցիտոքրոմ b₅₅₈-երի NADPH կախյալ սուպերօքսիդի գոյացման և մետհեմոգլոբինի վերականգնման ակտիվությունների համապատասխան անկմամբ:

The acute rise in prooxidative status of the rat tissues at acute intoxication by cyclophosphamide

L.H.Tadevosyan, G.M.Simonyan, M.A.Simonyan, G.A.Kevorkian

In result of acute intoxication by intraperitoneally injected (40mg/kg body weight) cyclophosphamide to the white rats every day during 6 days (the tissues: blood, liver and spleen collected on the 15-th day of the experiment) an acute rise in the total level of prooxidative activity metalloproteins (prooxidative status) of the blood serum, erythrocytes, liver and spleen, in comparison with antioxidative status takes place. These changes lead to the corresponding oxidative dam-

age of these tissues by reactive oxygen species, as a result a decrease in the animals' survival rate (to 30-35%) is observed.

The immunosuppressing and the oxygen homeostasis depletion effects of cyclophosphamide are supposed to be conditioned by the decrease in the NADPH depending superoxide producing and methemoglobin-reducing activities of cytochromes b₅₅₈ from erythrocytes and spleen cell membranes.

Литература

1. *Акопян В.П., Симонян М.А., Манукян А.А., Симонян Р.М., Акопян А.А.* Дисбаланс между уровнями металлопротеинов крови в ранние сроки гипокинезии у крыс. Бюл.эксп.биол.мед., 2001, 11, с. 527-529.
2. *Симонян М.А., Бабалян М.А., Симонян Г.М.* Цитохромы b₅₅₈ из сыворотки крови и мембран эритроцитов. Выделение, очистка и краткие характеристики. Биохимия, 1995, т.60(12), с. 1877-1987.
3. *Симонян М.А., Симонян Г.М.* Способ получения цитохромов b из мембран эритроцитов. Лицензия изобрет. N908 Армпатента. Ереван, 2001.
4. *Colvin O.M.* An overview of cyclophosphamide development and clinical applications, *Curr.Pharm.Des.*, 1999, 5(8), p.555-560.
5. *Comabella M, Balashov K, Issazadeh Sh. et al.* Elevated interleukin-12 in progressive multiple sclerosis correlated with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy, *J.Clin.Invest.*, 1998, 102, p.671-678.
6. *Schellekens P.T., Ten Berge R.J.* The effects of immunosuppressive drugs on human immunocompetence, *Pharm. Weekbl.Sci.*, 1984, 6(1), p.32-38.
7. *Selvakumar E., Prahalathan C., Sudharsan P.T., Varalakshimi P.* Chemoprotective effect of lipoic acid against cyclophosphamide-induced changes in the rat sperm, *Toxicology*, 2006, 17(1), 71-78.
8. *Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A.* The reduction of ferrihemoglobin by erythrocytes membranes cytochrome b₅₅₈ III at various pathological states in vitro, *NAS RA Electronic J.of Natural Sciences*, 2006, 2(7), p.3-6.
9. *Ten Berge R.J., Schellekens P.T.* Immunosuppressive drugs in clinical medicine, *Neth. J. Med.*, 1994, 45(6), p.329-338
10. *Topal T., Oztas Y., Korkmaz A. et al.* Melatonin ameliorates bladder damage induced by cyclophosphamide in rats, *J.Pineal.Res.*, 2005, 38(4), 272-277.
11. *Tsai-Turton M., Luong B.T., Tan Y., Luderer U.* Cyclophosphamide - induced apoptosis on COV434 human granulosa cells involves oxidative stress and glutathione depletion, *Toxicol.Sci.*, 2007, 98(1), p.216-230.
12. *Vignais P.V.* The superoxide generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism, *Cell Mol.Biol. Sci.*, 2002, 59(9), p.1428-1459.
13. *Zhang J., Ma K., Wang H.* Cyclophosphamide suppresses thioredoxin reductase in bladder tissue and its adaptive response via inductions of thioredoxin reductase and glutathione peroxidase, *Chem.Biol.Interact.*, 2006, 162(1), p.24-30.

Влияние нейроспецифического кардиоактивного белок-гормонального комплекса гипоталамуса на некоторые биохимические показатели системы свертывания крови

Р.М. Срапионян, З.Х. Паронян, Ж.Г. Абелян, Ф.М. Саакян, М.Ш. Мурадян, Л.С. Сехян

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1*

Ключевые слова: нейрогормон, кардиотропный, гемокоагуляция, гипоталамус, гемостаз, толерантность

Система свертывания крови – один из компонентов гемостаза, состоящая, в свою очередь, из свертывающей и противосвертывающей систем. Это сложный процесс является, по классической теории А.А. Шмидта, ферментативным и состоит из 4 основных фаз: образование протромбинового (тромбинактивирующего) комплекса, образование тромбина и фибрина, фибринолиз. Согласно каскадной теории, все факторы в плазме находятся в неактивном состоянии и сущность коагуляции заключается именно в активации каскада ферментов, приводящей к расщеплению фибриногена и превращению его в нерастворимый фибрин. Процессы свертывания запускаются двумя механизмами – внешним и внутренним, объединяющимися между собой на стадии образования активирования фактора X/Ха, являющегося ключевым ферментом каскадной системы механизма свертывания крови [8].

В сложном процессе свертывания крови участвует взаимодействие трех звеньев гемостаза: клеточных и плазменных факторов и компонентов сосудистой стенки. Регуляция этого процесса осуществляется как непосредственным влиянием на органы, синтезирующие факторы свертывания крови и компоненты фибринолитической системы, так и через эндокринную систему – гипоталамус, гипофиз и надпочечники [1].

На протяжении более двух десятков лет нами изучается широкий спектр функциональных возможностей новой семьи гипоталамических кардиотропных белок-гормональных комплексов (БГК),

условно названных по принципу связывания с соответствующими гормонами К, С и Г – белок-нейрогормон К, белок-нейрогормон С (БНС) и белок-нейрогормон Г соответственно [7, 12]. Установлена высокая активность физиологического действия исследуемых БГК на расширение коронарных сосудов, стабилизацию кровяного давления, повышение проницаемости капилляров, вазодилатацию, кардиоактивность и изменение активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [7]. Одновременно полученные данные о разнонаправленном и дозозависимом влиянии БНС на процессы эндогенного синтеза NO в крови и мозге крыс явились предпосылкой к выяснению механизмов биогенных взаимопревращений, способствующих вазодилатации и улучшению кровообращения, особенно миокардиального кровотока под действием БНС [2].

Коррелирующим феноменом с вышеизложенным явилось выяснение участия кардиоактивных БГК в системе гемостаза, функциональное нарушение которого, как известно, является основой возникновения патологических процессов. Исследование действия БГК, в частности одного из них – БНС, на агрегационную способность тромбоцитов в плазме крови человека выдвинуло необходимую принципиальную задачу – изучение этого кардиотропного комплекса в регуляции метаболизма ключевого фермента гемокоагуляции – маркера общего коагуляционного пути Ха с его ингибитором, антитромбином III (АТ III). Было выявлено

эффективное участие БНС в этом процессе на уровне, связывающем обе системы (внутренний и внешний механизмы), объединяющиеся на стадии образования X/Ха, и наличие нового альтернативного пути метаболизма Ха [6].

В контексте вышеизложенного целью настоящего исследования явилось выяснение регуляторного действия БНС на функциональное состояние системы свертывания крови, в частности на его некоторые биохимические показатели.

Материал и методы

Эксперименты проведены на нелинейных белых крысах-самцах Альбино (200-220г). Животные были распределены на две группы: контрольным крысам вводили внутримышечно физиологический раствор, опытные крысы получали в том же объеме водный раствор БНС. Острые эксперименты проводились на интактных и модельных животных с введением гепарина в дозе 25 ед/мл, вызывающего состояние гипокоагуляции. Кровь для коагулологических исследований брали из яремной вены после введения препарата через 30 и 60 мин. После стабилизации раствором цитрата Na (9 : 1), центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин и в плазме крови проводили определение биохимических показателей крови. В опытах *in vitro* изучали влияние различных концентраций БНС на гемокоагуляцию. Исследование системы гемостаза проводили с использованием следующих методик;

- *определение времени свертывания крови* проводили по методу Lee R. [9], который основан на определении скорости образования сгустка в венозной крови при температуре 37°;

- *исследование времени рекальцификации плазмы* проводили по методу Vogerhot H. [5]. В основе метода лежит добавление к плазме, содержащей тромбоциты, оптимального количества хлорида кальция. В стабилизированной крови свободные ионы кальция связываются стабилизатором и кровь лишается способности к свертыванию. При добавлении раствора CaCl₂ в кровь, вновь появляются свободные ионы кальция, что возвращает ей способность к коагуляции;

- *определение активности факторов протромбинового комплекса* проводили по методу Квика [10] с использованием лиофилизированного тромбопластина фирмы Delta THR-stb. Результаты анализа представлены в секундах, отражающих протромбиновое время (t), и в единицах активности (A) протромбинового комплекса по формуле:

$$A = t_{\text{контр}} / t_{\text{опыт}} \times 100\%;$$

- *определение толерантности к гепарину* осуществляли по методу Sigg S. [11], принцип которого заключается в исследовании влияния определенных количеств гепарина на время рекальцификации цитратов плазмы;

- электрофоретически гомогенные препараты БНС получены по методу Срапионян Р.М. [3].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel 2000 и Stat Soft Statistikal. Достоверность разницы между контрольными и опытными группами оценивалась с помощью t- критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как известно, жидкое состояние крови обеспечивается динамическим взаимодействием прокоагулянтных, антикоагулянтных и фибринолитических реакций. Результатом этих взаимодействий является свертываемость цельной крови, позволяющая оценить состояние крови в целом.

Исследования изменения этого показателя под действием БНС были проведены на интактных белых крысах в условиях *in vivo* и *in vitro*. Результаты проведенных острых экспериментов (табл.1) продемонстрировали дозозависимое разнонаправленное влияние БНС на время свертывания. Если низкие дозы (25-50нг) БНС уменьшают, то высокие (100нг) дозы увеличивают время свертывания крови. Из вышесказанного можно сделать заключение о различных дозозависимых эффектах БНС – гиперкоагуляции и гипокоагуляции соответственно.

Таблица 1

Изменение времени свертывания крови крыс до и после введения БНС (сек)

Доза нг/г	До введения	Через 30 мин	Через 60 мин
25	221	170	180
50	225	180	160
100	223	250	250

Примечание. Приведены средние значения из 6 определений.

Аналогичная картина наблюдалась у животных при хронических экспериментах. В течение 8 дней исследовали действие ежедневного подкожного введения БНС в дозе 50 нг на животное. Пробы забраны на 4, 6 и 8-й дни. Результаты свидетельствовали о динамике увеличения времени свертываемости в первые 4 дня, составляя 230 сек, в то время как контрольные замеры составляли 185 сек, на 6-й и 8-й дни наблюдалось замедление свертывания крови – 145 сек. После прекращения введения отмечалась тенденция к восстановлению и приближалась к контрольным цифрам – 168 сек.

В серии исследований *in vitro* были изучены эффекты следующих концентраций БНС 1:5, 1:10, 1:20 на время свертывания крови. По полученным данным, наибольшая активность БНС отмечается в соотношении разведения в концентрации 1:10, если маточный его раствор был взят в количестве 10^{-8} М и составлял 10 μ в 0,1 мл. Увеличение времени свертывания составляло $200 \pm 1,8$ сек, в то время как у контрольных животных оно равнялось $250 \pm 3,1$ сек. При уменьшении разведения до 1:5 отмечалось некоторое уменьшение активности – до $230 \pm 1,0$ сек. Увеличение разведения 1:20 не изменяло времени свертывания. Уместно отметить, что степень выраженности влияния на ускорение свертывания крови зависит от введенной дозы. Однако кривая доза – эффект возрастает до определенного предела, после чего ускорения свертывания не наблюдается, что, по-видимому, можно объяснить наличием в организме предела ускорения. Примечательно, что действие БНС *in vitro* в концентрации, близкой к оптимально действующей в организме животного, имеет одинаковый характер, однако в количественном отношении его действие выражено сильнее в последнем случае.

Параллельно изменениям, наступающим во времени свертывания крови, наблюдалось изменение других показателей. А именно, изменение времени рекальцификации, которое через 30 мин после введения 50 нг БНС укорачивалось с $93,5 \pm 2,7$ сек до $63 \pm 1,7$ сек, составляя приблизительно 36,6% уменьшения. Через 60 мин время рекальцификации составляло уже $57 \pm 1,5$ сек, укорачиваясь на 39% по сравнению с контрольной пробой.

Можно отметить наличие параллелизма между временем свертывания и рекальцификацией; если первый показатель через 30 мин уменьшается примерно на 30%, то второй за тот же промежуток укорачивается на 31,5%.

Исходя из совокупности полученных данных, можно сделать заключение о выраженной дозозависимой гиперкоагуляции, что, в свою очередь, диктовало целесообразность проведения экспериментов по изучению действия БНС в условиях экспериментальной гипокоагуляции, моделированной внутривенным введением гепарина в дозе 10 ед/100 г массы животного. Как показали полученные данные, у контрольных животных, которым был предварительно введен физиологический раствор, действие гепарина проявилось через 15 мин после введения, сопровождаясь выраженной гипокоагуляцией. При этом было выявлено замедление времени отмеченных биохимических показателей крови более чем в 2 раза по сравнению с контрольным уровнем, что, безусловно, является следствием угнетения активности факторов свертывания крови. Введение раствора БНС в дозе 100 нг/100 г массы животного на пониженном фоне свертывания привело к сокращению указанных показателей и приблизилось к исходным данным на 120-й минуте.

Исходя из полученных данных, можно утверждать о способности БНС уменьшать гипокоагуляционные сдвиги и восстанавливать процесс свертывания крови, а именно, сокращение действия гепарина и проявление антигепаринового действия. Однако уместно отметить, что описанные изменения протекают разнонаправленно; в зависимости от введенной дозы БНС степень их выраженности не однозначна, что, естественно, сопровождается чувствительными сдвигами в системе свертывания крови. Наиболее выраженные изменения отмечаются по уменьшению протромбинового

времени (примерно на 50%) и наименее – по повышению тромбопластической активности на 23%, что характеризуется, как известно, ускоренным и

интенсивным образованием кровяного тромбопластина (табл.2).

Таблица 2

Изменение показателей гемокоагуляции штатных крыс до и после введения БНС

Условия опыта	Время свертывания, сек	Время рекальцификации, сек	Тромбопластическая активность, %	Протромбиновое время, сек
Контроль Истонический раствор, n = 8	217 ± 4,8***	93,5 ± 2,7**	96 ± 3,1**	21,5 ± 0,9*
БНС 25нг/100г (30 мин), n = 8	171 ± 6,6***	65 ± 2,3**	104 ± 4,1***	18,6 ± 0,8*
БНС 25нг/100г (60 мин), n = 8	178 ± 6,4***	63 ± 1,7*	121 ± 3,6***	13,5 ± 0,7*
БНС 50нг/100г (60 мин), n = 8	160 ± 6,2***	57 ± 1,5*	120 ± 3,6***	10,5 ± 0,7*

* $p \leq 0,5$, ** $p \geq 0,025$, *** $p \leq 0,01$

Установленные гиперкоагуляционные сдвиги некоторых вышеописанных показателей свертывания крови крыс послужили основанием для проведения специальной серии экспериментов по изучению влияния БНС на функциональное состояние противосвертывающей системы (ПСС). Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что ускорение свертывания крови может быть обусловлено не только увеличением факторов, стимулирующих коагуляцию, но и уменьшением веществ, тормозящих ее [4].

Как явствует из полученных результатов исследования, введение БНС intactным крысам сопровождается угнетением функционального состояния ПСС, что выражается сдвигами некоторых изученных показателей антикоагулянтного звена гемостаза. Так, повышение толерантности плазмы к гепарину в интервале 30-60 мин составляет в среднем 59%, максимальные сдвиги (примерно в 3 раза) отмечены в толерантности крови

к гепарину. Полученный факт свидетельствует об инактивации гепарина и гепариноподобных веществ, что, по-видимому, ослабляет тормозящее влияние на процесс свертывания крови.

Ранее полученные нами данные [3] об ингибиторном действии БНС на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов в плазме крови в условиях *in vitro* свидетельствовали о прямом его влиянии на функцию последних. Одновременно предварительное введение БНС в организм животного сокращало тромбиновое время, что объяснялось некоторым увеличением содержания тромбина, являющегося, как известно, одним из индукторов агрегации. Этот факт приводит к заключению о способности БНС снижать активность ингибитора тромбина, что также ведет к ускорению гемокоагуляции.

Учитывая тесную связь между нарушением кровотока и состоянием активности структур мозга, можно объяснить специфическую направ-

ленность воздействия кардиотропного БНС на сосудистую систему и его антиоксидантные функции, а также его участие в предотвращении развития деструктивных процессов в крови и тканях.

Известно, что при самых разнообразных экстремальных ситуациях система свертывания крови не выступает изолированно, и изменения в ней всегда проявляются в комплексе с другими вегетативными реакциями. В данной иерархии кардиоактивные белок-гормональные комплексы гипоталамуса, в частности БНС, занимают одно из ключевых мест. Для подтверждения можно сослаться на вышеизложенные результаты исследований, которые подтверждают эффективное

участие БНС в регуляции метаболизма маркера общего коагуляционного пути фактора X с его ингибитором АТ III на уровне, связывающем обе системы – внутренний и внешний механизмы, объединяющиеся на стадии образования X/Ха.

Вышеизложенный спектр исследований позволяет не только выяснить регуляторные функции БГК и открывает новые этапы в их теоретической трактовке, но и создает принципиально новые возможности в поисках путей направленной коррекции патогенетической терапии ряда сердечно-сосудистых заболеваний и центральных двигательных нарушений.

Поступила 13.08.07

Հիպոթալամուսի նեյրոսպեցիֆիկ կարդիոակտիվ սպիտակուց-հորմոնալ կոմպլեքսի ազդեցությունը արյան մակարդեղիտության համակարգի որոշ բիոքիմիական ցուցանիշների վրա

Ռ.Մ. Սրապիոնյան, Ջ.Խ. Պարոնյան, Ժ.Գ. Աբելյան, Ֆ.Մ. Սահակյան,
Մ.Շ. Մուրադյան, Լ.Ս. Սեխյան

Ուսումնասիրվել է սպիտակուց-հորմոնալ կոմպլեքսի (ՍՀԿ) մասնակցությունը արյան մակարդեղիտության կասկադային մեխանիզմների FXa-ի և АТ III -ի փոխազդեցության մեջ: Ստացված տվյալները վկայում են, որ ՍՀԿ-ը չի խթանում FXa/AT III կոմպլեքսի ձևափոխարկումը: Այն ազդում է FXa և FXa/AT III կոմպլեքսների հիդրոլիտիկ կամ պրոտեոլիտիկ ակտիվության վրա:

Ուսումնասիրված են նաև ՍՀԿ-ի ազդեցությունը արյան մակարդան որոշ ցուցանիշների վրա (արյան մակարդան և պլազմայի ռեկալ-

ցիֆիկացիայի ժամանակ, արյան և պլազմայի տոլերանտությունը հեպարինի նկատմամբ):

Մուր փորձերում ՍՀԿ-ի ազդեցությունը արտահայտվում է արյան մակարդեղիտության ժամանակի կրճատմամբ. 30-60ր ընթացքում: Նույն ժամանակահատվածում ՍՀԿ-ը նվազեցնում է ռեկալցիֆիկացիայի ժամանակը 25%-ով: Հիպոկոագուլացված առնետների մոտ, որոնք ստացել էին 25E/100գ հեպարին, ՍՀԿ-ը արագացնում է արյան մակարդեղիտությունը՝ ցուցաբերելով հակահեպարինային հատկություն:

The study of the effect of neurospecific cardioactive hypothalamic protein-hormonal complex on some biochemical indices of blood coagulation system

R.M. Srapionian, Z.Kh Paronian, J.G. Abelian, F.M. Sahakian, M.Sh. Muradian, L.S. Sekhian

The data obtained have shown the effect of cardioactive protein-neurohormone C complex (PNC) upon the coagulation cascade at the Factor Xa (FXa) and FXa-AT III complex. It may suppress hydrolysis or proteolytic action of FXa on the FXa-AT III complexes, or autolytic activity of FXa at the level of FXa, via yet unknown mechanism. Besides, PNC affects some indices of the hemocoagulation of intact and experimental hemocoagulated animals; the spontane-

ous coagulation of the venous blood, recalcification, heparin tolerance of plasma and blood, the prothrombin complex activity.

The received data have demonstrated the normalizing effect of PNC on the blood coagulating process of the experimental hypocoagulated animals as well as its dose-dependent action on the anticoagulative system, particularly on the above mentioned anticoagulating indices.

Литература

1. *Андреевко Т.В.* Фибринолиз. Биохимия животных и человека. М., 1982, 6, с.84-94.
2. *Мовсесян Н.О., Алчуджян Н.Х., Срапионян Р.М., Паронян З.Х., Абелян Ж.Г., Саакян Ф.М., Галоян А.А.* Влияние нейроспецифических кардиоактивных белок-гормональных комплексов гипоталамуса на аргининзависимый синтез оксида азота в мозге и крови. Мед. наука Армении НАН РА, 2002, XLII, 1, с.3-8.
3. *Срапионян Р.М.* Нейроспецифические белок-гормональные комплексы. Успехи физиологических наук. 1996. т.27, 1, с.21-31.
4. *Boot N.A., Bennet B.* A new life-long hemorrhagic disorder due to excess plasminogen activation, Amer. J. Hematol., 1999, 4, p.289-294.
5. *Bogerho' H., Roka L.* Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei hamorrhagischen Diathesen, Zeltschr. Vitamin-Hormon u. Fermentforsch., 1954, Bd. 6, 1, S.25-39.
6. *Coggin M.H., Srapionian R.M., Galoyan A.A., Brecher A.S.* A potential role for atrial polypeptide and neurohormone "C" in the blood cascade, J. of Investigat Medicine (Suppl), 2002, 50, 5, p.234.
7. *Galoyan A.A., Srapionian R.M.* Protein-hormonal complexes in the hypothalamus as neurochemical systems of regulation, Neurochem. Res., 1983, 8, 12, p.1511-1535.
8. *Jesty J.* Dissociation of complexes and their derivatives formed during inhibition of bovine thrombin and activated Factor X by antithrombin III, J. Biol. Chem., 1979, 254, p.1044-1049.
9. *Lee R., White P.D.* Clinical study of the coagulation time of blood, Amer. J. Med., 1913, VCXLV, 4, p.495-503.
10. *Quick A.* On constitution of prothrombin, Am. J. Physiol., 1943, 2, 140, p.212-223.
11. *Sigg B.* Der Mikroheparintest, Klin. Wschr., 1952, 9/10, S.205-206.
12. *Srapionian R.M.* Neurosecretory hypothalamus is a source of organotropic neurohormones and immunomodulators, Neurokhimya, 2002, 19, 2, p.157-160.

Генетические маркеры крови при анкилозирующем спондилите и синдроме Рейтера в популяции армян

В. М. Нерсисян, С.С. Дагбашян, Н.О. Мусаелян, А. Г. Захарян, С.В. Агабабов

*Гематологический центр им. проф. Р. О. Еоляна
Ереванский Государственный медицинский университет им. М. Гераци
НИИ кардиологии им. акад. Л. А. Оганесяна
0014, Ереван, ул. Г.Нерсисяна, 7*

Ключевые слова: HLA антигены, эритроцитарные антигены, анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера

Анкилозирующий спондилит (АС) и синдром Рейтера (СР) являются основными представителями группы серонегативных спондилоартропатий. Эти родственные заболевания объединяют высокая степень семейной агрегации и тесная связь с антигеном HLA-B27. Антиген HLA-B27 встречается примерно у 88% больных АС белой и 48% – черной расы. Аналогичные цифры для СР составляют 80 и 50% против 8 и 2% в контроле [3, 6, 7, 11].

Распространенность АС в целом коррелирует с распространенностью антигена HLA-B27, проявляя значительные этнические и расовые различия. Антиген HLA-B27 с высокой частотой (13-20%) встречается у североамериканских индейцев и не встречается среди южноамериканских индейцев, аборигенов и африканских негров. АС почти не встречается (0,1%) у африканских негров, у которых антиген HLA-B27 в основном отсутствует, но чаще (6,2%) наблюдается среди североамериканских индейцев, особенно в племени Пима, у которых встречаемость антигена HLA-B27 наивысшая – 50% [8-10].

В проведенных исследованиях у больных АС и СР, проживающих в Европе и Америке, антиген HLA-B27 при АС обнаружен в 81-97% и в 65-95% при СР против 4-14% в контрольной популяции [2, 12].

В противоположность системе HLA эритроцитарные антигены при АС и СР почти не изучались. Л. И. Беневоленская с соавторами исследовали

антигены ABO и Rhesus у 124 венгров и 22 русских больных и не выявили отличия от контроля в этих двух популяциях [1].

Материал и методы

Иммунологическое тестирование проведено у 108 армян: 58 больных с АС и 50 – СР. Среди больных АС было 48 мужчин и 10 женщин, а при СР – 34 и 16. Возраст больных – от 15 до 57 лет. Антигены системы HLA (локусы А и В) определяли в лимфоцитотоксическом тесте на общей популяции лимфоцитов по панели антисывороток к 22 антигенам (A1, A2, A3, A9, A10, A11, A28, B5, B7, B8, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B21, B22, B27, B35, B46), состоявшей из моноспецифических реагентов фирмы "Biotest-Serum". Антигены эритроцитарных систем ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano определяли методами гемагглютинации и непрямой реакции Кумбса с использованием панелей антисывороток, изготовленных в лаборатории иммунологии Гематологического центра им. проф. Р.О.Еоляна МЗ РА и ООО "Гематолог". Контрольную группу составили лица обоих полов армянской национальности числом от 1100 до 49892 в зависимости от исследуемой системы [4,5]. Полученные данные обработаны статистически, их достоверность определена по критерию Стьюдента, степень относительного риска (RR) – по методу Woolf [13].

Результаты и обсуждение

Особенности распределения иммуногенетических маркеров при АС и СР наблюдали в четырех (HLA, ABO, Rh-Hr, MNSs) из восьми изученных систем. Данные представлены в таблице.

Система HLA. Частота большинства антигенов HLA-A и HLA-B в выборке больных не отличалась от контроля, подтверждая этническую однородность групп. В то же время выявлены различия в частоте нескольких антигенов. При АС особенно увеличена частота HLA-B27 (82,7 против 5,1%, в контроле, $p < 0,001$, $RR = 73,33$). Значительный риск развития АС характерен и для носителей HLA-B35 (20,6% у больных и 7,8% в контроле, $p < 0,01$, $RR = 3,09$). У больных АС достоверно снижена частота HLA-A11, HLA-B12, HLA-B13 (RR – от 0,21 до 0,37). При СР повышена частота HLA-B27 и HLA-A3 (40 и 32% соответственно против 5,1 и 23,6% в контроле, $RR = 10,18$ и 1,52). Наименьший риск развития СР наблюдался у носителей HLA-A11, B13, B8, B12 (RR – от 0,25 до 0,29).

Система ABO. У больных АС антиген А

выявлялся реже (43,1%), а антиген В – чаще (27,9%). При СР частота антигенов А и В выше (56,0 и 16,0%), чем в контроле (50,2 и 13,6%), однако различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Фенотип АВ у больных СР обнаруживался достоверно ($p < 0,01$) ниже (2,0%), чем в контроле (8,0%), $RR = 0,23$, а у больных АС с фенотипом АВ – выше (10,3%) по сравнению с контролем (8,0%). Частота фенотипа О не отличалась от контрольной (24,1% при АС; 26,0% при СР; 28,2% в контроле).

Система Rh-Hr. Встречаемость резус-отрицательных лиц среди больных АС (8,6%), СР (4,0%) ниже, чем в популяции (13,7%), различия статистически достоверны для СР ($p < 0,01$). Вероятно, носители генотипа ccddее реже болеют СР ($RR = 0,26$). В обеих группах гетерозиготный фенотип Сс встречался чаще (62 и 60%), чем в контроле (51,8%). Однако относительный риск развития обоих заболеваний повышен незначительно ($RR = 1,4$). Гомозиготный фенотип ЕЕ у больных не выявлен, а фенотип ее у больных АС и СР и в контрольной группе встречался с близкой (62,7 и 66,0%) частотой против 68,2% в контроле ($p < 0,1$).

Таблица

Генетические ассоциации между отдельными антигенами различных иммуногенетических систем у больных анкилозирующим спондилитом и синдромом Рейтера в армянской популяции

Антигены систем	Здоровые		Больные АС n = 58			Больные СР n = 50		
	n	частота антигенов, %	частота антигенов, %	p <	RR	частота антигенов, %	p <	RR
ABO	49892							
AB		8,0	10,3	> 0,1		2,0	0,001	0,23
Rh-Hr	1400							
dd		13,7	8,6	>0,05		4,0	0,01	0,26
Cc		51,8	62,0	0,05	1,4	60,0	0,05	1,4
MNSs	1100							
SS		14,2	25,8	0,01	2,11	36,0	0,001	3,4
ss		40,0	31,0	0,05	0,7	32,0	0,05	0,7
Ss		45,7	43,1	0,01	0,9	32,0	0,01	0,56
HLA-A	1530							
A1		20,0				12,0	0,05	0,53
A3		23,6				32,0	0,05	1,52
A11		14,1	3,4	0,001	0,21	4,0	0,01	0,25
HLA-B	1530							
B8		17,7	13,7			8,0	0,01	0,4
B12		23,7	10,3	0,01	0,37	12,0	0,05	0,29
B13		12,4	3,4	0,001	0,25	4,0	0,001	0,25
B27		5,1	82,7	0,001	73,33	40,0	0,001	10,18
B35		7,8	20,6	0,01	3,09	8,0		

Система MNSs. Фенотипы MN, NN, MM по распределению у больных АС (61,3; 15,5; 24,1%) и СР (58,0; 16,0; 26,0%) почти не отличались от контроля (58,4; 13,0; 28,6%; $p < 0,1$).

У больных АС и СР достоверно была повышена частота гомозиготного фенотипа SS (25,8 и 36% против 14,2% в контроле, $p < 0,01$ и $p < 0,001$; $RR=2,11$ и 3,4) и понижена частота гомозиготного фенотипа ss (31,1 и 32,0% против 40,0% в контроле, $p < 0,05$; $RR=0,7$). Гетерозиготный фенотип Ss заметно понижен у больных СР по сравнению с популяцией в целом (32,0 и 45,7%, $p < 0,01$; $RR=0,56$).

По распределению антигенов эритроцитарных систем Kell-Chellano, Duffy, Kidd, Pp статистически достоверные различия между больными и контролем не были выявлены [4].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что в обеих группах больных положительные (HLA-B27 и SS) и отрицательные (HLA-A11, HLA-B12, HLA-B13, Ss, ss) ассоциации аналогичны, что указывает на иммуногенетическую близость АС и СР. Антиген HLA-B27 тесно связан с относительно высоким риском ($RR=73,33$) развития АС и СР ($RR=10,18$) у армян.

Полученные иммуногенетические параметры

могут служить основой для медико-генетического консультирования больных, раннего выявления и своевременной диспансеризации лиц, склонных к АС и СР в армянской популяции.

Выводы

1. Исследование антигенов эритроцитарных систем ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano у больных АС и СР в армянской популяции установило значительную положительную ассоциацию между вероятностью развития данных заболеваний и наличием гомозиготного фенотипа SS ($RR=2,11$ и 3,4).

2. По результатам исследования антигенов локусов HLA-A и HLA-B ген постулируемой предрасположенности к АС и СР сильно сцеплен с антигеном HLA-B27 ($RR=73,33$ и $RR=10,18$ соответственно) и является безусловным маркером предрасположенности к АС и СР у армян.

3. Для обладателей специфичностей АВ, dd, ss, Ss, HLA-A11, HLA-B13 и HLA-B12 выявлена значительная отрицательная ассоциация с предрасположенностью к АС и СР ($RR=0,23-0,56$ и $RR=0,25-0,29$).

Поступила 30.11.07

Հայկական պոպուլյացիայում արյան ժառանգական դասիչները անկիլոզացնող սպոնդիլիտի և Ռեյթերի համախտանիշի ժամանակ

Վ.Ս. Ներսիսյան, Ս.Ս. Դաղբաշյան, Ն.Հ. Մուսալյան, Ա.Հ. Չաքարյան, **Ս.Վ. Աղաբաբով**

Հայ ազգաբնակչության մոտ 58 անկիլոզացնող սպոնդիլիտի (ԱՍ) և 50 Ռեյթերի համախտանիշի (ՌՀ) դեպքերում ուսումնասիրվել է HLA-լոկուսներ A և B, ABO, Rh-Hr, MNSs, Pp, Duffy, Kidd, Kell-Chellano համակարգերի հակաժինների տարածվածության համախառնությունը:

Ցայտուն դրական կապ է հայտնաբերվել ԱՍ և ՌՀ ժամանակ HLA-B27 և SS հակաժինների նկատմամբ ($RR=73,33$ և $10,18$ համապատասխանաբար), իսկ բացասական կապ՝ HLA-A11, B12, B13, B8 ($RR=0,2-0,53$) հակաժինների հանդեպ:

Distribution of immunogenetic markers associated with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome among the Armenian population

V.M. Nersisyan, S.S. Daghbashyan, N.H. Musaelyan, A.H. Zakharyan, **S.V. Aghababov**

For the first time we have studied the frequency of 29 phenotypes of 7 erythrocyte antigen systems, and of 22 antigens of HLA-A and B loci in 58 patients with ankylosing spondylitis and 50 with Reiter's syndrome among the Armenians. In both groups similar

associations were observed: positive with HLA-B27 and SS, negative with HLA-A11, B12, B13 and B8 ($RR=0,2-0,53$). HLA-B27 has been found to show the highest association with ankylosing spondylitis ($RR=73,33$) and Reiter's syndrome ($RR=10,18$).

Литература

1. Беневоленская Л.И., Мякотин В.А., Ондришик М., Гемер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. М., 1989.
2. Бревертон Д.А. Клиническая ревматология (пер. с англ.). М. 1990, с.93-120.
3. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М., 1983.
4. Нерсисян В.М., Акопян Л., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Особенности антигенной структуры эритроцитарных систем АВО, Rh-Hr, MNSS, Pp, Даффи, Кидд, Льюис, Келл-Челлано, Лютеран и Диего у лиц армянской национальности. Иммунология, 1984, с.15-17.
5. Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О. Популяционные исследования системы генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR у лиц, проживающих в Армении. Иммунология, 1992, с.25-28.
6. Снел Д.С., Доссе Ж., Нэттенсон С. Совместимость тканей (пер. с англ.). М., 1979.
7. Шабатин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. Л., 1988.
8. Brewerton D., Caffrey M. et al. Ankylosing spondylitis and HLA-B27, Lancet, 1973, 2; p.904.
9. Gofston J.D., Bennet P.H., Smythe H.A., Decker J.L. Sacroileitis and ankylosing spondylitis in North American Indians, Ann. Rheum. Dis., 1972, 31(b); p.474-481.
10. Gofston J.P., Chalmers A., Price G.E., Reeve C.E. HLA-B27 and ankylosing spondylitis in B.C. Indians, J.Rheumatol., 1975, 2(3); p.314-318.
11. Khan M.A., van der Linden S.M. Ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies, Rheum. D s. Clin. North Am., 1990, 16(3); p.551-579.
12. Van der Linden S.M., Valkenburg H.A., de Jongh W.M., Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population, Arthritis Rheum., 1984, 27(3); p.241-249.
13. Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease, Ann. Hum. Genet., 1955: 19; p.251-253.

Возможности ранней диагностики поражения легких при лейкозах

С.С. Дагбашян, Р.Х. Кочарян, Р.А. Бабалян

Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна МЗ РА
0014, Ереван, ул. Г.Нерсисяна, 7

Ключевые слова: диагностика, пневмония, плевриты, бронхиты, нейтропения

В последние годы все большее внимание исследователей сосредоточено на создание программ, направленных на прогнозирование, своевременную диагностику и профилактику лейкозов и их осложнений. Отмечается повышение эффективности терапии, обусловленной широким применением различных схем полихимиотерапии, что, однако, сопровождается ростом числа угрожающих жизни осложнений [4]. Установлено [5], что безрецидивная 5-летняя выживаемость при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) составляет 70–80%, а при миелоидных – 50–60%. Выявлено [9], что при равной тяжести легочного поражения смертность среди больных гемобластозами выше, чем у больных без онкологической патологии. Исход критического состояния определяется прежде всего выраженностью органной патологии.

Одним из наиболее частых и грозных осложнений у гематологических больных в практике является развитие дыхательной недостаточности. В связи с этим выявление причин, вызвавших поражение легких, может способствовать повышению эффективности терапии больных острым лейкозом (ОЛ). Летальность от инфекционных осложнений в период полихимиотерапии у больных ОЛ составляет 5–20% [7].

Целью исследования являлось выяснение и изучение частоты различных форм поражения органов дыхания у больных ОЛ, установление роли бактериальной и грибковой флоры в развитии легочных осложнений для повышения эффективности проводимого лечения путем своевременной диагностики и профилактики.

Материал и методы

С целью выяснения возможностей ранней диагностики легочных осложнений при лейкозии обследованы проспективно 80 больных в возрасте

17–65 лет, госпитализированных в Гематологическом центре (ГЦ) им. проф. Р.О. Еоляна МЗ РА за 2005г. Проведен ретроспективный анализ архивных данных 130 больных ОЛ за 2002–2004гг.

С целью изучения особенностей поражения легких и развития дыхательной недостаточности у больных лейкоемией применялись программы обследования и лечения, разработанные в ГЦ Армении. Анализировались анамнестические данные, сроки возникновения клинических синдромов, наличие очагов инфекции, бактериемии. Обследование больных включало клинический анализ крови, коагулограмму, биохимические и гемодинамические показатели, рентгенографию и КТ грудной клетки. Проведены бактериологические исследования материалов, полученных из зева, носа, мокроты, бронхиальных смывов, гемокультуры. Бактериальная пневмония диагностировалась при выявлении в количественном посева лаважа роста микроорганизмов – 10^3 КОЕ/мл и выше, микотическая пневмония – при выявлении грибов в лаваже и мокроте – 10^2 КОЕ/мл и выше, а также при микроскопии. Для оценки гуморального иммунитета исследован уровень иммуноглобулинов класса А, М и G. Диагноз ОЛ установлен на основании цитологического, иммунологического и цитогенетического исследований костного мозга. Больным проводили эмпирическую антибактериальную терапию, которую модифицировали при положительных результатах бактериологического обследования.

Результаты и обсуждение

Поражение органов дыхания и средостения у 210 больных выявлено в 31% случаев (65 больных). Исследование особенностей поражения легких и развития дыхательной недостаточности при лейкозах показало, что инфекция является основной

причиной поражения органов дыхания и летального исхода. Частота инфекционных осложнений составляет 74% (48 больных) (рис. 1). На долю пневмоний (очаговой и крупозной) приходится 49%

(31 больной) поражений. Интерстициальная пневмония выявлена у 5, хронический бронхит – 6, экссудативный плеврит – 11, туберкулез легких – 6, грибковое поражение легких – у 4 пациентов.

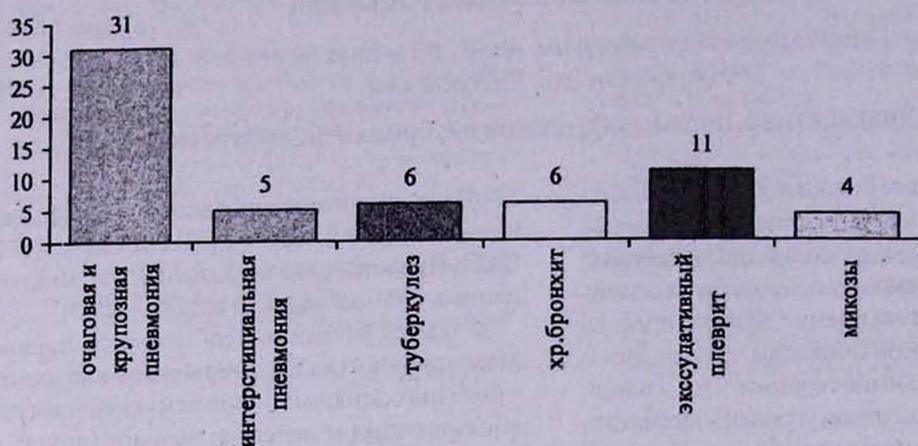


Рис. 1. Частота инфекционных поражений легких у больных ОЛ за 2002-2005гг.

Инфекционные поражения легких могут быть вызваны бактериями, грибами, вирусами, простейшими. По данным литературы [5, 7], бактерии являются наиболее частой причиной легочной патологии и обнаруживаются у 19–70% больных (табл. 1). По нашим данным, легочная патология была обусловлена не одним, а сочетанием одновременно нескольких факторов: двумя или тремя бактериальными возбудителями, сочетанием бактериальной и грибковой инфекций, сочетанием пневмонии с лейкозным поражением легких.

Большое значение в литературе уделяется факторам риска развития различных поражений легких. У больных ОЛ при проведении индукционной химиотерапии риск развития бактериальных и

грибковых пневмоний возрастает [6]. К факторам риска возникновения пневмоний относят также лечение иммуносупрессивными препаратами [11]. По современным представлениям, факторами, предрасполагающими к инфекции, являются: миело- и иммуносупрессия, повреждение естественных защитных барьеров, в частности дефицит клеточного иммунитета, гипогаммаглобулинемия, нейтропения, наличие обструктивных изменений, лейкозная интоксикация и интоксикация вследствие проводимого противоопухолевого лечения, обширные оперативные вмешательства (часто сопровождаемые массивной кровопотерей), инвазивные медицинские манипуляции [13].

Таблица 1

Респираторные инфекции в зависимости от иммунодепрессии

Основной дефицит иммунного ответа	Нейтропения (< 500), длительность < 10 дней	Нейтропения (< 500), длительность > 10 дней	Дефицит иммуноглобулинов	Дефицит Т-клеточного иммунитета
Этиология	острые лейкозы, химиотерапия	гемобластозы, химиотерапия	дисглобулинемия, хронический лимфолейкоз	лимфома, иммуносупрессоры
Инфекционные агенты	<i>Enterobacterium</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>S. Aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i>	<i>S. Pneumoniae</i> <i>H. Influenzae</i>	<i>P. Carinii</i> <i>Micobacteria</i> <i>Virus</i> <i>Toxoplasma gondii</i>

Частота острых пневмоний, как свидетельствуют данные литературы, возрастает после химиотерапии до 45% [7]. Пневмонии у больных лейкозом с момента введения полихимиотерапии стали встречаться гораздо чаще, чем изменения специфического характера. Как правило, пневмонии развивались в период индуцированной аплазии кроветворения у больных с различными очагами инфекции, с тяжелыми стоматитами, поражениями пищевода язвенно-некротического и грибкового характера. По данным авторов, бактериальные пневмонии осложняют течение постцитостатического периода у 19–22% больных ОЛ [11]. Аналогичные результаты получены у обследованных нами больных – большинство инфекций были выявлены в течение лечения (до химиотерапии – 10, после – 23). Наибольшее число инфекционных осложнений, прежде всего бактериальной и грибковой этиологии, наблюдалось у больных ОЛ с

глубокой нейтропенией при длительности > 10 дней (23 больных). У большинства больных гемобластомами агранулоцитоз развивался после курса химиотерапии, и лишь у некоторых больных ОЛ – вследствие прогрессирования основного заболевания без предшествующей химиотерапии. По нашим данным, у 17 больных с агранулоцитозом развились легочные осложнения. У 16 пациентов с инфекционными легочными осложнениями, обследованных в 2005 г., выявлено существенное понижение содержания иммуноглобулинов класса А и G, что указывает на хронизацию инфекции, у 7 – выраженная гипогаммаглобулинемия.

Как было отмечено, спектр микроорганизмов, способных вызвать инфекционные осложнения у иммунокомпрометированных больных, крайне разнообразен: бактерии, грибы, в период ремиссий – вирусы и простейшие (табл. 2).

Таблица 2

Результаты микробиологического исследования различных биологических материалов у больных ОЛ

Биологический материал	Микроорганизмы		
	бактерии	грибы	микобактерии
Мокрота n = 24	++ n = 21	++ n = 17	– n = 4
Назальный секрет n = 28	++ n = 27	++ n = 14	– n = 0
Бронхиальные смывы n = 12	++ n = 11	++ n = 5	++ n = 4
Соскоб из зева n = 64	++ n = 64	++ n = 50	– n = 0
Плевральная жидкость n = 11	++ n = 8	+ n = 5	– n = 0

Следует отметить, что до сих пор нет единого мнения о характере бактериальной патогенной флоры [10–12]. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о значительной этиологической роли бактерий в развитии ОЛ. У обследованных в 2002–2004 гг. больных ОЛ в мокроте и бронхиальных смывах из всех патогенных микроорганизмов преобладали грамположительные патогены, среди которых преобладали стрептококки. Грамположительные патогены

преобладали и в крови пациентов. У обследованных в 2005 г. больных снизилась роль стрептококковой инфекции, возросло значение грамотрицательной флоры. Так, у пациентов при микробиологическом обследовании мокроты и других биологических материалов были выявлены грамотрицательные бактерии, в частности *Enterobacterium*, *Haemophilus influenzae*.

По данным Домниковой Н.П. [2], у больных без нейтропении в различных биологических материалах

лах отмечалось выделение микрофлоры *Enterobacteriaceae* чаще, чем у больных с нейтропенией. Бактериальная флора явилась причиной развития пневмонии у 30 больных, у остальных пациентов бактериальное поражение сочеталось с грибковой инвазией. Источником инфекции является желудочно-кишечный тракт, особенно в состоянии гранулоцитопении после курсов цитостатической терапии. В 9 случаях из 24 выявлена грамотрицательная флора, в 12 – грамположительная, в 3 –

смешанная, то есть ассоциация грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и/или грибов. В 3 случаях из 9 грамотрицательные бактерии были представлены (в мокроте и смывах) семейством *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Enterobacterium*. С наибольшей частотой среди грамположительных микроорганизмов выявлялись стрептококки – 5 больных (табл. 3).

Таблица 3

Таксономическая структура возбудителей инфекций, выделенных из всех патологических материалов больных с лейкозами

Возбудитель	Мокрота		Соскоб из носа		Соскоб из зева	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Грамположительный	12	50	27	96,4	44	68,7
Грамотрицательный	9	37,5	0	-	20	31,2
Грибы	17	70,8	14	50	50	78,1
Всего	24	100	28	100	64	100
Стрептококки	5	17,8	-	-	14	21,8
КНС (<i>Staphylococcus Epidermidis</i>)	4	16,6	22	78,5	7	10,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	12,5	5	17,8	12	18,7
<i>Enterobacterium</i>	2	8,3	-	-	8	12,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	12,5	-	-	3	4,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	16,6	-	-	9	14,1

Анализ удельного веса грибковых инфекций в общей структуре инфекционных осложнений показал, что на долю последних приходится около 38% случаев (17 больных из 45 с инфекционными осложнениями легких), при этом преобладала инфекция, вызванная родом *Candida*. По данным некоторых зарубежных авторов, у больных с ОЛ в последние годы преобладает поражение легких грибами *Aspergillus* [6]. Проведенные исследования позволили установить наличие или отсутствие элементов грибов и других микроорганизмов.

В 4 случаях выявлялись грибковые пневмонии, которые у 14 больных сочетались с бактериальной инфекцией. *Aspergillus* встречается значительно реже (у 1 больного). Высокий риск развития инвазивных микозов обусловлен наличием агранулоцитоза и связан с его длительностью. Вирусные инфекции протекают тяжелее. Среди обследованных нами больных наблюдались случаи милиарного туберкулеза (у 2 больных), очаговый туберкулез подтвержден у 4 больных (у одного из них выявлен распад легочной ткани). У больных с нейтропенией

в основном развивается пневмония или бронхопневмония, которые отличаются тяжелым течением, скудными физикальными и рентгенологическими признаками. Жалобы пациентов были неспецифичными: кашель с мокротой, но чаще сухой, при вовлечении в процесс плевры – боли при дыхании, ощущение «нехватки воздуха», одышка. Данные физикального обследования часто были скудными, особенно у больных в состоянии агранулоцитоза. При перкуссии иногда определялось притупление перкуторного звука, особенно при вовлечении в процесс плевры и появлении выпота в плевральной полости. При аускультации не всегда выслушивались влажные хрипы или крепитация. Массивное поражение легочной ткани проявлялось лишь ослаблением везикулярного дыхания. У некоторых больных было кровохарканье. Важное значение при этом имеет своевременно начатая антибактериальная терапия, причем результаты наиболее эффективны, когда лечение проводится при первых признаках инфекции до выделения микробного агента [3, 15]. У пациентов группы риска бактериального заражения большое значение имеет также выбор антибиотикопрофилактики. В программе селективной деконтаминации кишечника использовались ципрофлоксацин и офлоксацин. Повышение температуры, кашель, одышка были обязательным проявлением как лейкомоидной инфильтрации легочной ткани, так и инфекционной пневмонии.

На основе полученных результатов нами проведена следующая антибактериальная терапия: в период 2002–2004 гг. были применены полусинтетические пенициллины и цефалоспорины первого и второго поколения. Во втором периоде терапии (2005 г.) применялись полусинтетические пенициллины, цефалоспорины третьего поколения в виде монотерапии и/или в комбинации с аминогликозидами или карбапенемами. При отсутствии клинического результата в качестве препарата второй линии применялся ванкомицин.

Присоединение пневмонии в любом периоде лейкоза не снимает вопроса о продолжении противолейкозной терапии. Лишь выраженная панцитопения и миелодепрессия являются показанием для временного прекращения цитостатической терапии.

Неинфекционные поражения легких явились причиной развития угрожающих жизни осложнений

(18 больных). Между тем они встречаются значительно чаще, чем могут диагностироваться прижизненно [8]. По данным гистологических исследований, частота лейкоэмических поражений легких колеблется в пределах 8–77%. По нашим данным, глубокие аденопатии, в частности медиастинальные, были выявлены при томографическом исследовании (5 больных). Лимфоузлы редко бывают больших размеров и не вызывают синдрома сдавливания. Лейкемоидная инфильтрация легких встречалась у 6 больных с ОЛ. Специфическая лейкозная инфильтрация легочной ткани может встречаться в остром периоде заболевания и в период рецидивов с формированием изменений по типу гиалиновых мембран. Массивные участки лейкозной инфильтрации на фоне химиотерапии могут подвергаться распаду с образованием полостей. Бластные плевриты встречались у 6 больных. Гиперлейкоцитарное легкое, характеризующееся острой дыхательной недостаточностью и лейкостазом (лейкоцитоз $> 100000/\text{mm}^3$), выявлено у одного больного с ОМЛ и у одного – с ОЛЛ. В настоящее время нет единой точки зрения на клинические проявления опухолевых поражений легких. Кровоизлияния в легочную ткань у больных ОЛ встречались сравнительно редко и развивались, как правило, на фоне универсального геморрагического синдрома, обусловленного глубокой тромбоцитопенией и нарушениями гемостаза (1 больной). Симптомы дыхательной недостаточности зависели от объема пораженной легочной ткани. У больного наблюдалось небольшое кровохарканье. Рентгенологическая картина разнообразна, ее изменения могут нарастать по мере усиления геморрагического синдрома.

Горелов В.Г. [1] считает, что развитие дыхательной недостаточности до начала химиотерапии, а также наличие большого количества бластов в крови косвенно свидетельствуют о диффузной лейкозной инфильтрации легких. По другим данным, количество лейкозных бластов, циркулирующих в крови, умеренно влияет на лейкоэмические поражения легких [8].

Проанализированы результаты обследования всех эпизодов фебрильной нейтропении, имевших место у больных ОЛ. При появлении лихорадки больным проводили рентгенографию органов грудной клетки. Рентгенологическая семиотика

при различных поражениях легких имела свои отличительные особенности (рис. 2).

Лучше всего диагностировались бактериальные пневмонии. Изменения в органах грудной клетки при ОЛ встречаются в виде опухоли средостения (5 больных), гиперплазии внутригрудных лимфатических узлов. Специфические изменения в легких заключаются в инфильтрации легочной ткани. Очаговые и/или инфильтративные изменения в легких выявлены у 17 больных при КТ и при рентгенографии. Характерно образование массивных затемнений (6 пациентов), формирующихся из сливающихся очагов на фоне выраженной межальвеолярной или перибронхиальной лейкозной инфильтрации. Типичным признаком являлось усиление легочного рисунка за счет интерсти-

циальной ткани и изменения перибронхиальной ткани. При КТ и рентгенографии обнаружены усиление и деформация легочного рисунка у 16, отек легочной ткани с лейкостазом – у 2 больных. Лейкозные поражения плевры сопровождаются ее утолщением и образованием массивных плевритов (6 обследованных). У 3 больных с интерстициальным легочным фиброзом диагноз был установлен как при рентгенографии, так и КТ. На рентгенограммах отмечалось диффузное усиление легочного рисунка на всем протяжении легочных полей с наличием очаговых теней, а на КТ – резкое снижение прозрачности за счет очагово-тяжистой инфильтрации (вовлечение паравазальных и межлобулярных структур).

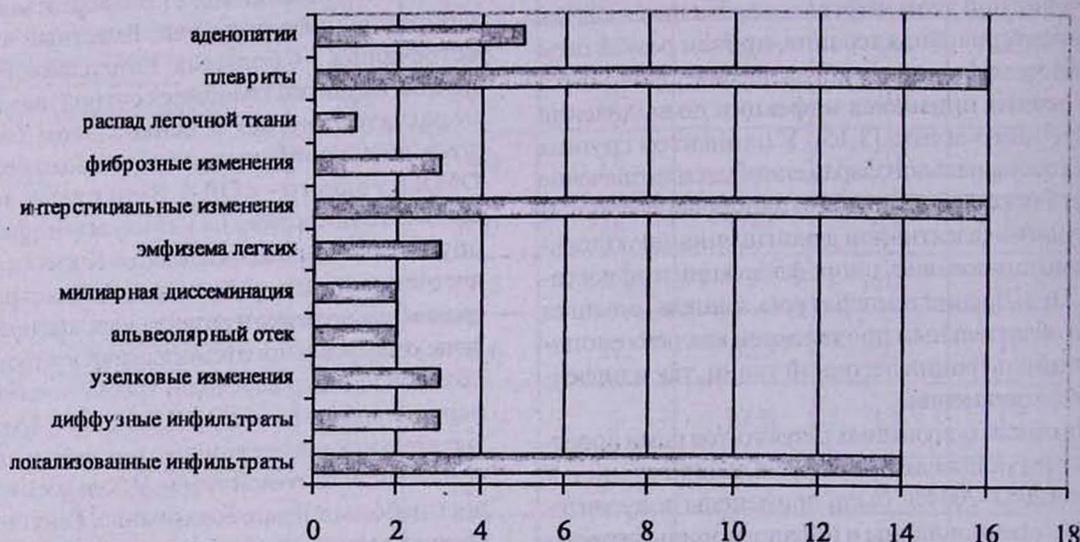


Рис. 2. Результаты рентгенологического исследования

По данным Maуaud С. et al., при рентгенографии у некоторых больных при отсутствии очаговых и инфильтративных теней в легких выявлялись лишь незначительное усиление и деформация легочного рисунка, а на КТ были обнаружены выраженные изменения в легочной ткани: снижение ее прозрачности по типу «матового стекла», мелкие очаговые образования инфильтративного характера по ходу интерстициальных межсегментарных перегородок, паравазальные, перибронхиальные уплотнения [14].

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что причины

смерти у больных ОЛ различны и зависят прежде всего от преморбидного состояния больного и стадии заболевания. Это определяет выбор мер, направленных на предупреждение и эффективное лечение опасных для жизни осложнений, в частности легочных, и профилактику развития инфекций в зависимости от результатов микробиологических анализов и формы ОЛ. Полученные нами результаты указывают на возможность ранней диагностики легочных осложнений на базе применения клинко-лабораторных методов исследования при остром лейкозе.

Поступила 23.08.07

Թոքային ախտահարումների վաղ ախտորոշման հնարավորությունը լեյկոզների ժամանակ

Ս.Ս.Դաղբաշյան, Ռ.Խ.Զոչարյան, Ռ.Ա.Բաբայան

Ներկա հետազոտությունը նվիրված է սուր լեյկոզով հիվանդների մոտ շնչական օրգանների վաղ ախտահարումների բնույթի և հաճախականության, միկրոֆլորայի առանձնահատկության և մոտումնասիրությանը:

Հետազոտվել է 2005թ. ՀՀ արյունաբանական կենտրոնում հոսպիտալիզացված 72 հիվանդ: Բնութագրված է 2002-2004թթ հոսպիտալիզացված սուր լեյկոզներով 126 հիվանդների արխիվային տվյալների ռետրոսպեկտիվ անալիզը: Բնութագրված է Հայաստանի ԱԿ մշակված հիվանդների հետազոտության ծրագիրը:

Թոքերի և միջնորմի ախտահարումները ախտորոշված են 30,8% դեպքերում (61 հիվանդ): Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ թոքերի ինֆեկցիոն ախտաբանությունները կազմում են 73,8% (45 անձ) հետազոտված 61 հիվանդներից: Շնչական օրգանների ինֆեկցիոն ախտահարումներով հիվանդների մոտ թոքաբորբը կազմում է 48,3% (30 հիվանդ): Ինտերստիցիալ թոքաբորբ հայտնաբերված է 5, քրոնիկ քրոնիսիտ՝ 5, էքսուդատիվ պլուրիտ՝ 10, տուբերկուլյոզ՝ 6, թոքերի սնկային

ախտահարումներ՝ 4 հիվանդի մոտ: Բակտերիալ ֆլորան թոքաբորբի զարգացման պատճառ է հանդիսացել 30 հիվանդի մոտ: 24-ից 9-ը դեպքում հայտնաբերված է գրամբացասական 12՝ գրամ դրական, 5՝ խառը ֆլորա: Ստացված տվյալների հիման վրա մեր կողմից մշակված է անտիբիոտիկոսիալ թերապիայի տակտիկա: Թոքերի տարբեր ախտահարումների ժամանակ ռենտգենաբանական սեմիոտիկան ուներ իր տարբերակիչ առանձնահատկությունները: Թոքերի լեյկեմոիդ ինֆիլտրացիան հայտնաբերված է 6 հիվանդի մոտ: Բյաստային պլուրիտներ հանդիպել են 6 հիվանդի մոտ: Հիպերլեյկոցիտար թոք հաստատված է մեկ սուր միելոբլաստային լեյկոզով և մեկ լիմֆոբլաստային լեյկոզով հիվանդի մոտ:

Սուր լեյկոզով հիվանդների հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ նրանց մոտ մահվան պատճառները կարող են լինել տարբեր և կախված են առաջին հերթին հիվանդի պրեմորբիդ վիճակից և հիվանդության զարգացման փուլից:

Possibilities of early diagnosis of pulmonary lesion in leukemias

S.S.Daghbashyan, R.Kh.Kocharyan, R.A.Babayan

The frequency and character of respiration organs' affections, the peculiarities of microflora in patients with acute leukemias (AL) were studied.

The examinations were conducted in 72 patients hospitalized in Haematology Center HM RA during 2005. A retrospective analysis of the archive data of 126 patients with AL treated in HC during 2002 - 2004 was carried out. The program of patients' examination worked out in HC of Armenia was used.

Affection of lungs and mediastinum was found in 30,8% of cases (61 patients). The results of the study revealed infection complications in 73,8% (45 people) among 61 examined patients. The share of pneumonias and infection affections of the respiratory tracts made 48,3% (30 patients). Interstitial pneumonias were revealed in 5, chronic bronchitis in 5, exudative pleuri-

sies in 10, lung tuberculosis in 6, fungal affections of lungs in 4 patients. Only bacterial flora was the cause of pneumonia in 30 patients. In 9 cases out of 24 Gram-negative, in 12 Gram-positive, and 5 cases mixed flora was revealed. Based on the results obtained the tactics for antibacterial therapy was developed by us. The roentgenologic semiography at various pulmonary affections appeared to have definite peculiarities. Leukemoid infiltration of lungs was found in 6 AL patients. Blast pleuresies were found in 6 patients, hyperleukocytic lung was revealed in one patient with AML and one with ALL.

The results of examination of AL patients have demonstrated that the causes of the lethal outcome may be various, and depend first of all on the premorbid condition of the patient and the period of the disease.

Литература

1. Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами. Автореф. дис...канд. мед. наук. М., 1994.
2. Домникова Н.П., Брякоткина Е.В. Особенности микрофлоры онкогематологических больных с нейтропенией. XII Международный конгресс "Заболевания органов дыхания". М., 2003.
3. Иванова Л.Ф., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Дурнов Л.А. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у онкологических больных. Инфекции и антимикробная терапия, 2001, 4, с. 109.
4. Руководство по гематологии. /Под ред. А.И. Воробьева. М., 2002.
5. Bodey C., Bolivar R., Fainstein V. Infectious complications in leukemic patients, *Semin. Haematol.*, 1982, 19, p. 193.
6. Candoni A., Mestroni R., Damiani D., Tirbelli M., Michelutti A., Silvestri F., Castelli M., Viale P., Fanin R. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies, *Eur. J. Haematol.*, 2005 Sep;75(3):227-335.
7. Fernandez Aviles F., Batlle M., Ribera J.M. et al. Pneumonias in patients with hemopathies. Their etiology, response to treatment and prognostic factors in 69 patients (88 episodes), *Med. Clin. (Barc)*, 1999; 112: 321-325.
8. Jabot-Lestang L., Maitre B., Cordonnier C. Poumons et maladies hematologiques, *Pneumologie*, 2001, 136, p.15
9. Johnson M.H., Gordon P.W., Fitzgerald F.T. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score, *Crit. Care Med.*, 1986; 14: 693-697.
10. Katsimpari K., Papadakis V., Pangalis A., Parcharidou A., Panagiotou J.P., Soutis M., Papandreou E., Polychronopoulou S., Haidas S. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment, *Support Care Cancer*, 2005 Nov 4.
11. Krauze A., Krenke K., Matysiak M., Kulis M. Fatal course of pulmonary *Absidia* sp. infection in a 4-year-old girl undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2005 Jul; 27(7):386-8.
12. Lehtinen M., Ogmundsdottir H.M., Bloigu A., Hakulinen T., Hemminki E., Gudnadottir M., Kjartansdottir A., Paavonen J., Pukkala E., Tulinius H., Lehtinen T., Koskela P. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring, *Am. J. Epidemiol.*, 2005 Oct 1; 162(7): 662-7.
13. Marnelli W.A., Weinert C.R., Gross C.R. et al. Right heart catheterization in acute lung injury, *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 69-76.
14. Mayaud C., Carette M.F., Salem M. et al. Apport de la clinique et de la radiologie au diagnostic des infections respiratoires chez les cancéreux. In: *Actualites carcinologiques de l'institut Gustave-Roussy*. Paris: Masson, 1985:179-191.
15. Rossini F., Verga M., Pioltelli P. et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukaemia receiving first induction therapy with antracycline-containing regimens, *Haematologica*, 2000; 85:1255-1260.

Цитологический анализ действия индукторов интерферона различного происхождения и лейкоцитарного интерферона на трансформированную линию рака гортани человека в процессе культивирования

Е.М.Каралова, Л.О.Аброян, Л.А.Акопян, А.С. Аветисян, Н.Г. Джагацпанян,
Г.Е.Восканян, З.Б.Семерджян, З.А. Каралян

*Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: двухспиральная РНК, циклоферон, интерферон, культура клеток HEp-2, ядро, ядрышко, ДНК

Проведено цитологическое исследование интерферона, а также естественных и синтетических индукторов интерферона: лейкоцитарного человеческого интерферона, двухцепочечных низкомолекулярных РНК фагового и дрожжевого происхождения и синтетического индуктора интерферона – циклоферона, который является препаратом акридинового ряда на трансформированную линию рака гортани человека в процессе культивирования. Последний хорошо зарекомендовал себя при лечении целого ряда заболеваний различной этиологии [3]. Индукторы интерферона способны индуцировать выработку эндогенного интерферона и характеризуются низкой токсичностью, что делает их перспективными препаратами при лечении онкологических заболеваний [1,9]. При этом действие этих препаратов проявлялось на уровне нуклеинового обмена [10,14,18]. Они широко применяются в клинике, однако биологические особенности их, в частности в области влияния на генетический аппарат клеток, изучены недостаточно. Эти препараты являются перспективной группой противораковых соединений широкого спектра действия, в основном за счет индукции интерферона, к которому добавляется еще и цитотоксическое их действие [5,17].

культивировались в среде EAGLE MEM, с добавлением глутамина и 10% бычьей сыворотки. Посевная доза 1×10^5 клеток/мл. Клетки представлены лабораторией U 322 INSERM "Retrovirus et maladies associees" Марсель и Институтом полиомиелита, Москва. Монослой получали через 24 и 48 часов после начала пассирования. В часть флаконов с покровными стеклами через 24 часа после посева вводили Na^+ -дс-РНК, в другую - Ca^{2+} -дс-РНК, в третью - ничего не добавляли (контроль). Стекла изымали через 24 часа (контроль), 48 и 72 часа. В часть флаконов через 48 часов от начала посева вводили циклоферон в концентрации 12,5 мкг/мл, в другую – вводили стандартный нативный интерферон в дозе 1000 Ед/мл, в третью (контроль) – ничего не добавляли. Покровные стекла из флаконов изымали через 48 часов (контроль), 72 и 96 часов от начала посева. Все препараты фиксировали в 96% этиловом спирте в течение 30 минут, а затем окрашивали фуксином по Фельгену на ДНК в течение 1,5 часов после гидролиза в 5н HCl при 22°C в течение 60 минут [7]. Количественное определение комплекса ДНК-фуксин, площади и периметра ядра и каждого из ядрышек в отдельности и суммарно производили на микроскопе-фотометре SMP-05 (Opton), оснащенном компьютером и видеокамерой, телевизионным методом на максимуме поглощения (λ 575 нм). Перед сканированием изображения ядер и ядрышек (с вовлечением околядрышкового хроматина) оконтуривали (объектив: 100/1,30). В

Материал и методы

В работе использовали перевивную клеточную культуру рака гортани человека HEp-2. Клетки

качестве эталона ДНК использовали лимфоциты периферической крови доноров, выявляли распределение ядер клеток культуры по плоидности (%) и определяли соотношение эу- и анэуплоидных клеток. Значения исследованных параметров выражали в условных единицах. Определяли плотность монослоя (число клеток, приходящихся на единицу площади) на всех сроках культивирования и при действии дс-РНК, интерферона и циклоферона параллельно, количество мертвых клеток среди них (в %), пролиферативную актив-

ность клеток на разных сроках культивирования (в %), среднее число ядрышек в ядрах (в %) и распределение ядер по числу ядрышек в них (в %) [6]. Достоверность различий средних значений оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, плотность монослоя культуры клеток НЕР-2 в контроле в течение трех суток культивирования увеличивается в среднем на 11%.

Таблица 1

Популяционные показатели культуры НЕР-2 в контроле и при воздействии на нее Na^+ - и Ca^{2+} -дс-РНК, циклоферона и интерферона

Группа	Сроки, час	Число клеток на 0.01 мм ²	Митозы, %	Мертвые, клетки, %	Среднее число ядрышек
Контроль	24	13.7±0.5	2.6±0.3	4.0±0.2	2.4±0.2
	48	15.1±0.4	3.5±0.3	3.3±0.3	2.8±0.2
	72	15.2±0.5	4.0±0.3	1.6±0.2	2.8±0.2
	96	23.1 ±8.4	2.9 ±0.1	0.6 ±0.1	1.8 ± 0.2
Na^+ -дс-РНК	24+24	4.0±0.2	2.0±0.1	5.0±0.3	2.4±0.2
	24+48	4.2±0.6	1.1±0.2	2.6±0.7	2.8±0.2
Ca^{2+} -дс-РНК	24+24	11.5±0.3	2.5±0.2	6.1±0.8	2.1±0.2
	24+48	15.5±0.5	2.1±0.2	4.6±0.8	2.5±0.3
Циклоферон	48 +24	21.4±5.9	2.9±0.1	11.9±2.9	2.2±0.3
	48 +48	17.2±4.4	0.6±0.1	39.4±5.4	2.1±0.4
Интерферон	48 +24	20.9±5.1	1.8±0.3	12.3±1.3	2.2±0.3
	48 +48	19.3±4.0	1.1±0.2	13.9±2.2	1.6±0.2

При изучении особенностей клеточной реакции на действие различных дс-РНК, циклоферона и интерферона оказалось, что при введении Na^+ -дс-РНК плотность монослоя уменьшается более чем

в три раза, при введении Ca^{2+} -дс-РНК через 48 часов культивирования число клеток на единицу площади монослоя уменьшается примерно на 14%, а к 72 часам восстанавливается до показателей

в контроле [6]. При действии интерферона и циклоферона к 96 часам она уменьшается на 20 и 34% соответственно. Значения этого параметра определяются интенсивностью размножения клеток и их гибелью. Проллиферативная активность клеток в контроле в течение трех суток культивирования возрастает на 35%, затем уменьшается в среднем на 27%, в то время как при действии всех испытуемых биологически активных веществ митотическая активность клеток резко подавляется, что особенно выражено в культуре, обработанной Na^+ -дс-РНК, интерфероном и циклофероном. Это свидетельствует об ингибирующем воздействии этих веществ на пролиферативную активность клеток. В контроле число мертвых клеток в процессе культивирования уменьшается, в то

время как при действии дс-РНК число их увеличивается примерно в два раза, а при действии циклоферона и интерферона процент мертвых клеток увеличивается в десятки раз (табл. 1). В контроле среднее число ядрышек на ядро не меняется, тогда как при действии обоих видов дс-РНК уменьшается незначительно, а при действии циклоферона и интерферона уменьшается на 33 и 75% соответственно. Снижение среднего количества ядрышек связано с изменением характера распределения в популяции ядер по числу ядрышек в сторону увеличения ядер с малым их числом. Так, во всех экспериментах частично или полностью исчезают ядра с 4 и 5 ядрышками. При этом изменяется и распределение клеток по числу ядрышек в них (рис. 1): так если в контроле

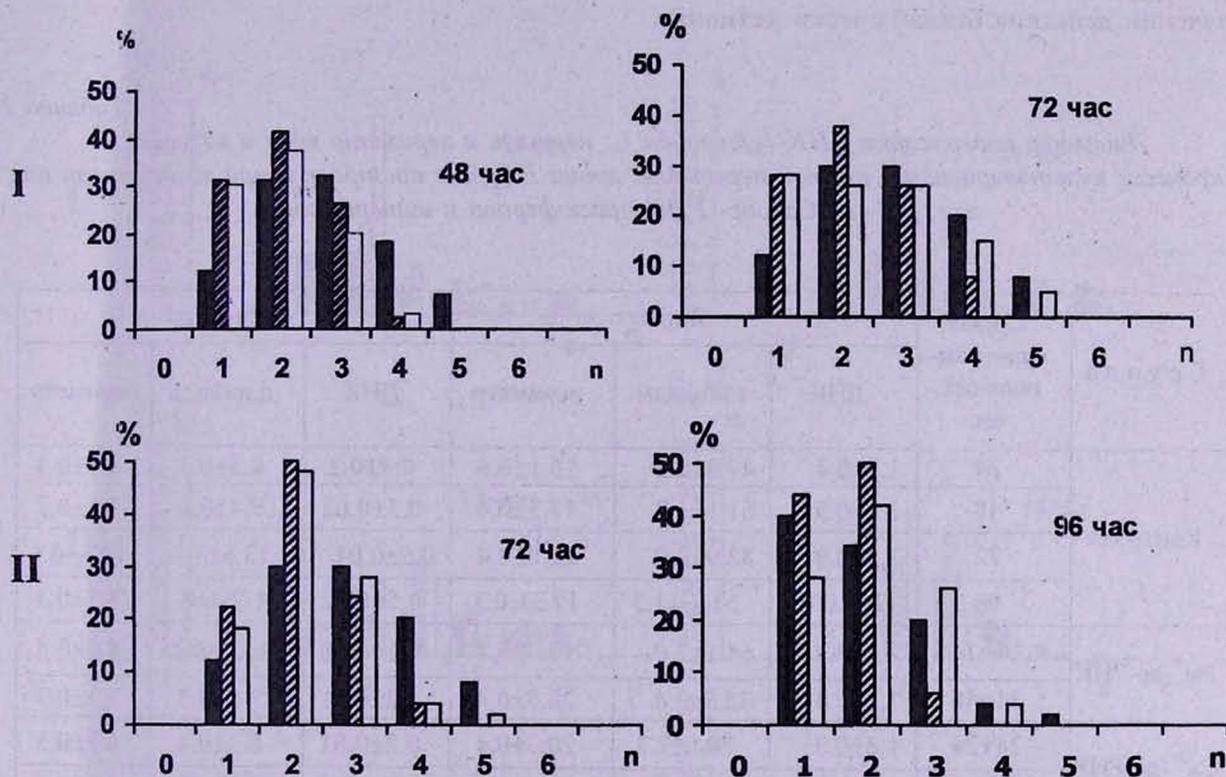


Рис. 1. Распределение ядер клеток культуры HEp-2 по числу ядрышек в контроле и при действии дс-РНК (I), интерферона и циклоферона (II).

I ряд: черные столбики – контроль; заштрихованные - Na^+ -дс-РНК; белые - Ca^{2+} -дс-РНК;

II ряд: черные столбики – контроль; заштрихованные – интерферон; белые – циклоферон

1-, 2-ядрышковые клетки составляют примерно 42%, то при введении дс-РНК и циклоферона увеличиваются в среднем на 58-64%, а при действии интерферона – на 67-127%. Если многоядрышkovость рассматривать как показатель функциональной активности клеток, то эти данные свидетельствуют о подавлении активности клеток под действием исследуемых веществ, наиболее выраженном при введении интерферона, что согласуется со снижением содержания ДНК в ядрышке и зоне околядрышкового хроматина и уменьшением поверхности ядрышек во всех случаях, однако наиболее выраженном при действии интерферона. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследований А.М. Малышевой и сотрудников, в которых применялся метод определения активности ядрышковых организаторов и пролиферативный потенциал гепатоцитов при изучении действия биологически активных

препаратов для лечения токсического цирроза печени [8]. По мнению авторов, этот метод объективно отражает степень напряженности рибосомального синтеза и пролиферативной активности клеток. Определение среднего количества ДНК на ядро выявило его увеличение в течение четырех суток культивирования в среднем на 60%, в то время как при действии испытуемых биологически активных веществ содержание ДНК в ядрах уменьшается с разной степенью интенсивности: наиболее сильно – на 150% уменьшается содержание ДНК при действии Na^+ -дс-РНК и Ca^{2+} -дс-РНК, а меньше всего изменяется при действии циклоферона и интерферона (табл.2). При этом содержание ДНК в ядрышках и околядрышковом хроматине меняется незначительно как в процессе культивирования, так и при действии биологически активных веществ.

Таблица 2

Динамика содержания ДНК (ед.плоидн.), площадь и периметр ядер и ядрышек в процессе культивирования клеток перевивной линии НЕр-2 в контроле и при воздействии на нее Na^+ - и Ca^{2+} -дс-РНК, циклоферона и интерферона

Группа	Сроки культивирования, час	Ядро			Ядрышко		
		ДНК	площадь	периметр	ДНК	площадь	периметр
Контроль	24	1.5±0.4	47.3±2.2	16.1±0.6	0.3±0.2	8.3±0.3	8.1±0.3
	48	1.5±0.5	51.1±1.3	17.5±0.4	0.3±0.02	9.4±0.6	9.2±0.3
	72	3.3±0.9	82.9±2.0	22.0±0.4	0.5±0.04	13.6±1.1	10.5±0.6
	96	2.4±0.03	53.7±1.3	17.3±0.3	0.5±0.02	11.2.4±0.3	8.3±0.3
Na^+ -дс-РНК	24+24	2.3±0.7	64.1±2.0	19.4±0.4	0.4±0.02	11.0±0.8	8.9±0.5
	24+48	1.3±0.4	72.5±2.4	20.5±0.4	0.2±0.01	7.6±0.3	7.1±0.3
Ca^{2+} -дс-РНК	24+24	1.6±0.3	78.5±2.2	20.7±0.4	0.2±0.01	8.3±0.4	6.7±0.3
	24+48	1.4±0.05	62.7±1.5	18.4±0.3	0.2±0.01	8.3±0.2	7.5±0.3
Циклоферон	48+24	2.6 ± 0.09	68.4 ± 1.9	19.3± 0.3	0.4±0.03	8.1±0.4	8.5±0.5
	48+48	2.1 ± 0.05	50.2 ± 1.5	15.9± 0.3	0.4±0.02	7.4±0.3	6.7±0.3
Интерферон	48+24	2.7 ± 0.05	76.8 ± 1.8	20.7± 0.3	0.4±0.03	8.8±0.3	7.6±0.3
	48+48	2.5 ± 0.03	49.3 ± 1.6	16.5± 0.4	0.3±0.02	5.0±0.2	4.8±0.8

Важно отметить, что распределение ядер по плоидности в контроле и при действии интерферона меняется незначительно, в то время как при действии Ca^{2+} -дс-РНК и циклоферона число полиплоидных ядер культуры Нер-2 увеличивается в среднем в 1,5-2 раза, в основном за счет значительного возрастания количества тетраплоидных ядер и почти полного исчезновения октаплоидных ядер. Наряду с этим во всех группах обнаруживается большое число ядер с "промежуточными" значениями количества ДНК, в частности между 2с и 4с, что скорее всего обусловлено прохождением клетками S-фазы клеточного цикла или даже задержкой во второй ее половине. Возможно, появление клеток со значениями ДНК между 4с и 8с является результатом блока 4с клеток в G_2 -фазе или прохождения фазы синтеза, но уже в следующем цикле без завершения предыдущего

делением, о чем свидетельствует наличие в популяциях 8с клеток (рис.2). Учитывая, что объектом исследования были клетки трансформированной культуры Нер-2, высокий процент анеуплоидных клеток как в контроле, так и в опытах можно объяснить выраженной вариабельностью клеток данной культуры, число хромосом которой колеблется вокруг 77 [12,16]. Полученные результаты действия биологически активных веществ свидетельствуют, что все они вызывают уменьшение числа анеуплоидных клеток, наиболее выраженное при действии Ca^{2+} -дс-РНК и циклоферона (в среднем в 2-3 раза). Блок клеток в G_2 -фазе и формирование полиплоидных клеток при одновременном снижении пролиферативной активности обычно связывают с переходом клеток к дифференцировочным процессам.

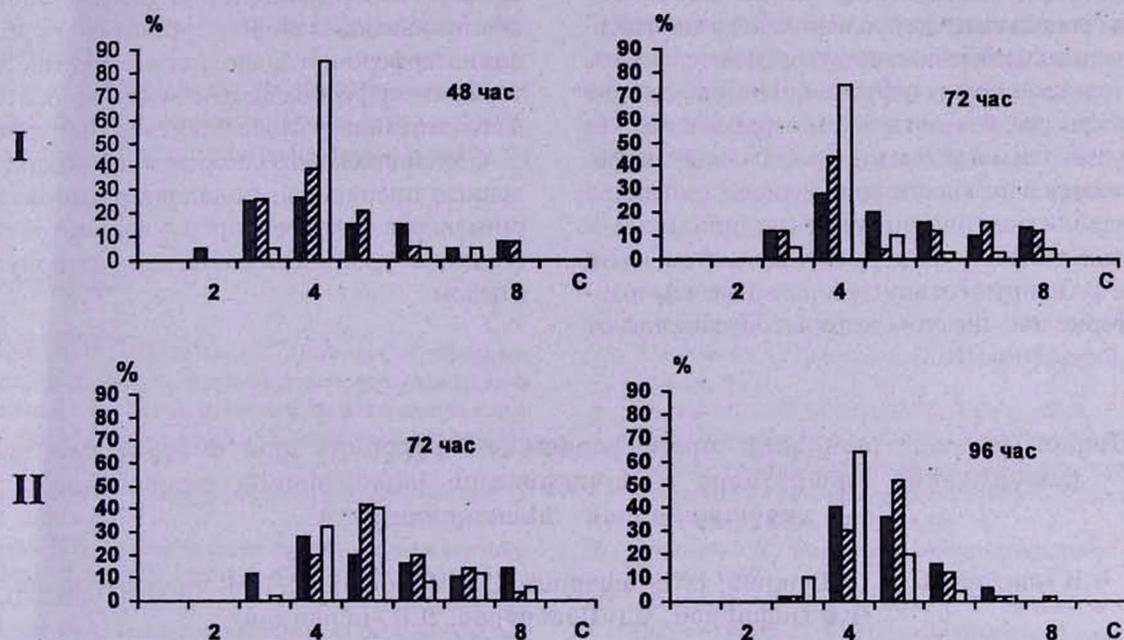


Рис. 2. Распределение ядер клеток культуры Нер-2 по плоидности в контроле и при действии дс-РНК (I), интерферона и циклоферона (II). Остальные обозначения те же, что к рис. 1

Таким образом, полученные результаты говорят об ингибирующем в целом воздействии испытанных естественных и синтетических индукторов интерферона, а также лейкоцитарного человеческого интерферона на пролиферацию и другие стороны жизнедеятельности культуры клеток НВр-2 и демонстрируют различную степень выраженности этих сдвигов, что хорошо согласуется с литературными данными о подавлении пролиферативной активности клеток при действии интерферона и циклоферона на клетки аденокарциномы и лимфобластомы человека в культуре [2,11,17]. Об этом свидетельствуют и данные об уменьшении площади ядрышек во всех исследованных случаях, что также согласуется с литературными данными о том, что ядрышки являются возможным локусом для регуляции пролиферации и дифференцировки клеток [4,13,15].

Несмотря на отсутствие знаний о многих звеньях в цепи молекулярных событий, вовлекаемых в процессы запуска пролиферации и дифференцировки под действием индукторов интерферона и человеческого интерферона, наиболее общие процессы реализации этих программ в первом приближении могут быть представлены в следующей последовательности: под влиянием препаратов происходит активация митохондриальных и цитоплазматических ферментных систем, в том числе активируются внутриклеточные мембранные ферменты – циклазы, которые обуславливают

накопление в клетках циклического аденинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанинмонофосфата (цГМФ). Последние активируют ряд цАМФ- и цГМФ-зависимых протеинкиназ, которые в свою очередь запускают важнейшие для клеток метаболические процессы, такие как рост, размножение и дифференцировка.

Следовательно, можно заключить, что индукторы интерферона – вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона, обладающего определенным преимуществом перед препаратами экзогенного интерферона: при введении в организм препаратов – интерфероногенов вырабатывается интерферон, не обладающий антигенностью, не возникает негативных эффектов, присущих препаратам экзогенного интерферона. Синтез индуцированного интерферона в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам, обеспечивающим защиту организма от пресыщения интерфероном. Однократное введение индукторов интерферона обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного интерферона.

С медицинской точки зрения все вышеперечисленные препараты, подавляя размножение и стимулируя дифференцировку клеток, тем самым понижают уровень злокачественности популяции в целом.

Поступила 30.08.07

**Մարդու ընկալի քաղցկեղի տրանսֆորմացված բջիջների վրա տարբեր ծագման
ինտերֆերոնի խթանիչների և լեյկոցիտային ինտերֆերոնի ազդեցության
բջջաբանական հետազոտություն**

Ե.Մ.Կարալովա, Լ.Օ.Աբրոյան, Լ.Ա.Հակոբյան, Ա.Ս.Ավետիսյան, Ն.Գ.Ջաղացյանյան,
Գ.Ե.Ոսկանյան, Ջ.Բ.Սեմերջյան, Ջ.Ա.Կարայան

Կատարվել է ինտերֆերոնի և նրա բնական ու սինթետիկ խթանիչների, մասնավորապես՝ մարդու լեյկոցիտային ինտերֆերոնի ֆազային և խոնրասնկային ծագման ցածր մոլեկուլային երկշրթա ՌՆԹ-ի և ակրիդինային շարքի պատկանող ինտերֆերոնի սինթետիկ խթանիչ՝ ցիկլոֆերոնի մարդու ընկալի քաղցկեղի վերափոխ-

ված բջիջների վրա ունեցած ազդեցության բջջաբանական հետազոտություն:

Ցույց է տրվել, որ հետազոտված բնական և սինթետիկ ինտերֆերոնային խթանիչները և մարդու լեյկոցիտային ինտերֆերոնը ցուցաբերում են տարբեր աստիճանի արտահայտված ընկճող ազդեցություն մարդու ընկալի քաղց-

կեղի շարունակական կուլտուրայի HEP-2 բջիջների պրոլիֆերացիայի և կենսագործունեության այլ կողմերի վրա: Հայտնաբերվել է, որ հետազոտված կենսաբանական ակտիվ նյութերի ազդեցության տակ տեղի է ունենում բջիջների արգելափակում G_2 -փուլում, ինչպես նաև պոլի-

պլոիդ բջիջների առաջացում պրոլիֆերատիվ ակտիվության նվազման հետ մեկտեղ, ինչն ամենայն հավանականությամբ պայմանավորված է բջիջների անցումով տարբերակման պրոցեսներին:

Cytological analysis of interferon of various origins and leukocytal interferon on the transformation line of human larynx cancer during cultivation period

Ye. M. Karalova, L. O. Abroyan, L. A. Hakobyan, A. S. Avetisyan, N. G. Jaghatspanyan, G. E. Voskanyan, Z. B. Semerjyan, Z. A. Karalyan

It was conducted a cytological study of interferon and its natural and synthetic inducers (leukocytal human interferon, double-stranded low molecular RNA of phagal and yeast origin, and cycloferon as synthetic inducer of interferon of acridine group) on the transformed cancer cell line of human larynx, HEP-2, during cultivation.

It was shown that the studied drugs cause G_2 -block of HEP-2 cells and develop polyploid cells, as well as decrease their proliferative activity, which is evidently

related to the switching of cells into differentiation processes.

The results obtained evidence the inhibiting effect of the studied natural and synthetic inducers of interferon, as well as the inhibiting effect of leukocytic interferon on proliferation and other features of the transformed continuous human cell line HEP-2 during cultivating period. Under the action of all interferon inducers there takes place evolution of cell line with formation of more differentiated subclones.

Литература

1. Баринский И. Ф., Давыдова А. Б., Грибенча С. Л., Лазаренко А. А. Эффективность индукторов интерферона ридостина и камедона в профилактике и лечении экспериментальных α - и флавиральных инфекций. Вопросы вирусологии, 1996, т. 4, 3, с. 133-135.
2. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и патологии. М., 1996, с. 204.
3. Ершов Ф. И. Циклоферон: от эксперимента - в клинику. /Под ред. акад. Ершова Ф. И., СПб., 1997.
4. Земсков В. М., Лидак М. Ю., Земсков А. М., Микстайс У. Я. Индукция эндогенного интерферона. Низкомолекулярная РНК. Рига, 1985.
5. Камалян Л. А., Джагацпаян Н. Г., Гаспарян М. Г., Каралян З. А., Тер-Погосян З. Р. Противоопухолевое действие интерферонов и индукторов интерферона в эксперименте и клинике. Вopr. теор. и клин. медицины, 1999, т. 2, 4, с. 49-54.
6. Каралова Е. М., Камалян Л. А., Аброян Л. О. и др. Сравнительный анализ воздействия двуспиральных РНК (дс-РНК) различного происхождения на клетки рака гортани человека (HEP-2). Бюл. эксперим. биол. и мед., 2004, т. 37, 6, с. 682-688.
7. Магакян Ю. А., Каралова Е. М. Цитофотометрия ДНК. Ереван, 1989.
8. Мальцева А. М., Попков П. Н., Куренков Е. Л., Рябинин В. Е., Гробовой С. И. Активность ядрышковых организаторов в гепатоцитах крыс с циррозом печени после лечения биологически активными препаратами. Бюл. эксперим. биол. и мед., 2006, т. 142, 7, с. 114-117.
9. Мкртчян Л. Н., Камалян Л. А. Интерфероны в онкологии. Ереван, 1989.
10. Akanitapichat P., Lowden C. T., Bastow K. F. 1,3-Dihydroxyacridone derivatives as inhibitors of herpes virus replication, Antiviral Res., 2000, 45, 2, p. 123-134.
11. Baron C., Tying C. K., Fleishmann B. R., The interferons mechanisms of action and clinical applications, JAMA, 1991, 266, 10; p. 1375-1385.
12. Chen T. R. Links Re-evaluation of HeLa, HeLa S3, and HEP-2 karyotypes, Cytogenet. Cell. Genet., 1988, 48, 1, p. 19-24.
13. Fjelde A., Holterman O. Life Science, 1962, 12, 2, p. 683-692.
14. Fujiwara M., Okamoto M., Watanabe M., Machida H. Higeta S., Konno K., Yokota T., Baba M. Acridone derivatives are elective inhibitors of HIV-1 replication in chronically infected cells, Antiviral Res., 1999, 43, 3, p. 189-199.

15. *Jorezen J. A., Bonacci B.B., Palmer R.E. et al.* Rbm 19 is a nucleolar protein expressed in crypt/progenitor cells of the intestinal epithelium, *Gene Expr. Patterns*, 2005 Jul. 16; 5, p. 512-518.
16. *Mikhailova G.R., Rodova M.A., Perekrest V.V., Demidova S.A., Zhdanov V.M.* Karyologic study of transplantable cell lines. II. Comparative analysis of lines HEP-2, FL and RH, 1978, *Tsitologia*, Feb; .20, 2, p. 232-235.
17. *Narovliankii A.N., Deriabin P.G., Verhinina M.Iu., Mezentseva M.V., Ershov F.L.* Effect of interferon inducers on infection induced by hepatitis C virus and activity of mRNA cytokines in cell cultures SW-13 and MT-4, *Vopr. Virusol.*, 2002 Dec; . 47, 6, p. 17-21.
18. *Takemura Y., Ju-ichi M., Ito C., Furukawa H., Tokuda H.* Studies on the inhibitory effect of some acridine alkaloids on Epstein-Barr virus activation, *Planta Med.*, 1995, .61, 4, p. 366-368.

Հրագենային վնասվածքների ժամանակ շոկի որոշ առանձնահատկությունների մասին

Ն.Վ. Աղախանյան, Չ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, Մ.Է. Սկրտչյան, Է. Գ. Ամիրյան

«Մե Առողջապահության ազգային ինստիտուտի ընդհանուր և կրծքի վիրաբուժության ամբիոն»
0051, ք. Երևան, Կոմիտասի պող. 49/4

Բանալի բառեր. շոկ, վնասվածքային շոկ, հեմոռագիկ շոկ, սեպտիկ շոկ, անաֆիլակտիկ շոկ, այրվածքային շոկ

Ծանր վնասվածքային շոկի պատճառները չլիար հաճախ լինում են հրագենային վնասվածքները, երբ միանգամից վնասվում են մի քանի օրգաններ, ինչի հետևանքով ցավի գործոնը և ապա արյան կորուստը բերում են թոքերի մեկ արյան շրջանառության անբավարարության, որին հետևում է հյուսվածքների միկրոցիրկուլյացիայի խանգարումը, առաջ են գալիս հիպօքսեմիայի երևույթներ:

Շոկի զարգացման ընթացքին նպաստում է նաև մի շարք բացասական երևույթներ՝ արյան վերաբաշխում, մրսածություն, ֆիզիկական հոգնածություն, հոգեկան դեպրեսիվ վիճակ, ծարավ, քրաղծ, հիպովիտամինոզ և այլն:

Տրավմատիկ շոկի բուժումը պետք է լինի կոմպլեքսային՝ 1-ցավազրկում, 2-ժամանակին առաջին ժիշտ վիրահատական գործողություն՝ արյունահոսությունը դադարեցնելու և վնասված օրգանների ֆունկցիաները վերականգնելու նպատակով, 3-շնչական ուղիների անցանելիության ապահովում՝ կատարելով շնչափողի ինտուբացիա, անհրաժեշտության դեպքում՝ տրաստոստոմիա, ինքնուրույն շնչառության խանգարման դեպքում պետք է օգտվել թոքերի արհեստական վենտիլացիայի սարքավորումներից, օքսիգենոթերապիայից:

Ամեն մի լրացուցիչ վնասվածք, վիրահատական գործողություն, խորացնում է շոկի ծանրության աստիճանը: Դրանից ելնելով, պետք է հետևյալի մեջ վիրահատական միջամտություններից, քանի դեռ վիրավորը դուրս չի եկել շոկային վիճակից: Սակայն այս կանոնից բացառություն պետք է կազմեն այն դեպքերը, երբ անհրաժեշտ է վիրահատել տուժողին կյանքի պահպանման նպատակով [1]: Այդպիսի շտապ վիրահատությունները կարող են լինել ներքին արյունահոսության դադարեցումը, ասֆիքսիայի վտանգի կանխման նպատակով վիրահատությունը՝ տրախեոտոմիա, զգալի գանգրենայի հետ կապված վիրահատություններ: Պետք է համարել անբուժելի հակաշոկային միջոցառում է հանդիսացել օպերատիվ միջամտությունը՝ արյունահոսությունը դադարեցնելու նպատակով, զուգորդված հակաշոկային այլ միջոցառումների հետ [3]:

Տրկրորդ աշխարհամարտի տվյալներով, վիրավորների 40%-ի մոտ հիմնական հակաշոկային միջոցառում է հանդիսացել օպերատիվ միջամտությունը՝ արյունահոսությունը դադարեցնելու նպատակով, զուգորդված հակաշոկային այլ միջոցառումների հետ [3]:

Տարբերում են վնասվածքային շոկի զարգացման հետևյալ փուլերը՝ էրեկտիլ, տորպիդ և տերմինալ: Տորպիդ փուլի ուշ շրջաններում, թթվածնային քաղցի ֆոնի վրա, օրգանիզմում առաջանում են ծանր պաթոլոգիական տեղաշարժեր, որոնք իջեցնում են բուժման արդյունավետությունը: Այդ պատճառով, ի տարբերություն խաղաղ բնակիչների, որոնց լիարժեք և արդյունավետ վիրաբուժական և ռեանիմատոլոգիական օգնությունն իրականացվում էր ժամանակին, զինվորականների մոտ զարգանում էր կլինիկական ծանր պատկեր, որի ժամանակ բուժական միջոցառումները անկարող էին տալ արագ դրական արդյունք: Ակնհայտ է, որ շոկի ծանրության աստիճանը հիմնականում որոշվում է զարկերակային ճնշման, սրտային արտամղման և շրջանառող արյան քանակի ցուցանիշներով:

Մեր հետազոտության նպատակն է արտացոլել Ղարաբաղյան հակամարտության

ընթացքում Կապանի շրջանային հիվանդանոցում բուժում ստացած ավելի քան 2000 վիրավորների հիվանդության պատմության թերթիկների վերլուծության հիման վրա բացահայտված վնասվածքային շոկի և դրանից բխող բարդությունների կանխարգելման որոշ առանձնահատկություններ:

Նյութը և մեթոդները

Մեր տվյալների համաձայն՝ ծանր վնասվածքներ էին ստացել տուժածների 38%-ը, թեթև և միջին ծանրության՝ 42%-ը, մահացությունը կազմել է 25%:

Գնդակային վիրավորները եղել են 26.8% դեպքերում, բեկորայինները՝ 73.2%: Փափուկ հյուսվածքների վնասվածքներն առանց ոսկորների կոտրվածքի և խոռոչների թափանցման կազմել են 1080 դեպք: Գլխի վնասվածքներ արձանագրվել են 54 դեպքերում, կրծքավանդակի և կրծքա-որովայնային՝ 207 (99 անգամ վիրավորների մոտ արձանագրվել են ներքին օրգանների ծանր վնասվածքներ: դեպքում, որովայնի և կոնքի 152 վիրավորներից 97-ը ունեցել են թափանցող վերքեր՝ ծանր վնասվածքներով: Վերին և ստորին վերջույթների վնասվածքներ ունեցել են 364 հոգի, որոնցից 159-ի մոտ առկա են եղել ոսկրերի կոտրվածքներ: Արտահայտված շոկ է արձանագրվել 508 վիրավորի մոտ: Վիրավորների 70%-ը եղել են զինվորական, 30%-ը՝ խաղաղ բնակիչներ: Արձանագրվել

է մահվան 418 դեպք, որից 377-ը մահացել են նախահոսպիտալային փուլում, մեծամասամբ՝ ռազմի դաշտում: 41 դեպքում մահը վրա է հասել ստացիոնարում. 28-ի մոտ՝ ծանր վիրահատություններից հետո, իսկ 13-ի մոտ՝ ծանր շոկային վիճակի հետևանքով:

Ղարաբաղյան հակամարտության ընթացքում հրազենային վիրավորների մոտ առավել հաճախ հանդիպող բարդություններից է համարվում շոկը: Ըստ մեր տվյալների՝ հենոռագիկ և վնասվածքային շոկի հաճախականությունը կազմել է 23,3%, ինչը բավականին բարձր ցուցանիշ է՝ ի տարբերություն երկրորդ աշխարհամարտի տվյալների՝ 11,6%:

Վիրավորների մոտ շոկի առանձնահատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրա զարգացման պատճառների մեջ առաջին տեղում պետք է դասել սուր արյունահոսությունը, այնուհետև՝ կենսական կարևոր օրգանների ծանր ախտահարումները:

Հետազոտված խմբի մոտ շոկի ընթացքը ավելի ծանր է, քան խաղաղ բնակիչների մոտ, ինչը կապված է այնպիսի նպաստող գործոնների հետ, ինչպիսիք են հոգեկան գերլարվածությունը, անքնությունը, անկանոն սնունդը, մրսածությունը, ջրազրկումը և այլն:

Տարբեր է շոկի հանդիպման հաճախականությունը առանձին օրգան-համակարգերի վիրավորումների ժամանակ:

Աղյուսակ 1

Շոկի զարգացման հաճախականությունը և մահացությունը տարբեր օրգան-համակարգերի վնասվածքների ժամանակ

Վնասվածքներ	Վնասվածքների ընդգրկման թիվը, բաց.թ.	Շոկի հաճախականությունը, բաց.թ.	Մահացությունը շոկի ժամանակ, բաց.թ.
Գլխի	54	29	15
Պարանոցի	14	8	5
Կրծքավանդակի	99	60	10
Որովայնի	97	61	10
Կրծքաորովայնային	10	10	3
Կոնքի	38	12	8
Վերջույթների	364	180	8
Ոսկրերի և հոդերի	254	101	7
Համակցված	180	47	19
Ընդամենը	1101	508	85

Թիվ 1 աղյուսակում ընդգրկված են միջին արժանությունների և ծանր վիրավորները: Աղյուսակից դերևում է, որ վնասվածքային շոկի զարգացման լրջված վիրավոր սխառն է հանդիսանում վիրավոր- ժների մոտ համակցված վնասվածքի առկայու- լությունը: Այսպես, շոկի զարգացման հաճախակա- նությունը բազմաթիվ համակցված վնասվածք- ժների ժամանակ կազմել է 26.1%: Մահացություն- լը նույնպես բարձր է եղել հատկապես շոկ ունե- ղացող համակցված վնասվածքներով վիրավոր- լների մոտ: Վերջինս կազմել է ստացիոնարում մահացած բոլոր վիրավորների 40.4%-ը (Երկ- լրորդ աշխարհամարտի տվյալներով մահացու- թյունը կազմել է 35%):

Ըստ աղյուսակում ներկայացված տվյալ- լների, 1101 վիրավոր ունեցել է ծանր վնասվածք- լներ, արտահայտված շոկ եղել է 508 վիրավորի

մոտ, որոնցից 85-ը մահացել են (44-ը՝ տարա- տեղման ժամանակ):

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Մեր դիտարկումները ցույց են տվել, որ շոկը հաճախ զարգանում է և այն դեպքում, երբ զար- կերակային ճնշման, սրտային արտամղման և շրջանառող արյան քանակի ցուցանիշները գտնվում են նորմայի սահմաններում: Թիվ 2 աղյուսակում բերված են զարկերակային ճնշ- ման մակարդակի և շոկի ծանրության համեմա- տական տվյալները: Հետազոտվել է 100 զինվո- րական, որոնցից 50 տարեկանից բարձր տարի- քի մարդկանց և հյուծված վիրավորների մոտ ավելի հաճախ է արձանագրվել շոկի ծանր կլի- նիկական պատկեր:

Աղյուսակ 2

Չարկերակային ճնշման և շոկի ծանրության համեմատական տվյալները 100 վիրավորների շրջանում

Շոկի ծանրության աստիճանը	Չարկերակային ճնշում				Ընդամենը
	> 60 մմ սնդիկի սյուն	60-80 մմ սնդիկի սյուն	85-90 մմ սնդիկի սյուն	< 90մմ սնդիկի սյուն	
I	-	-	2	21	23
II	-	2	6	8	16
III	17	19	7	2	45
IV	15	-	1	-	16
Ընդամենը	32	21	16	31	100

IV աստիճանի շոկի վիճակում գտնվող վիրավորները եղել են 50 տարեկանից բարձր տարիքի: Նրանց մեծ մասը մահացել են ստա- ցիոնար ընդունվելուց հետո մոտակա ժամերին:

Հարկ է նշել, որ շոկային վիճակում գտնվող վիրավորների բժշկական օգնության կազմա- կերպումը ռազմական գործողությունների յուրաքանչյուր փուլում (ռազմի դաշտ, տարա- տեղում և ստացիոնար: իր ծավալով տարբեր էր. ընդհանուր էր միայն հակաշոկային միջոցա- ռումների համակարգի կիրառումը: Ռազմի դաշտում ապահովվել է վիրավորի հանգիստը, դրվել է վիրակապ, արյունահոսությունը դա- դարեցվել է ժգուտների օգնությամբ: Իրակա- նացվել են պարզագույն վերակենդանացման

միջոցառումներ, որոնք ուղղված են շնչառու- թյան, սրտի գործունեության և ֆունկցիայի պահպանմանը: Փոխադրման անվտանգու- թյունը հիմնականում կախված էր զարկերա- կային ճնշման կայունությունից: Վերջինիս տա- տանումները վկայում էին արյան շրջանառու- թյան կոմպենսատոր ռեակցիաների անբավա- րարության մասին:

Շոկային վիճակում ստացիոնար ընդունված վիրավորների մոտ առաջնահերթ բուժական միջոցառումները համարվում էին. արտաքին արյունահոսության կանգնեցումը, շնչառության և արյան շրջանառության կարգավորումը, շրջա- նառող արյան քանակի վերականգնումը, պայ- քարը ցավի դեմ, ուղեղի այտուցի կանխար-

գելումը, դիտրեզի վերականգնումը, վիրահատական միջոցառումների նախապատրաստումը և իրագործումը:

Այս ամենը կատարվել է պուլսի, զարկերակային ճնշման, շնչառության, դիտրեզի մշտական հսկողության պայմաններում:

Շոկային վիճակում գտնվող վիրավորների տվյալների ուսումնասիրության հիման վրա ներկայացնում ենք շոկի համալիր բուժման մեր մարտավարությունը:

1. Պաշար սուր շնչական անբավարարության դեմ:

Վերին շնչուղիների անցանելիության ապահովում, բաց պնևմոթորաքսի վերացում կոնսերվատիվ և վիրահատական եղանակներով, փակնալային պնևմոթորաքսի վերացում թորակոցնետեզի մեթոդով, նովոկաինային բլոկադաների կիրառում (վագոսիմպաթիկ, միջկողային), օքսիգենոթերապիա, ուժեղացված դիտրեզի մեթոդի կիրառում, թոքերի զարգացող այտուցի դեպքում՝ շնչափողի ինտուբացիայի և արհեստական շնչառության իրականացում:

2. Արդյունավետ ցավազրկում:

Այս նպատակով ներարկվել են նարկոտիկ և ոչ նարկոտիկ անալգետիկներ: Լայնորեն կիրառվել են նովոկաինային բլոկադաները, հրազենային կոտրվածքների դեպքում՝ վերջույթների անշարժացումը:

3. Արյունահոսության վերջնական դադարեցում, շրջանառող արյան քանակի վերականգնում և նյութափոխանակության խանգարումների վերացում:

Հեղուկների ինֆուզիան իրականացվում էր պերիֆերիկ երակների վենեպունկցիայի, վենեսեկցիայի, ըստ Մելդինգերի ենթամարակային երակի կաթետերիզացման մեթոդներով:

Վիրավորների մեծամասնության մոտ ներերակային ինֆուզիան իրականացվել է օգտագործելով՝ պոլիզյուլին, ռեոպոլիզյուլին, գլյուկոզայի 5-10%-անոց լուծույթ, ինսուլին, կորզիլկոն, 3%-անոց կալիումի քլորիդի, 25% մագնեզիումի սուլֆատի, 5% վիտամին "С"-ի, Ռինգերի, 10% կալցիումի գլյուկոնատի լուծույթներ: Մի շարք դեպքերում ներարկվել են մակրոկոլորտիկոիդներ, էուֆիլինի 2-4% լուծույթ: Այս բոլորին գումարվել է արյան փոխներարկում: Վիրավորների մոտ նկատվող արտահայտված մետաբոլիկ ագիդոզի ժամանակ իրականացվել է արյան շիմնայնացում մատրիումի հիդրոկարբոնատի լուծույթով:

Հիպերկոագուլյացիայի ախտանիշի առկայության դեպքում վիրավորներին ներարկվել են հակակոագուլյանտներ, երիկամների նորմալ գործունեության պայմաններում՝ հեպարին (ներերակային), դիտրեզի նվազման դեպքում՝ ստրեպտոկինազա (20 ռուպեի ընթացքում), իսկ հետագայում՝ 1 ժամվա ընթացքում (մինչև երիկամային գործունեության վերականգնումը):

Շոկի ուշ շրջաններում զարգացող անոթների ատոնիայի ֆոնի վրա որոշ վիրավորների դանդաղ ներարկվել են ներերակային կաթիլային պրեսոր ամիններ՝ հիդրոկորտիզոնի հետ: Շոկին ուղեկցող անոթների թափանցելիության բարձրացման հետևանքով նշանակվել են հակահիստամինային պրեպարատներ, ասկորբինաթթու, կալցիումի քլորիդի լուծույթ: Նյութափոխանակային պրոցեսների վերականգնման վրա բարերար են ազդել պրոթեազների ինհիբիտորները (տրասիլոլ, կոմտրիկալ, գոպրոքս և այլն):

4. Թոքային և թարախասեպտիկ բարդությունների կանխում և բուժում:

Ներկայացնելով շոկի ընթացքի և բուժման առանձնահատկությունները վիրավորների մոտ՝ հարկ է նշել անզգայացման ակնառու նշանակությունը՝ շոկի դեմ պայքարի և վիրահատություններին ուղեկցող ցավային զգացողությունների կանխման նպատակով:

Վիրահատությունների և վերքերի վիրաբուժական մշակումը մեծամասնությամբ (250 դեպք: կատարվել է տեղային անզգայացման տակ: 207 վիրավորի մոտ կիրառվել է ընդհանուր անզգայացում: Վիրահատությունների ժամանակ նարկոզը, նրա ժամանակ անհրաժեշտ մեթոդների և պրեպարատների օգտագործումը իրականացվել է համընդհանուր ընդունված սկզբունքներով [2]:

382 վիրավորի մոտ անցկացվել է ռեանիմացիայի համալիր միջոցառումներ: Նրանցից 52-ը ունեցել է որովանի, 81-ը՝ կրծքավանդակի, 10-ը՝ կրծքառոտվայնային, 67-ը՝ գլխի և պարանոցի, 122-ը՝ վերջույթների հրազենային վնասվածքներ: Վիրավորներից 305-ի ինտենսիվ թերապիան արդյունավետ է եղել:

Գլխի վնասվածքներով վիրավորների մեծ մասը ընդունվել էր ծայրահեղ ծանր վիճակում՝ գիտակցության, շնչառության և արյան շրջանառության խանգարումներով: Ռմանց կատարվել է շնչափողի ինտուբացիա և թոքերի արհեստական վենտիլյացիա: Նրանց մի մասը՝ 22%,

անմահացել է ստացիոնար ընդունվելուց մի քանի տեժամ հետո՝ գլխուղեղի ծանր վնասվածքների և լյուսկայանքի հետ անհամատեղելի այլ վնասվածքների պատճառով: Ուղեղի վնասման և այտուցի պայատճառով առաջացած սիրտ-անոթային խանգարումները և արյունահոսությունը բերել են ղրջրջանառու արյան քանակի կորստի, որը լրացվել է դեքստրանների, պլազմայի և այլ հեղուկների ներարկմամբ:

Շատ կարևոր էր և արդյունավետ ինտենսիվ եթերապիան կրծքվանդակի վիրավորումների տեժամանակ: Կրծքավանդակի հրազենային վերքերով և շոկով ուղեկցվող վիրավորները ստացիոնարում ենթարկվել են բազմակողմանի հետազոտությունների: Կատարվող բուժական միջոցառումներից կախված՝ ստացիոնարում բուժվող վիրավորները դասակարգվել են 3 խմբի՝

1. վիրավորներ, որոնք ունեն կոնսերվատիվ բուժման կարիք,
2. վիրաբուժական մշտական հսկողության պարիք ունեցող վիրավորներ, որոնք ենթարկվում էին հետագա դինամիկ հսկողության,
3. անհետաձգելի վիրահատական միջամտության ենթակա վիրավորներ:

Շոկի բուժման ժամանակ օգտագործվել են ռակահիստամինային և կորտիկոստերոիդ պրեպարատներ, պլազմային փոխարինող հեղուկներ (ալբումին, պրոտեին), պոլիզյուլկին, հիդրոկարբոնատի լուծույթ, օսմոտիկ դիուրետիկներ: Հատկապես արյունահոսությամբ ուղեկցվող շոկի ժամանակ իրականացվել է թարմ արյան թիոխներարկում: Որպես օժանդակ միջոց կիրառվել է օքսիգենոթերապիան:

Որոշ դեպքերում ցավային իմպուլսների պարաման համար կիրառվել է աուտոանալգեզիա: Կիրառվել է թթվածնի, օդի և ազոտի ենթոքսիդի սառնուրդ, ինհալյատորի օգնությամբ՝ որի կիմակը սովորաբար պահում է ինքը՝ վիրավորը, և ցավի ի հայտ գալու ժամանակ սկսում է շնչել լված խառնուրդը: Այս մեթոդը հայտնի է որպես բուժական մարկոզ, որը առաջարկվել է Ք.Վ.Պետրովսկու և Ս.Ն.Էֆունու կողմից [4]:

Ցավազրկման եղանակը ընտրելիս ղեկավարվել ենք հետևյալ կանոնով՝ որքան ծանր է վիրավորի վիճակը և մեծածավալ է մախատեվող վիրահատական միջամտությունը, այնքան կատարյալ պետք է լինեն ցավազրկման եղանակները:

Շոկի բուժման նպատակով օգտագործվել է

անվտանգ, էժան և արդյունավետ նովոկաինային լուծույթներով (0,25%-2%) տեղային անզգայացում (հատկապես, վերջույթների կոտրվածքների ժամանակ), պատյանային անզգայացում, նովոկաինային բլոկադա ըստ Վիշնևսկու և Շկոլնիկովի [1], սարանեֆրալ բլոկադա:

Շոկի բուժման ժամանակ էական նշանակություն ունի շրջանառվող արյան ծավալի վերականգնումը, պայքարը սուր շնչական անբավարարության դեմ:

Համակարգելով վնասվածքային շոկի համալիր բուժման միջոցառումները, կարելի է դրանք խմբավորել հետևյալ կերպ՝

- I. Պայքար սուր շնչական անբավարարության դեմ՝
 1. Վերին շնչուղիների անցանելիության ապահովում, կոնսերվատիվ և վիրահատական մեթոդներով բաց անևնթորաքսի վերացում:
 2. Փականային անևնթորաքսի վերացում թորակոցենտեզի միջոցով, որոշ դեպքերում վիրահատական միջամտությամբ:
 3. Վազոսիմպաթիկ և միջկողային նովոկաինային բլոկադաների իրականացում:
 4. Միջամտություններ՝ պարոդոքսալ շնչառության վերացման նպատակով:
 5. Խոնավացրած թթվածնով օքսիգենոթերապիա՝ դիմակի կամ քթային կաթետերի միջոցով:
 6. Ուժեղացրած դիուրեզի մեթոդի կիրառում:
 7. Թոքի այտուցի զարգացման դեպքում՝ շնչափողի ինտուբացիա, երկարատև թոքերի երկարատև արհեստական վենտիլյացիա:

II. Արյունահոսության վերջնական կանգնեցում, շրջանառող արյան ծավալի վերականգնում և արյան կորստի լրացում հենոտրանսֆուզիայի միջոցով, միջոցառումներ «միկրոցիրկուլյացիայի կրիզիսի» վերացման նպատակով՝

1. Մատչելի մեթոդներով արյան կորուստի վերացում:
2. Արյան մոտ 1-1,5լ կորուստի դեպքում, հեմոդինամիկայի կայուն վերականգնում պլազմայի և կրիստալոիդ լուծույթներով, պոլիզյուլկինի և ռեոպոլիզյուլկինի 400-500մլ ներմուծում:
3. Արյան ավելի քան 1,5լ կորուստի դեպքում, 500-1000մլ թարմ արյան, ցիտրատների և հեպարինի ներմուծմամբ, նույն քանակով պլազմայի ներմուծում, կրիստալոիդների և կոլոիդների լրացուցիչ ինֆուզիա մինչև հեմոդինամիկ ցուցանիշների կայունացում:

4. Գլուկոզայի 40% լուծույթի, որպես էֆեկտիվ հակաշոկային միջոց, ներերակային ներարկում, 100-150մլ I աստիճանի շոկի դեպքում, և մինչև 400մլ II-III աստիճանի դեպքում, ինտուիցիոն համապատասխան քանակների հետ:

5. Պլեյրալ և որովայնի խոռոչներից արյան ռեինֆուզիա, օրգանների ամբողջականության պահպանման պայմաններում:

III. Արդյունավետ անզգայացում:

IV. Փոխանակության պրոցեսների վերականգնում:

V. Տարբեր աստիճանների վնասվածքային շոկով տուժածների թոքային և թարախա-սեպտիկ բարդությունների կանխարգելում և բուժում:

Վիրահատական միջամտություն կատարել տուժածներին, որոնք գտնվում են վնասվածքային շոկի վիճակում, ցանկալի չէ: Վիրավորների տեսակավորումը և վիրահատության պահի ընտրությունը շոկի ժամանակ պետք է համարել ռազմադաշտային վիրաբուժության ամենաբարդ խնդիրներից մեկը: Այդ տեսակետից տեղին է հիշել Ն.Ի. Պիրոգովի խոսքերը. «Վիրաբույժները, եթե ճիշտ չեն կողմնորոշվում շոկի տարբերակման հարցերում, վիրահատության պահի ընտրության հարցում պետք է ցուցաբերեն մեծ զգուշություն: Բառերով չի կարելի արտահայտել՝ որտեղ հապաղել, որտեղ՝ վիրահատել անմիջապես» [6]:

Բացառություն են կազմում պրոֆուզ ներքին արյունահոսությունները, վերջույթների ծավալուն ջնջխումները և վնասվածքային անդամահատումները: Նման դեպքերում վիրահատական միջամտությունները, որոնք կատարում են վիրավորին շոկային վիճակից դուրս բերելու նպատակով, հանդիսանում է ռեանիմացիոն միջոցառումների պարտադիր բաղադրիչ մաս: Եթե ներքին արյունահոսության ախտորոշման մեջ կան կասկածներ, ապա պետք է կանխել խոռոչի ախտորոշիչ պունկցիա՝ թորակոցենտեզ և լապարատոմիա: Վիրահատությունները շոկի ժամանակ կատարում են հակաշոկային միջոցառումների ֆոնի վրա՝ առաջին հերթին արյան և նրա փոխարինիչների ներերակային փոխներարկումով: Կարևոր է նշել, որ արյունը պլեյրայի և որովայնի խոռոչներից, եթե չկա խոռոչավոր օրգանների վնասվածքներ, կարելի է ենթարկել ռեինֆուզիայի: Վիրահատության ժամանակ կատարվող ռեանիմացիայի հիմնական միջոցառման էությունը արյունահոսության

վերջնական դադարեցումն է: Անզգայացման հարցերը շոկի ժամանակ ունեն հատուկ նշանակություն: Ներկայումս հաստատված է, որ ցավի հանդեպ արտաքին ռեակցիայի բացակայությունը չի նշանակում, որ շարունակվող ցավային իմպուլսների հոսքը չի բարդացնում հիվանդի առանց այն էլ ծանր վիճակը: Անզգայացումը վնասվածքային շոկի ժամանակ պետք է լինի առավել կատարելագործված [3]:

Վնասվածքային շոկի ժամանակ, անոթների պատի թափանցելիության նվազմանը կարելի է հասնել՝ ներմուծելով հակահիստամինային պրեպարատներ, ասկորբինաթթու, կալցիումի քլորիդի լուծույթներ:

Վերակենդանացման միջոցառումները շարունակվել են վիրահատության ընթացքում և հետվիրահատական շրջանում: Ներմուծվող հեղուկների քանակը որոշվել է օրական դիուրեզով, վիրավորների ընդհանուր վիճակով:

Ռեանիմատոլոգիան իրոք հնարավորություն է ստեղծում կարգավորելու ամենամանր համակցված վնասվածքներով, շոկային վիճակում գտնվող վիրավորներին մարդոֆիզիոլոգիական ֆունկցիաները:

Ռեանիմատոլոգիան ապրում է տեսական և պրակտիկ իմաստով վերելք, այդ իսկ տեսակետից, համարում ենք հետաքրքիր և ուսանելի ներկայացնելու մեջբերում ռեանիմատոլոգիայի հիմնադիր, հանրահայտ Վ.Ա.Նեզովսկու 1989թ. միջազգային սիմպոզիումում արտասանած զեկույցից. «...Այս գիտությունը մոտիկ է անսթեզիոլոգիային, պաթոֆիզիոլոգիային, կլինիկական և տեսական մի շարք մասնագիտությունների, որոնք այս կամ այն չափով կապված են օրգանիզմի տարբեր պաթոլոգիական վիճակների հետևանքներով մահվան և վերակենդանացման խնդիրների հետ» [5]:

Ամփոփելով վերը նշված տվյալների քննարկումը, կարելի է եզրակացնել, որ, ի տարբերություն երկրորդ աշխարհամարտի տվյալների, մեր կողմից արձանագրված վնասվածքային շոկի հանդիպման հաճախականությունը (23,3%) գրեթե երկու անգամ ավելին է, ինչը բացատրվում է ներկայումս կիրառվող զենքի մոր տեսակներով և դրանց բալիստիկ հատկություններով: Ինչ խոսք, իրենց քաղաքական նշանակությունն են ունեցել նաև մեր տեղանքի լեռնային բնույթը, ինչպես նաև ճանապարհների վատթար վիճակը, երբեմն նույնիսկ՝ բացակա-

յությունը: Պետք է նշել նաև այն փաստը, որ դեռևս նոր կազմակերպվող բանակում լիովին համակարգված չէր ռազմադաշտային բժշկական միջոցառումների համալիրը:

Քննարկելով կրծքավանդակի և կրծքա-որովայնային վիրավորումների ժամանակ բժշկական օգնության վերջնական արդյունքները, այն բավարար համարել չի կարելի, քանի որ բարձր է արյունահոսության և շոկի պատճառով մահացությունը: Այն փաստը, որ ստացիոնար ընդունված վիրավորների մեծ մասը եղել են ծանր շոկային վիճակում, իսկ ցուցաբերվող օգնությունը մեծամասամբ ուշացած է եղել, պետք է համարել կազմակերպչական մեծ թերություն:

Բարձր է եղել շոկի զարգացման հաճախականությունը նաև ոսկրերի վնասվածքների ժամանակ: Որպես արդյունավետ հակաշոկային միջոցառում կիրառվել է պատյանային նովոկաինային բլոկադան: Այն ավելի դրական ազդեցություն է բողել, երբ կիրառվել է շոկի վաղ շրջանում:

Կատարած ուսումնասիրությունների հիման վրա կարելի է բնորոշել ռազմական իրադրությանը հատուկ գործոնների դերը շոկի ծագման

մեջ: Դրանց են պատկանում հոգեկան գերլարվածությունը, մրսածությունը, անկանոն սնուցումը, անքնությունը, ջրազրկումը և այլն: Այս գործոններն առաջին հերթին ազդում են կենտրոնական նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակի վրա, ինչն էլ արտահայտվում է օրգանիզմի ռեակտիվության փոփոխությամբ:

Շոկի մաքուր ձևերը նշված պայմաններում հազվադեպ են հանդիպում: Մեծամասամբ առկա են նախատրամադրող գործոններ, որոնք մի կողմից նպաստում են շոկի զարգացման հաճախականության մեծացմանը, մյուս կողմից՝ նրա ավելի ծանր ընթացքին:

Ճիշտ հասկանալով շոկի էությունը՝ որպես օրգանիզմի պահպանողական պատասխանը արտաքին ազդակներին, հնարավոր է մշակել նոր ուղիներ շոկի հիմնախնդիրների նորագույն մեթոդների ուսումնասիրության համար [7]:

Հարկ է նշել, որ շոկի հետևանքով առաջացած բարդություններից խուսափելու համար պետք է հնարավորինս կրճատել նախահոսպիտալային փուլի տևողությունը, ինչին կարելի է հասնել նաև տարատեղման ուղիների բարելավման և տրանսպորտային միջոցների կատարելագործման ճանապարհով:

Поступила 12.11.07

О некоторых особенностях шока при огнестрельных повреждениях

Н.В. Агаханян, З.А. Тер-Аветикян, М.Э. Мкртчян, Э.Г. Амирян

В данной работе отражены некоторые особенности шока и пути предотвращения его осложнений на основании изучения историй болезни более чем 2000 раненых, которые лечились в больницы. Капан во время Карабахской войны. По изученным данным, у людей с огнестрельными ранениями более часто наблюдался шок. Частота геморрагического и травматического шока составила 23.3%, что почти в два раза выше, чем тот же показатель во время Отечественной войны (11.6%). Это

объясняется тем, что в настоящее время на вооружении находятся новые типы оружия с новыми баллистическими, разрушительными для организма, свойствами. Кроме этого, столь высокий процент шока обуславливается также горной местностью, плохими дорогами, а иногда – их отсутствием. Также надо отметить, что в новообразованной армии почти отсутствовала система службы оказания медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации.

On some peculiarities of shock at gunshot injuries

N.V. Agakhanyan, J.A. Ter-Avetikyan, M.E. Mkrtchyan, E.G. Amiryan

Some peculiarities of shock and the ways of prevention of its complications are analyzed based on the case histories of more than 2000 wounded, who had undergone treatment in the hospital of Kapan city during Karabakh war.

It has been established that the frequency of hemorrhagic and traumatic shocks made 23,3%, which is twice higher than this index for Great Patriotic War

(11,6%). This is explained by the novel sophisticated ballistic weapons especially destructive for the organism.

The situation was also worsened by the mountainous relief, bad roads, or sometimes their absence, and the lack of the system of the first medical aid at the stage of medical evacuation in the newly formed army.

Գրականություն

1. *Вишневский А.А., Шрайбер М.И.* Военно-полевая хирургия, М., 1975, с. 332.
2. *Колесов А.П.* Хирургическое лечение огнестрельных повреждений груди, Л., 1986.
3. *Лисицин К.М., Шапошников Ю.Г.* Военно-полевая хирургия, М., 1982.
4. *Петровский Б.В., Ефрун С.Н.* Лечебный анальгезический наркоз. Хирургия, М., 1962, 4, с. 7-12.
5. *Неговский В.А.* Некоторые неврологические аспекты реаниматологии. Анестезиология и реаниматология, М., 1990, 5, с. 3-5.
6. *Пирогов Н.И.* Начало общей военно-полевой хирургии, М., 1941.
7. *Шерман М.Д.* Проблема травматического шока, М., 1972, с. 254.

Особенности количественных изменений малонового диальдегида в мембранах эритроцитов лиц с ранними и поздними гестозами

А.Г. Петросян, М.К. Карагезян, Г.А. Кеворкян, К.Г. Карагезян, А.В. Казарян

Центр перинатологии, акушерства и гинекологии МЗ РА

*Институт тонкой органической химии им. А.Л. Минцгойна Научно-технологического центра органической и лекарственной химии НАН РА
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26*

Ключевые слова: гестозы, фосфолипиды, свободнорадикальное окисление

Молекулярные механизмы гиперплазий эндометрия так называемых гестозов различных уровней выраженности по сей день остаются мало изученными по части патометаболических расстройств, главным образом нарушений реакций липидного обмена, особенно метаболизма фосфолипидов (ФЛ) и интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления (СРО) липидов. Согласно некоторым указаниям литературы [2,3], они в известной степени связываются с имеющими место расстройствами иммунологического статуса, специально акцентированного при оценке этиопатогенетических механизмов развития акушерско-гинекологических болезненных состояний организма [4,14,17,18,20]. При анализе отмеченных клинических отклонений особое внимание уделяется вредоносному действию продуктов перекисления неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), освобождающихся в высоких концентрациях при деацилировании ФЛ-глицеридов, преимущественно фосфатидилхолинов (ФХ) или так называемых сфинголипидов, катализируемом чрезмерно активированным ферментом – фосфолипазой A_2 [1,5,13,15,16]. Изучение качественно-количественных изменений липидных перекисей и главным образом конечного продукта процесса СРО НЭЖК – малонового диальдегида (МДА) при гестозах различных уровней выраженности как в ферментативной (NADP.H₂-зависимой (НЗП), так и в неферментативной – аскорбатзависимой (АЗП) системах

перекисления НЭЖК стало предметом наших специальных исследований в настоящей работе.

Материал и методы

Мембраны эритроцитов (МЭ) выделяли по методу Лимбера [19] прибавлением к 4,5 мл крови 0,5 мл 1,5% раствора оксалата натрия, тщательным перемешиванием смеси, ее центрифугированием 15 мин при 1000 г на рефрижераторной центрифуге К-23. Осадок (эритроцитарную массу) – дважды промывали изотоническим раствором NaCl с последующим центрифугированием, суспендированием в буферном растворе (0,01 M NaHCO₃, 0,003 M NaCl) с ЭДТА в соотношении 1:5 и центрифугированием при 12000 г на рефрижераторной центрифуге К-24 40 мин. Образовавшийся осадок дважды промывали буфером без ЭДТА и вновь центрифугировали при 12000 г 30 мин, процедуру повторяли дважды, последний раз с использованием буфера трис-HCl, pH 7,2.

Метод определения МДА основан на реакции между МДА и тиобарбитуровой кислотой (ТБК), протекающей при высокой температуре и кислых значениях pH. С отмеченной целью суспензию мембран инкубировали: 1) в случае изучения интенсивности течения перекисеобразовательного процесса в ферментативной (NADP.H₂-зависимой) системе в смеси общим объемом в 1 мл, состоящей из 0,1 мл суспензии мембран, 0,3 мл 12×10^{-6} M соли Мора, 0,3 мл 2×10^{-4} M пирофосфа-

та, 0,3 мл 1 мМ р-ра NADP. H₂; 2) в случае же изучения интенсивности течения перекисеобразовательного процесса в неферментативной (аскорбатзависимой) системе – в смеси, состоящей из 0,1 мл суспензии мембран, 0,3 мл 40 мМ трис-НСl (рН 7,4), 0,3 мл 0,8 мМ р-ра аскорбиновой кислоты, 0,3 мл 12 × 10⁻⁶М соли Мора. Инкубацию проводили в водяной бане при 37°С в течение 30 мин при постоянном встряхивании содержимого пробирок. Реакцию останавливали добавлением 0,5 мл 30% р-ра трихлоруксусной кислоты, осадок удаляли центрифугированием при 6000 об/мин в течение 10 мин, смесь надосадочной жидкости и ТБК нагревали при 100°С в течение 10 мин, интенсивность развивающейся окраски розового хромогена, прямо пропорциональную концентрации МДА, измеряли спектрофотометрически при длине волны 535 нм, по формуле

$$C = D / \Sigma l,$$

где D – показатель спектрофотометра, Σ – коэффициент молярной экстинкции, l – данные кюветы (1

см). Интенсивность течения процесса СРО липидов выражали в нМ МДА/мг белка данной фракции.

Достоверность полученных результатов определяли методом десятичной вариационной статистики Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Как вытекает из данных, приведенных в табл. 1, интенсивность течения процесса СРО липидов в МЭ оказывается значительно выше в АЗП-зависимой системе перекисеобразования, чем это имеет место в НЗП-зависимой системе. Изучение особенностей количественных сдвигов МДА в МЭ крови лиц с ранними и поздними гестозами позволило установить факт закономерно повторяющегося доминирования скорости течения процесса СРО НЭЖК как в НЗП-, так и, особенно, в АЗП-зависимой системе при поздних гестозах.

Таблица 1

Количественные изменения малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в NADP.H₂- и аскорбатзависимых системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов лиц с ранними и поздними гестозами

Показатели	Контроль (практически здоровые)	Ранние гестозы	% разницы от контроля	Поздние гестозы	% разницы от контроля
NADP.H ₂ - зависимая система перекисления	2,99±0,26	6,11±0,29*	+104,3	8,89±0,31*	+197,3
Аскорбатзависимая система перекисления	3,57±0,29	7,79±0,33*	+118,2	10,99±0,34*	+207,8

Примечание. n=16; *P<0,001

Примечательно при этом отсутствие скольких-нибудь заметных отклонений в уровне МДА в МЭ как в ферментативной, так и неферментативной системе процесса СРО НЭЖК в результате 60-

минутной инкубации их в буферной системе при отсутствии в ней физиологически активного начала (табл.2).

Таблица 2

Динамика количественных изменений малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в NADP.H₂- и аскорбатзависимой системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов лиц с ранними и поздними гестозами до (фиксированный контроль) и после 60 мин инкубации в системе трис-НСI буфера (при T 37°C, рН 7,4)

Показатели	Ранние гестозы			Поздние гестозы		
	до инкубации (фиксированный контроль)	после инкубации	% разницы от контроля	до инкубации (фиксированный контроль)	после инкубации	% разницы от контроля
NADP.H ₂ -зависимая система перекисления	2,67±0,23	2,61±0,22 ^{xxx}	-2,25	8,29±0,33	8,51±0,31 ^{xxx}	+197,3
Аскорбатзависимая система перекисления	3,51±0,27	3,59±0,29 ^{xxx}	+2,28	9,99±0,37 [*]	10,69±0,36 ^{xxx}	+207,8

Примечание. n=16; ^{xxx}P>0.5

Последующее развитие исследований протекало в направлении изучения особенностей действия тиосульфата натрия (ТСН) в сверхнизких концентрациях различных степеней выраженности (10⁻⁶М, 10⁻⁹М, 10⁻¹²М) в той же буферной системе. Согласно результатам проведенных наблюдений, отраженных в табл. 3, эффекты ТСН характеризуются его отчетливо проявляющимся нормализующим действием на расстроенные стороны перекисеобразовательного процесса в МЭ лиц, страдающих ранними и поздними гестозами,

причем в большей степени при использовании наименьшей из примененных концентраций ТСН (10⁻¹²М). Вместе с тем % разницы в уровне МДА в МЭ после их 2-часовой инкубации в системе трис-НСI буфера (T 37°C, рН 7,4) при всех трех использованных конечных концентрациях ТСН оказался статистически не достоверным, что свидетельствовало об упорядочении интенсивности течения процесса перекисеобразования до физиологически приемлемых пределов, регистрируемых в контроле (табл. 3,4).

Таблица 3

Динамика количественных изменений малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в NADP.H₂- и аскорбатзависимой системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов лиц с ранними гестозами при 2 ч инкубации их в системе трис-НСI буфера (T-37°C, рН 7,4) в присутствии сверхнизких (конечных) концентраций тиосульфата натрия (10⁻⁶М, 10⁻⁹М и 10⁻¹²М)

Показатели	Контроль (практически здоровые)	Ранние гестозы	% разницы от контроля	Тиосульфат натрия					
				10 ⁻⁶ М	% разницы от контроля	10 ⁻⁹ М	% разницы от контроля	10 ⁻¹² М	% разницы от контроля
NADP.H ₂ -зависимая система перекисления	2,93±0,27	5,99±0,28 [*]	-104,4	3,23±0,29 ^{xx}	+13,65	3,23±0,29 ^{xxx}	+5,12	8,71±0,28 ^{xxx}	+1,37
Аскорбатзависимая система перекисления	3,49±0,29	7,67±0,31 [*]	+119,77	3,23±0,29 ^{xx}	+5,44	3,59±0,29 ^{xxx}	+2,87	3,51±0,29 ^{xxx}	+0,57

Примечание. n=16; обозначения те же, что и в табл. 1 и 2, ^{xx}P<0.01

Динамика количественных изменений малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в NADP.H₂- и аскорбатзависимых системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов лиц с поздними гестозами при 2 ч инкубации их в системе трис-НСI буфера (Т 37°С, рН 7,4) в присутствии сверхнизких (конечных) концентраций тиосульфата натрия (10⁻⁶М, 10⁻⁹М и 10⁻¹²М)

Показатели	Контроль (практически здоровые)	Поздние гестозы	% разницы от контроля	Тиосульфат натрия					
				10 ⁻⁶ М	% разницы от контроля	10 ⁻⁹ М	% разницы от контроля	10 ⁻¹² М	% разницы от контроля
NADP.H ₂ -зависимая система перекисления	2,73±0,27	8,37±0,33 ³	+206,59	2,99±0,29 ^{xx}	+9,52	2,88±0,29 ^{xxx}	+5,49	2,77±0,27 ^{xxx}	+1,47
Аскорбатзависимая система перекисления	3,64±0,29	9,97±0,31 ³	+173,90	3,79±0,29 ^{xx}	+4,12	3,72±0,29 ^{xxx}	+2,18	3,66±0,29 ^{xx}	+0,55

Примечание. n=16; обозначения те же, что и в табл. 1-3

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют прийти к принципиально новым выводам по особенностям корригирующего действия сверхнизких концентраций ТСН на интенсивность течения процессов СРО липидов и количественные колебания МДА в МЭ крови лиц

с ранними и поздними гестозами. Они свидетельствуют о терапевтической эффективности ТСН при изученной патологии и служат основанием рекомендовать его в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при гестозах различной степени сложности.

Поступила 11.06.07

Մալոնային դիալդեհիդի քանակական փոփոխությունների առանձնահատկությունները էրիթրոցիտների թաղանթներում վաղ և ուշ արտահայտված հեստոզներով տառապող անձանց մոտ

Ա.Հ. Պետրոսյան, Մ.Կ. Ղարազյոզյան, Գ.Ա. Կևորկյան, Կ.Գ. Ղարազյոզյան, Ա.Վ. Ղազարյան

Կատարված աշխատանքների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ էնդոմետրիումի հիպերպլազիայի վաղ և ուշ արտահայտված ձևերի ժամանակ արյան էրիթրոցիտների թաղանթներում հայտնաբերվում է լիպիդների ազատադիկալային օքսիդացման պրոցեսի վերջնական նյութի՝ մալոնային դիալդեհիդի քանակի արտահայտված ավելացում: Վերջինս հայտնի է իր թաղանթատրոսիկ թաղանթալիտիկ հատկություններով և որոշակի վտանգ է ներկայացնում հիվանդ օրգանիզմի համար, առավելա ուշ հեստոզները պայմաններում, երբ նշված նյութի

քանակը շատ ավելի բարձր է: Նատրիումի թիոսուլֆատի գերցածր քանակների (10⁻⁶М, 10⁻⁹М, 10⁻¹²М) օգտագործման պայմաններում տեղի է ունենում նշված նյութի քանակի կանոնավորում, որը առավել արտահայտված է մատրիումի թիոսուլֆատի 10⁻¹²М օգտագործման ժամանակ: Ստացված արդյունքները վկայում են նշված նյութի թերապևտիկ արդյունավետության մասին ուսումնասիրված ախտաբանության ժամանակ և հիմք են հանդիսանում առաջարկելու դրա կիրառումը կլինիկական պրակտիկայում:

Peculiarities of malonic dialdehyde quantitative changes in erythrocyte membranes in conditions of early and late hestoses

A.H.Petrosyan, M.K.Karageuzyan, G.A. Kevorkyan, K.G.Karageuzyan, A.V.Ghazaryan

The data obtained have shown that hyperplasia of endometrium (hestosis) is accompanied by significant abnormalities in intensity of free radical peroxidation of lipids with formation of high concentrations of malonic dialdehyde in the blood erythrocyte. It was shown that the changes mentioned are more demonstrative in case of late hestoses. Using of super low concentrations (10^{-6} M, 10^{-9} M, 10^{-12} M) of sodium thio-

sulfate in incubation media is characterized by normalization of the quantity of lipid peroxides especially under the action of 10^{-12} M of sodium thiosulfate in incubation media (37°C , pH-7.4). The results of these investigations allow to recommend using this physiological active compound in super low concentration in clinic for treatment of hestoses.

Литература

1. *Бдоян С.К., Едоян Л.В., Казарян А.В., Карагезян К.Г.* Особенности качественно-количественных изменений фосфолипидов в эритроцитарной массе и мембранах эритроцитов белых крыс с инсулиновой гипогликемией. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 1, с. 44-47.
2. *Голухов Г.Н.* Иммунологический статус и его коррекция у больных с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе. Автореф. дис. канд. мед. наук. Второй Моск., гос. мед. институт. М., 1989.
3. *Жлобич М.В.* Клиническое значение определения альдегиддегидрогеназы, лактата, пирувата в диагностике гиперпластических процессов и рака эндометрия. Автореф. дис. канд. мед. наук. Л., 1989.
4. *Запорожан В.Н., Хаит О.В., Ли Л.Н.* Влияние тималина на некоторые иммунологические показатели и морфофункциональную структуру матки у морских свинок и гиперплазию эндометрия. Бюл.экспер. биологии и медицины, 1989, т. 107, 2, с. 251-253.
5. *Казарян А.В.* Особенности структурных изменений фосфолипидов головного мозга белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. Изд. Международной конференции "Ломоносов - 2005", Москва, 2005, с.437-439.
6. *Казарян А.В.* Особенности антиоксидантного действия сверхнизких доз тиосульфата натрия на фоне моделированного сахарного диабета у белых крыс Изд. Международной конференции "Ломоносов - 2007", Москва, 2007, с.322-324.
7. *Казарян А.В., Карагезян К.Г.* Комбинированная антиоксидантотерапия сверхнизких доз факторов химической природы при нарушениях метаболизма фосфолипидов у белых крыс с моделированным аллоксаном сахарным диабетом. Конференция, посвященная 100-летию акад. Н.М.Сисакяна. Ереван, 2007 г.
8. *Казарян А.В., Овакимян С.С., Секоян Э.С., Карагезян К.Г.* Особенности антикоагулянтных свойств вновь синтезированных препаратов кумаринового ряда. ДНАН Армении, 2006, т. 106, 1, с. 72-79.
9. *Карагезян К.Г., Бдоян О.К., Казарян А.В., Овакимян С.С.* Специфика функциональной активности метаболизма гликогена в биологических системах белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 2, с. 3-7.
10. *Карагезян К.Г., Казарян А.В., Едоян Л.В., Овакимян С.С.* Молекулярные механизмы антикоагулянтного действия соединений кумариновой природы. ДНАН Армении, 2006, т. 106, 2, с. 194-201.
11. *Мартirosyan А.А., Казарян А.В., Секоян Э.С., Карабашян Л.В., Джантоладян Е.Г., Амирханян О.М., Овакимян С.С., Овсепян Л.М., Данилова Л.Л.* Специфика корригирующего действия ультрафиолетового облучения при нарушениях резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу у белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. Аллергология и иммунология, Афины, 2005, т. 6, 3, с. 368.
12. *Мелкумян А.В., Бдоян О.К., Тер-Григорян А.С., Едоян Л.В., Казарян А.В., Карагезян К.Г.* Особенности нарушений фосфолипидов мозговой и печеночной тканях белых крыс при оксидативном стрессе, моделированном различными сроками голодания. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 4, с. 9-15.
13. *Dawson T.M., Steiner J.P., Dawson V.L., Dinerman J.L.*, Immunosuppressant FK506 enhances phosphorylation of nitric oxide synthase and protects against glutamate neurotoxicity, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90, p.9808-9612.
14. *Ghazaryan A.V., Hovsepyan L.M., Karageuzyan K.G.* Specificities of phospholipids metabolism in rat brain tissue under the conditions of diabet mellitus, modulated by alloxan, Iranian J. Biochem. and Mol. Biol., Iran, 2005, p.31.
15. *Karageuzyan K.G., Zh.A. Ktsoyan, A.V. Ghazaryan et al.* Lysophosphatidilcholines of blood as an possible ethiopathogenic factor at familial mediteranean fever (periodic disease), International J.on Immunorehab., Athens, 2005, 7, 2, p.102.
16. *Karageuzyan K.G., Ghazaryan A.V., S.S.Hovakimyan, Karagozyan M.K. et al.* Peculiarities of the physiological

activity of newly synthesized preparations of coumarin nature on rat brain tissue thromboplastic activity, *International J. on Immunoreab.*, Tenerife, 2006, 7, 3, p.114.

17. Keller J.N., Kindy M.S., Holstberg F.W., St Clair D.K., Yen H.C. Mitochondrial manganese superoxide dismutase prevents neural apoptosis and reduces ischemic brain injury: suppression of peroxynitrite production, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction, *J. Neurosci.*, 1998, 18, p.687-697.
18. Lee M.J., Van Broycklin J.R., Thangada S., Liu C.H., Hand A.R., Menzeleev R., Spiegel S. Sphingosine-1-phosphate as a ligand for the G protein-coupled receptor EDG-1, *Science*, 1998, p. 1552-1555.
19. Limber G.R., Davie R.F., Haker A.M.S. Acrylamide gel electrophoresis studies of human erythrocyte membrane, *Blood*, 1970, 36, 2, p.111-118.
20. Palazzo J.P., Mercer W.E., Kovatich A.J., McHugh M. Immunohistochemical localization of p21 (WAF1/CIP1) in normal, hyperplastic, and neoplastic uterine tissue, *Hum. Pathology*, 1997, 1, 28, p.60-66.

Նեյրոնային մշակված ազդանշաններով նեյրոպրոթեզների օպերատիվ ադապտացիան

Հ. Հ. Դալլաբյան

Հայաստանի պետական ճարտարագիտական համալսարանի միկրոէլեկտրոնիկայի և
Կ/Բ սարքերի ամբիոն

0009, Երևան, Տերյան փ., 105

Բանալի բառեր. երկրորդական ազդանշանային աղբյուր, օպերատիվ ադապտացիոն սխեմա, նեյրոպրոթեզ, Պուասոնյան պրոցես, Գ-ամմա ֆունկցիա, Մոնտե-Կառլոյի պրոցեսորա, կառավարող ազդանշան, նեյրոֆիզիոլոգիական տվյալներ

Փորձերը նկարագրում են, թե ինչպես պրոթեզային սարքը կարող է կառավարվել ուղեղի ազդանշանների կողմից: Այնուամենայնիվ, կարողություն, շարունակական օգտագործման մեջ նեյրոպրոթեզները կարող են տուժել հիմնականում գրանցված ազդանշանի շարժունակությունից: Այսպիսի վտանգավորությունները այժմ կարիք ունեն կառավարվող ուսուցման պրոցեսորների, որոնք պետք է կառավարվեն լաբորատոր պահանջների պահպանմամբ՝ դժվարացնելով նման սարքերի ենթադրվող ամենօրյա օգտագործումը: Որպես այլընտրանք, այստեղ մենք կառաջարկենք օպերատիվ ադապտացիայի սխեմա, որը կօգտագործի ուղեղի շրջանից երկրորդական ազդանշանային աղբյուրը: Մեր մոդելը ցույց կտա, որ պրոթեզային սարքը կարող է հաջողությամբ ադապտացվել նորմալ, ամենօրյա օգտագործմանը:

Այժմ լավ ուսումնասիրված է, որ նեյրոնային ակտիվությունը շարժիչի մակերևութում պարունակում է պիտանի ինֆորմացիա վերջույթների ցանկալի շարժումների մասին [1, 3]: Շատ փորձերում նեյրոֆիզիոլոգիական տվյալները (գործողության պոտենցիալ, ԷԷԳ) նեյրոնային պրոթեզային սարքի ցանկալի և իրական շարժումների միջև տարբերության հետ միասին, հաջողությամբ օգտագործվում են ադապտացնելու գնահատականները, որոնք կարող են հաշվարկել պրոթեզների համար պիտանի ազդանշանները:

Նեյրոպրոթեզների ինքնակամ օգտագործումը

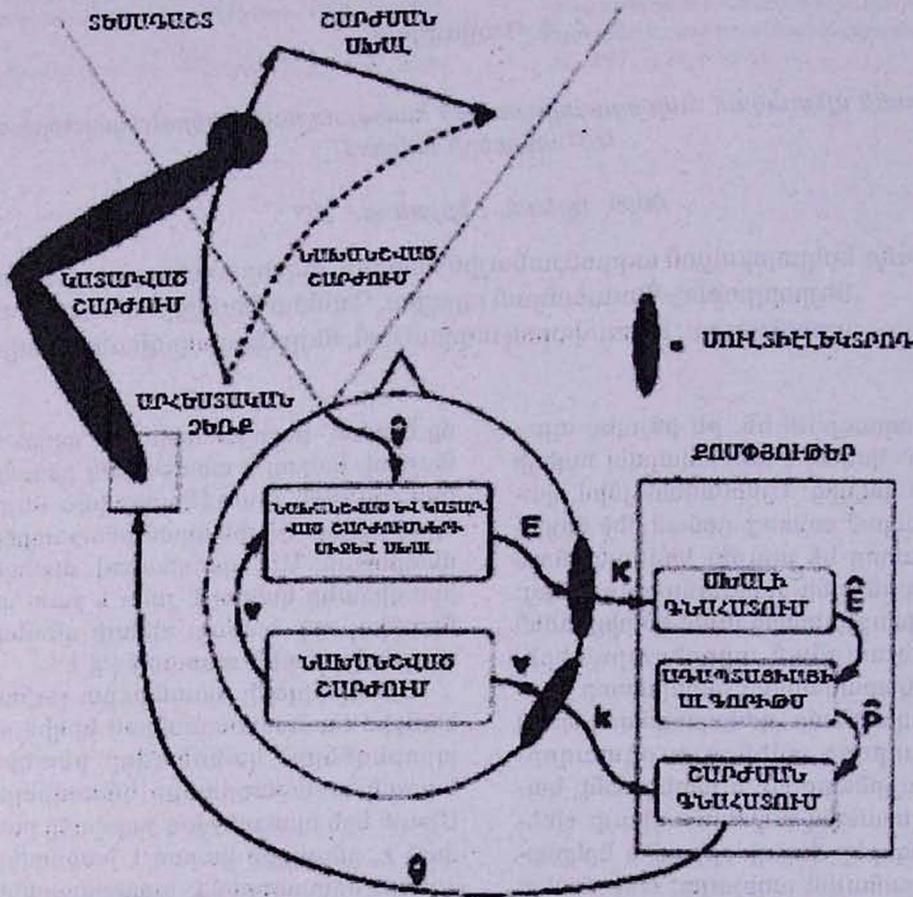
մը նորմալ՝ լաբորատորիայից դուրս, այնուամենայնիվ, կարող է առաջացնել ընթացիկ փոփոխություններ ուսումնասիրված նեյրոնների և պրոթեզների ֆիզիկական բնութագրերի պարամետրերում: Այդ պատճառով, ժամանակի հետ իրավիճակը կարող է շատ և շատ տարբերվել նրանից, որի համար սխալի գնահատականը սկզբնականորեն ուսուցանվել է:

Այս պրոբլեմի ստանդարտ լուծումն է պահանջին համապատասխան կրկին ուսուցանել պրոթեզները՝ կանոնավոր ինտերվալներով հստակ առաջադրանքը կատարելու համար: Միայն եթե պահանջվող շարժումը ուսումնասիրված է, ընթացքը կարող է հաջողվել և հետագայում օգտագործվել ադապտացնելու համար պատկերավորումը՝ ուղեղի ակտիվության և վերջույթի մախանջված շարժման կատարումը կառավարող ազդանշանի միջև:

Այստեղ մենք առաջարկում ենք գրանցել հավելյալ ազդանշանները ուղեղից, որոնք նախատեսում են պակասող ինֆորմացիան: Այս միտքը ունի որոշ պոտենցիալ առավելություններ անաշխատունակ սուբյեկտի համար. այն կարող է վերացնել կլինիկական հաստատություններում հոգնեցուցիչ գործողությունների կատարման պահանջը և ադապտացիան, ինչպես նաև սկզբնական ստուգումը կարող է կատարվել պրոթեզների ամենօրյա օգտագործման ընթացքում: Մենք ներկայացնում ենք մեր մոտեցման իրագործումը թվային մոդելավորման օգնու-

թյամբ՝ օգտագործելով ներյոնային ազդանշանների որակի և ծագման մասին արդեն իսկ եղած ինֆորմացիան: Մենք ցույց կտանք, որ ազդա-

նշանների որակը, որը ստացվել է գրանցման տվյալ տեխնոլոգիայով, բավական է հաջողությամբ կատարելու պահանջը:



Նկ.1. Մոդելի սխեմատիկ տեսքը: Նախանշված է, որ դեֆինիտիվ սուբյեկտը կատարի շարժում: Նախանշված շարժման v արագությունը կողավորվում է շարժիչային մակերևույթից ներյոնների պիկի՝ գրանցված որպես պիկի K մեծություն: K -ն ուղղվում է ալգորիթմի, որը օգտագործում է \bar{P} պարամետրերը՝ տալու համար նախանշված շարժման \bar{v} գնահատականը, \bar{v} -ն հետագայում օգտագործվում է արհեստական ձեռքի շարժումները կառավարելու համար: Նախանշված և կատարված շարժումների միջև E անհամապատասխանությունը ընդունվում է սուբյեկտի կողմից և կողավորվում է ուղեղի սխալի մոնիտորինգի մասի ներյոնների կողմից: Այս սխալի ազդանշանը միաժամանակ գրանցվում է երկրորդ էլեկտրոդի կողմից՝ քերելով K մեծության լրիվ արժեքին, որից հաշվվում է օրիգինալ սխալի E գնահատականը: Մեր ադապտացիայի ալգորիթմը օգտագործում է Մոնտե-Կառոլյի պրոցեդուրան շարժման անալիզի բլոկից պարամետրերը փոփոխելու համար, որը պահանջվում է պրոբեզների պարամետրերը լավացնելու համար՝ նվազեցնելով E -ն:

Նկար 1-ում ցույց տրված մեր մոդելը ներառում է իր մեջ *ներքին* և *արտաքին* մասեր: *Ներքին* մասը բաղկացած է երկու ներյոնային պոպուլյացիայից, որոնցից համապատասխանաբար գրանցվում են նախանշված շարժման

ազդանշանը և սխալի ազդանշանը: Մոդելի արտաքին մասը կառավարման համակարգն է, որը բաղկացած է գնահատման և ադապտացիայի ալգորիթմներից և արհեստական ձեռքից: Գնահատման ալգորիթմը դեկոդավորում է և

նախանշված շարժման ազդանշանը, և սխալի ազդանշանը: Գնահատված նախանշված շարժումը օգտագործվում է կառավարելու համար արհեստական ձեռքը: Չուզահեռաբար, սխալի ազդանշանը, որը պետք է համեմատի նախանշված և ընդունված շարժումների միջև տարբերությունը, օգտագործվում է ադապտացնելու նախանշված շարժման ազդանշանի դեկոդավորող ալգորիթմը:

$$f_i(v) = f_i^{off} + f_i^{mod} / 2(1 + v/v_{max} \cos(\varphi - \varphi_i)) \quad (1)$$

(1) բանաձևում f_i^{off} – սկզբնական մեծությունն է, f_i^{mod} – գրգռված նեյրոնների մաքսիմալ բանակությունը, φ_i – նեյրոնի առավել հավանական ուղղվածությունը:

Որպեսզի մոդելավորենք մի իրադրություն, ինչպիսին կարող է լինել էքսպերիմենտալ գրանցումը (վատագույն դեպքի դասակարգում), մենք թույլ կտանք նեյրոնների 25%-ին չռեզոնացվել ընդհանրապես (չկորելացված ադմուլի ստեղծում), ինչպես նաև թույլատրում ենք անձայն (խլեցված) նեյրոնների մեծ մասի մուտքը (50%, 3 Հg-ից ցածր): Նեյրոնների մնացած 25%-ը ընտրվում է ինչպես $f_i^{off} + f_i^{mod}$ և մեծ չի 50Հg-ից: φ_i ն պատահականորեն է վերցվում, որը ստեղծում է շարժման անկյունների ոչ միասեռ գործողությունների սֆերա 0-ից 2 π : Մոդելներ

Նախանշված շարժումը երկու չափողականություններով կարող է նկարագրվել արագության վեկտորով՝ $v = \{v \cos(\varphi), \sin(\varphi)\}$ ուղղությամբ և v բացարձակ արժեքով՝ չափված 0-ից v_{max} : Մեր մոդելում գրանցումը կատարվում է $Nv = 64$ նեյրոններով կոսինուսիդալ կորերով և գծային արագության մոդուլյացիայով: Գրգռված նեյրոնների միջին քանակը .

րում առանց ամբողջականության կորստի նշանակում ենք $v_{max} = 1$ և $T = 1$ վ:

Նեյրոնների գրգռումը նկարագրվում է Պուասոնյան պրոցեսով: Յուրաքանչյուր T ինտերվալի համար վեկտորի պիկը՝ $k = \{k_p, \dots, k_{Nv}\}$, ստացվում է $f(v)$ -ի Պուասոնյան բաշխումից և օգտագործվում է նախանշված շարժման գնահատման համար:

Կողմավորված

$P = \{f_i^{off}, \dots, f_{Nv}^{off}, f_i^{mod}, \dots, f_{Nv}^{mod}, \varphi_1, \dots, \varphi_N\}$ պարամետրերը անհայտ են գնահատող ալգորիթմի համար: Երբ ունենք K -ն և P -ն, գնահատված \hat{v} մեծության և նախանշված v մեծության միջև միմյանմը միջին քառակուսային սխալի համար օպտիմալ գծային Բայեսյան գնահատումը կկարդացվի հետևյալ ձև.

$$\hat{v}(k) = \sum_j^{N_v} (k_j - T(\frac{f_j^{mod}}{2} + f_j^{off})) D_j \quad (2)$$

$$D_j = \sum_i^{N_v} f_i^{mod} v_{max} \{ \cos(\varphi_i), \sin(\varphi_i) \} \left[\frac{T}{2} f_i^{mod} f_j^{mod} \cos(\varphi_i - \varphi_j) + 8\delta_{i,j} (\frac{f_i^{mod}}{2} + f_i^{off}) \right]^{-1} \quad (3)$$

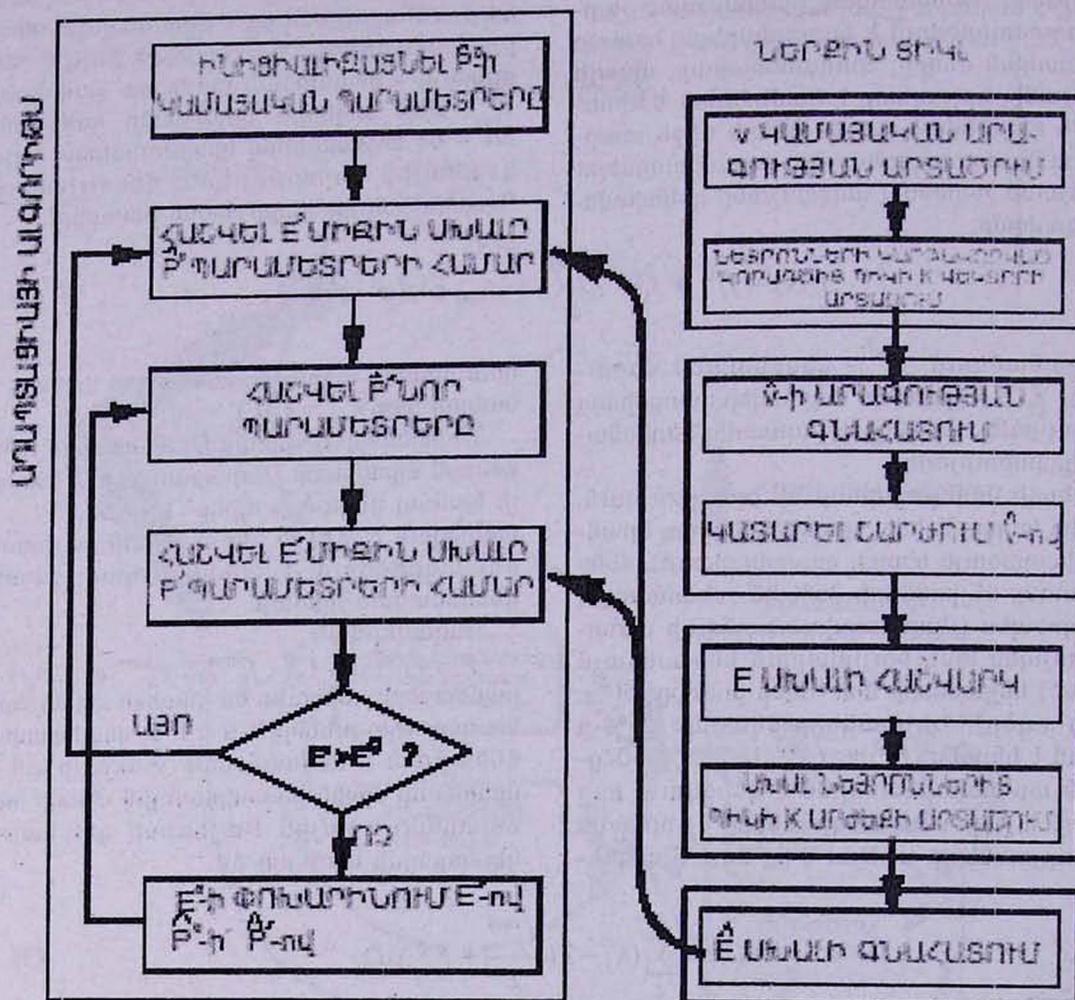
Եթե նեյրոնների պարամետրերը անորոշ են, ադապտացիայի նպատակը P -ի \hat{P} ապրոքսիմացիայի փնտրումն է, որը կարող է օգտագործվել (2) և (3) բանաձևերում գնահատելու համար[5]:

Սխալի պատկերացման, սխալի մոնիտորինգի և սխալի կառավարման նեյրոնային հիմքը մինչև այժմ ինտենսիվ ուսումնասիրությունների թեմա է հանդիսանում: Առավել օգտագործվող ազդանշանը կարող է անմիջապես կողմավորել նախանշված շարժման և պրոթեզի կատարած իրական շարժման միջև տարբերու-

թյունը: Մեր մոդելի համար մենք կվերցնենք պիկի ակտիվության գծային մոնոտոն կախվածությունը սխալի մոնիտորինգի նեյրոններից և չափված սխալի մեծությունից:

Առավել մանրամասն, սխալի կառավարման ակտիվությունը մոդելացվում է հետևյալ բանաձևերով՝ նախանշված v շարժման և գնահատված \hat{v} մեծության միջև տարբերությունը դիսկրետացված քառակուսի սխալով՝

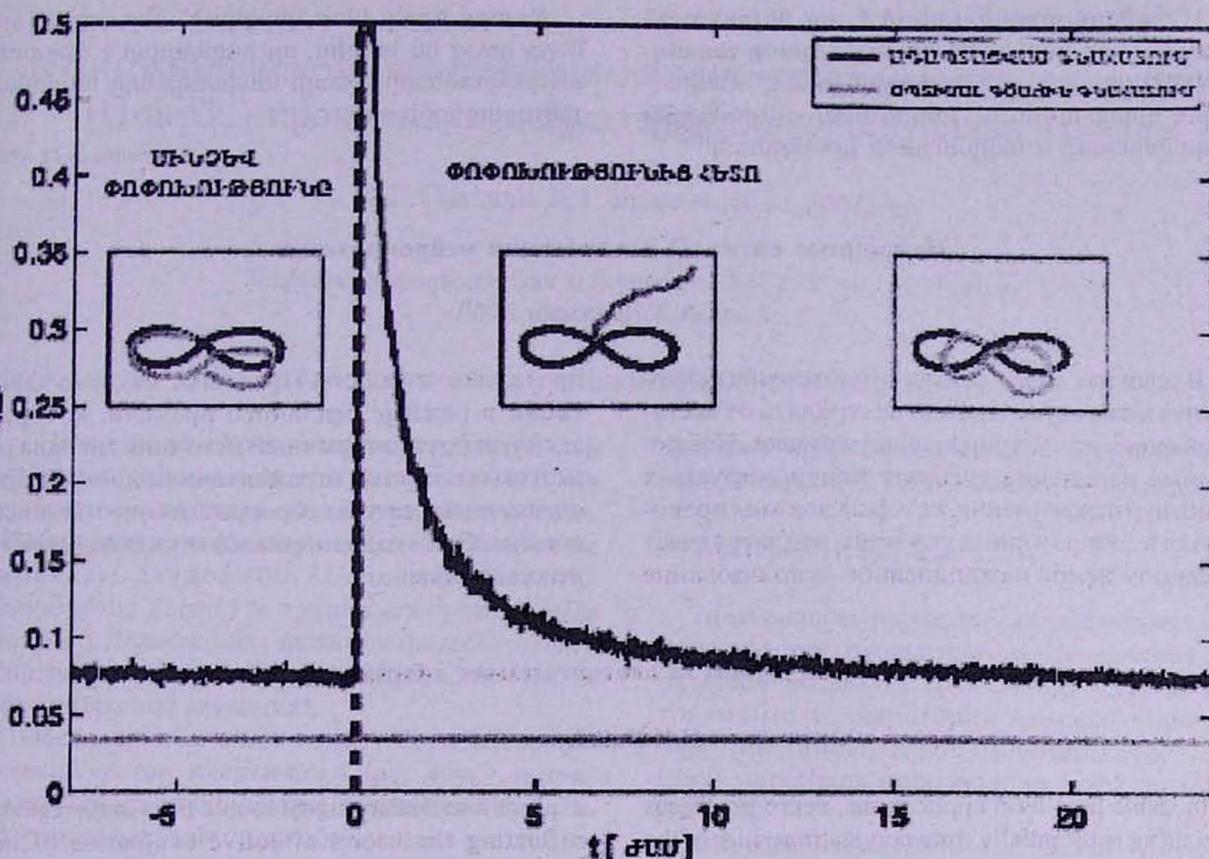
$$E(v, \hat{v}) = \sqrt{(v_x - \hat{v}_x)^2 + (v_y - \hat{v}_y)^2} :$$



Նկ. 2. Մոդելավորման սխեմատիկ դիագրամ: Ներքին ցիկլը տեղի է ունենում յուրաքանչյուր անգամ, երբ T ինտերվալը հավասարվում է բաշխումից մախանջված շարժման մեծությանը, հաշվվում են մեծության համապատասխան պիկի արժեքները և կատարվում է մեծության և սխալ ազդանշանների գնահատումը: Արապտացիայի պարբերական գնահատում է տարբեր պարամետրեր, որոնք գեներացվել են Մոնտե-Կառլոյի պրոցեդուրայից՝ միջինացնելով սխալի ազդանշանները հաջողության T պարբերություններով: Այս ամենով հանդերձ, այն իրականացնում է E սխալի ազդանշանի ստոխաստիկ գրադիենտը:

Մոդելավորելով մեր ալգորիթմը վատագույն դեպքով՝ մենք ենթադրում ենք, որ գրանցումները, որոնք արվել են միայն $N_E = 5$ նեյրոններից՝ նման կարգավորված ֆունկցիաներով, որոնք պոպուլյացիայի գրգռման աստիճանը տրված է $f_E(E) = F^{off} + F^{mod} E$, շեղման $F^{off} =$

25 Հg-ով և մոդուլյացիայի մաքսիմալ $F^{mod} = 50$ Հg աստիճանով (մակարդակով): Այս ակտիվությունը չափվում է, որպես Պուասոնյան բաշխման միջին f_E -ի և ստոխաստիկ պիկի k մեծության տարբերություն:



Նկ.3. Մոդելը ցույց է տալիս ավարտից հետո աղապտացիան:

Սև կորը ցույց է տալիս գնահատված նախանշված արագության միջին E սխալը՝ միջինացված մոտ 1000 փորձարկումներից: Մինչև $t=0$ պահը աղապտացիան ստացիոնար վիճակում է մնում, երբ $t=0$, կողավորող նեյրոնների արագության կարգավորող ֆունկցիաները ամբողջականորեն ինիցիալիզացվում են տարբեր մեծությունների: Մի քանի ժամից գնահատման պարամետրերի նախկին րնութագրերը վերականգնվում են: Հորիզոնական մոխրագույն գիծը ցույց է տալիս նվազագույն միջին սխալը, որը հնարավոր է ստանալ, եթե արագության գնահատումը կատարվի իրական կարգավորման պարամետրերով: Երեք կտրվածքները պատկերում են պրոբեզների րնութագրերը. մինչև կարգավորման փոփոխում (ճախ), ամբիջապես փոփոխությունից հետո (կենտրոն) և 24 ժամ փոփոխությունից հետո (աջ):

Աղապտացիան հաջող է, եթե գնահատված կորը (մոխրագույն) մոտ է իր ձևով նախանշված կորին (սև):

Մեր կողմից առաջարկված կառուցվածքը պահանջվում է, որպեսզի սխալի ազդանշանների գրանցումները կայուն լինեն գրգռումների դեմ: Դրանից հետևում է, որ F^{mod} և F^{off} ֆունկցիաների պարամետրերը սխալի ազդանշանի

պրոյեկցիայի համար կարիք ունեն տրվելու միայն պրոբեզի տեղադրման ընթացքում: Այս պայմաններից ելնելով՝ սխալի օպտիմալ (ոչ գծային) գնահատականը այսպիսի տեսք կունենա.

$$\hat{E}(k) = \frac{\Gamma(2+k, F^{off}, F^{off} + F^{mod})}{F^{mod} \Gamma(1+k, F^{off} + F^{mod})} \frac{F^{off}}{F^{mod}}, \quad (4)$$

որտեղ $\Gamma(k, a, b) = \int_a^b x^{k-1} \exp(-x) dx$, որը ոչ լրիվ Գամմա ֆունկցիա է:

Այսպիսով ապացուցվում է, որ նեյրոնային պրոթեզները կարող են հաջողությամբ ադապտացվել ներքին սխալի ազդանշանին՝ հակազդելով դրան ուժեղ ոչ շարժունակ նեյրոնային կողավորմամբ և ազդանշանի գրանցմամբ:

Բոլորը իրար հետ վերցված՝ մեր արդյունքները ցույց են տալիս, որ հարկավոր է ներառել ազդանշանների սխալի մոնիտորինգը նեյրոնային պրոթեզներում:

Поступила 11.10.07

Нейронные сигналы в адаптации нейропротезов

А.А.Даллакян

В условиях долгосрочного применения нейропротез может существенно пострадать от нестационарных зарегистрированных сигналов. Наблюдаемые изменения требуют контролируемых процедур переизучения, которые должны проводиться в лабораторных условиях, что затрудняет предполагаемое каждодневное использование

протезных устройств. Предлагается схема адаптации в режиме реального времени, которая эксплуатирует вторичный источник сигнала от мозговых областей, отражающих эмоциональную оценку пользователя нейропротезом, что позволит приспособить его для нормального, каждодневного использования.

Neuronal signals in neuroprostheses adaptation

Н.Н.Даллакян

In stable long-term applications, neuroprostheses may suffer substantially from non-stationarities of the recorded signals. Such changes currently require supervised relearning procedures which must be conducted under laboratory conditions, hampering the envisioned everyday use of such devices. As an alternative an on-line adaptation scheme is proposed that

exploits a secondary signal source from brain regions, reflecting the user's affective evaluation of the neuroprosthetic's performance. Using realistic assumptions about recordable signals and their noise levels, the proposed model allows the prosthetic devices to be adapted successfully to normal, everyday usage.

Գրականություն

1. Andersen R.A., Burdick J.W., Mussallam S., Pesaran B., Cham J.G. Cognitive neural prosthetics, Trends in cognitive science, 2004, p.486-493.
2. Diedrichsen J., Hashambhoy Y. L., Rane T., Shadmehr R. Neural correlates of reach errors, Journal of Neuroscience, 2005, p.9920-9930.
3. Helms Tillery S.I., Taylor D.M., Schwartz A.B. Training in cortical control of neuroprosthetic devices improves signal extraction from small neuronal ensembles, Neurosci., 2003, p.107-120.
4. Musallam S., Corneil B.D., Greger E., Scherberger H., Andersen R.A. Cognitive control signals for neural prosthetics, Science, 2004, p.305:257-263.
5. Schwartz A.B. Cortical neural prosthetics, Ann. Rev. Neurosci., 2004, p.487-506.

К фитохимическому исследованию и применению в медицине крапивы (*Urtica L.*), произрастающей на территории Республики Армения

И. Г. Сохикян, Д. Г. Бадалян, К. Г. Думанян

*Кафедра фармакогнозии и ботаники ЕрГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: крапива, витамины, уртицин, микроэлементы, анемия

На территории Армении произрастают три вида крапивы: двудомная, жгучая и шариковая. С фармацевтической целью используются первые два. Нами проведено фитохимическое исследование крапивы двудомной (*Urtica dioica var. U. angustifolia Lebed.*) и крапивы жгучей (*Urtica urens L.*). Данные виды являются традиционными пищевыми растениями, а официальным является только крапива двудомная.

Исследуемые виды имеют богатый химический состав, идентичный друг другу, и применяться могут одинаково. Наша цель – изучить фитохимический состав обоих видов и доказать идентичность применения.

Химический состав: листья крапивы двудомной содержат витамины К, С, рибофлавин, пантотеновую кислоту, каротиноиды, дубильные вещества, β-ситостерин, гистамин, глюкозид уртицин, хлорофилл, флавоноиды, вилоаксантин, алкалоид никотин [13], минеральные соли; кальция карбонат в цистолитах, кремний в стрекательных волосках [10]. Органические кислоты: муравьиная, кофейная, феруловая, щавелевая; лигнаны, глюкокинины – под вопросом [7,8], в корнях имеются еще и стерол, стерилглюкозиды, протопорфирин, коптопорфирин, воск, камедь [8]. В лекарственном сырье – макро- и микроэлементы: железо, кальций, магний, калий, марганец, медь и др. [7,11,13].

В медицине препараты крапивы применяют при маточных и геморроидальных кровотечениях в климактерическом периоде; при анемии, лечении варикозных хронических язв, при гипо- и авитаминозах. Препараты крапивы повышают свертываемость крови, увеличивают процент гемоглобина и число эритроцитов [3,5]. Препараты – настой

крапивы двудомной и экстракт жидкий, сухой экстракт крапивы входят в состав аллохола [2,7,8].

Материал и методы

Материалом исследования служили все морфологические группы крапивы двудомной и крапивы жгучей: листья, трава, плоды и корни, заготовленные на территории Армении (Ереван с окрестностями, Апаран, Дилижан, Севан и др.). Сбор материала производили с мая по август [9,10,14].

Определены витамины: С, К; каротиноиды, хлорофилл, дубильные вещества, флавоноиды, проводились качественные реакции на наличие белков, алкалоидов, сапонинов, крахмала, жирного масла, а также микро- и макроэлементы.

Аскорбиновая кислота определялась по ГФ-ХІ [6,15]. Каротин определяли колориметрически по методике количественного определения в плодах рябины обыкновенной [15]. Дубильные вещества определяли согласно ГФ-Х, где метод основан на взаимодействии индигосульфокислоты и перманганата калия с образованием изатина. Сумма свободных органических кислот – по ГФ-ХІ. Микроэлементы определяли атомно-абсорбционным спектрофотометрическим методом на СФ модели 4000 Перкин-Элмер, железо определяли получением берлинской лазури [15].

Трава и листья в свежем виде, в виде отвара и настоя давались больным с желудочно-печеночной патологией, действие отвара плодов исследовали при зубной боли. Как мочегонное давали пожилым людям с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и при простатите (сырую кра-

пиву или 20% настойку), как диетическое питание использовали при анемии [2].

Предлагалось применять в рационе питания страдающим гемофилией и в постоперационном периоде по поводу резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы с целью предотвращения кровотечения и перерождения клеток [2, 13]. Мази экстракта крапивы с эфирным маслом эвкалипта и соком подорожника использовали при долго незаживающих варикозных язвах и на раневых поверхностях. Отвары листьев и корней использовали при желудочных расстройствах, кашле и с целью укрепления корней волос. При затянувшейся кашле использовали чай с семенами и листьями крапивы; в сборах с листьями эвкалипта или шалфея. При парадонтозе давали жевать молодую крапиву, при подагре – лист крапивы и плоды шиповника в виде настоя. Наиболее удобной формой применения слезочной целью – в виде столовых блюд, а именно: молодая крапива перетертая с солью по вкусу и густые супы, заправленные весенней молодой травой крапивы, летом только листьями и высушенными листьями зимой, дополненные другими пищевыми ингредиентами.

Результаты и обсуждение

Содержание аскорбиновой кислоты в листьях крапивы определено в разных образцах в количестве от 0,15 до 0,2%, в траве – от 0,12 до 0,1%. Витамин К определяли качественно, каротиноиды – 0,88-1%, хлорофилл в масляном экстракте – 8-10%, в спиртовом – 2%; флавоноидов содержится от 0,1 до 1%; свободных органических кислот – 6,97%; дубильных веществ – 1,66%; содержание макро- и микроэлементов в листьях см. табл.

В большом количестве содержатся минеральные соли кальция, кремнезем и железо.

Оба вида крапивы имеют идентичный химический состав с небольшими отклонениями, которые присущи также разным особям одного и того же вида, произрастающим в разных местах, т.е. в зависимости от геохимического состава количество некоторых веществ может варьировать.

Крапива двудомная и крапива жгучая – лекарственно-пищевые растения. В качестве пищи давалась больным, страдающим ревматизмом, болезнями, вызывающими дегенерацию суставов, желчно- и мочекаменной болезнью, с целью

Таблица

Макроэлементы в листьях (мг/г)	Крапива двудомная	Крапива жгучая
K	34.1	34.3
Ca	37.0	36.0
Mg	6.0	6.0
Fe	0.55	0.6

Микроэлементы в листьях (мг/г)	Крапива двудомная	Крапива жгучая
Mg	0.33	0.331
Cu	1.0	0.8
Zn	0.47	0.47
Co	1.3	1.4
Mo	249.0	248.5
Cr	0.06	0.06
Al	0.11	0.11
Se	10.5	10.5
Sr	1.15	1.15
Ni	0.09	0.09
Pb	0.05	0.05
B	97.0	97.0

Примечание. Si определен качественной реакцией

повышения основного обмена веществ, применяли при аденоме простаты на I и II стадиях, при задержке мочеиспускания и как кровоостанавливающее в послеоперационном периоде по поводу резекции гиперплазии предстательной железы. При внутренних кровотечениях (желудочных, легочных, кишечных) – в виде свежего сока или отвара, в других случаях, когда использовались большие количества гепарина, страдающим гемофилией и легкими формами сахарного диабета в любом виде. При гемофилии крапиву также рекомендовали вместе с листьями подорожника большого, учитывая наличие фактора Т, в результате больные отмечали положительный эффект, выражающийся в пролонгировании ремиссии, смягчении болей при ушибах и уменьшении кровотечений.

Отвар плодов использовали при зубной боли (кариес) в виде полосканий (1 чайную ложку на 1 стакан воды). Результат от применения крапивы стабильный, обезболивающий эффект длится долго – до 6 месяцев. При парадонтозе наблюдается заметное улучшение. Крапива при крапив-

нице, при зуде проявляет антитоксическое действие, при анемии повышает уровень гемоглобина, ускоряет свертываемость крови, положительно действует при острых и хронических энтероколитах, при лечении ран и трофических язв.

Форма применения: отвары, экстракты спиртовые, масляные, в виде разных столовых блюд. Свежий сок и отвар – как дезинфицирующее средство при укусах насекомых. Свежая мятая крапива, отвар, масляный экстракт, втертые в кожу головы, укрепляют корни волос. Положительные результаты получены при использовании сока, настоя и отвара на тромбофлебитных язвах и раневых поверхностях. По литературным данным, спорно применение при сахарном диабете, но, в по результатам нашего наблюдения, крапива может быть использована как диетический продукт с легко усваиваемым белком, так как при использовании уровень сахара ни в крови, ни в плазме не поднимался. Крапива с шиповником и другим Р-витаминным сырьем является сильным капилляроукрепляющим средством, а при хроническом кашле вместе с эфиромасличными и пряными растениями проявляет противокашлевый и отхаркивающий эффект даже при застарелых формах.

Крапива жгучая (*Urtica urens*), как и крапива двудомная, имеет все перечисленные свойства и тот же химический состав: в народной медицине применяется так же.

Истоки использования крапивы запечатлены. В основном все народы применяют ее одинаково: при внутренних и наружных кровотечениях (легочных, почечных, кишечных, маточных), с целью повышения гемоглобина, обмена веществ, при атеросклерозе, заболеваниях печени и желчных

путей [5]. Крапива во всех вариациях использования усиливает выделение мочи и эффективна при задержке мочеиспускания при аденоме простаты на I-II стадиях. Рекомендуются применять препараты крапивы – экстракты, настои, отвары, чаи, свежий сок и, наконец, в виде съедобных блюд страдающим ревматизмом, болезнями, вызывающими дегенерацию суставов, желчно- и мочекаменной болезнью. Курс лечения не менее 6 недель.

Противопоказанием к применению крапивы и ее препаратов является повышенная свертываемость крови и беременность. С целью предотвращения повышения свертываемости крови в период крапивотерапии можно рекомендовать небольшие дозы салицилатов или другие понижающие свертываемость крови средства.

Формы применения: настой листьев – 7 г измельченного сырья на 1 стакан воды как антиоксическое средство. Свежий сок – при хрупкости капилляров, как противоядие при укусе насекомых, в качестве дезинфицирующего средства. Веники из крапивы, заготовленные в период цветения, запаренные в теплой воде – при болях в мышцах, суставах, в пояснице. Отвары и настои цветков с плодами действуют успокаивающе при зубной боли, при парадонтозе. Блюда из крапивы могут быть рекомендованы при гриппе, ЛОР патологии, простудных заболеваниях, для профилактики мочекаменной болезни, как сдерживающее образование кристаллов оксалата кальция в моче, как антиоксическое, противодействующее радиационному поражению, артриту, дезактивирующее многие канцерогены, в связи с содержанием большого количества хлорофилла.

Поступила 12.07.07

ՀՀ-ում անող եղինջի ֆիտոքիմիական ուսումնասիրության և բժշկության մեջ օգտագործման վերաբերյալ

Ի.Հ.Սոխիկյան, Դ.Գ.Բադալյան, Կ.Հ. Դումանյան

Եղինջ այրողը իր քիմիական և ֆարմակոլոգիական հատկություններով նման է եղինջ երկտունին և կարող է մթերվել նրա հումքի փոխարեն:

Եղինջը պարունակում է բարձր բանակությանը բլորոֆիլ, որը

- խթանում է արյունատար համակարգը,

• նպաստում է հյուսվածքների վերականգնմանը և վերքերի արագ լավացմանը,

• խթանում է իմունային համակարգը:

Եղինջն անհրաժեշտ է որպես կանխարգելիչ, բուժիչ և սննդային մթերք: Գտնում ենք, որ գարնանը տեղին է օգտագործել այն սննդի հետ, իսկ մի շարք ախտաբանությունների դեպքում կիրառել եղինջի պատրաստուկներ բուժման ընթացքում:

Բնակչությանը, որն ապրում է էկոլոգիապես անբարենպաստ պայմաններում, խորհուրդ է տրվում օգտագործել եղինջը որպես դետոքսիկացիոն միջոց՝ ելնելով նրա քիմիական բաղադրությունից (զիկոնոլի ուրտիցին ու վիտամիններ C, K, B₂, կարոտին, հեշտ յուրացվող սպիտակուց և քլորոֆիլ, որն ի դեպ հեշտությամբ է անջատվում հումքից):

To the phytochemical research and use in medicine of *Urtica L.* growing in the territory of the Republic of Armenia

I.H. Sokhikyan, D.G. Badalyan, K.H. Doumanyanyan

Urtica urens is totally identical to *Urtica dioica* by its chemical and pharmacological properties and can be prepared instead of *Urtica dioica*.

Urtica contains big amount of chlorophyll which

• supports and stimulates the blood vessel system,

• supports the regeneration of the tissues and the recovery of the wounds,

• stimulates the immune system of the organism.

Urtica is a nutritional and healing product neces-

sary for the human organism, especially in spring. We think it is useful to conduct urticotherapy in patients with various pathologies during the whole period of the treatment. For the population living in the ecologically unhealthy environment we recommend *Urtica* as a detoxication remedy for its chemical composition (urticin, vitamins C, K, B₂, karotine, easy utilizing protein, chlorophyll that is easily isolated from raw material).

Литература

1. Атлас распространенных сорняков в Армении /Карапетян Р.С., Ереван 1980 (на арм. яз.).
2. Балацкий Я.П., Воронцова А.Л. Лекарственные растения в терапии злокачественных опухолей. Ростов н/Д, 1980.
3. Большая энциклопедия народной медицины, М., 2004.
4. Вайс Р.Ф. Фитотерапия. Руководство (пер. с нем.), М., 2004.
5. Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н. и др. Лекарственные растения. М., 1984.
6. ГФ-Х1, М., 1998.
7. Ковалева Н.Г. Лечение растениями. М., 1971.
8. Манфريد Палов. Энциклопедия лекарственных растений, М., 1998.
9. Правила сбора и сушки лек. растений. /Под ред. А.И. Шретера М., 1985.
10. Растительные ресурсы СССР, Отв.ред.чл.-кор. АН СССР П.Д.Соколов, Л., т.1, 1985.
11. Современная фитотерапия. /Под ред. В. Петкова, София, 1988.
12. Справочное пособие. /Под ред.Н.И.Гринкевич, М., 1991.
13. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. Справочник. /Под ред. В.Г. Кукеса, М., 1999.
14. Флора Армении, т.4, /Под ред. Л. Тахтаджана, Ереван, 1958.
15. Хим.анализ лекарственных растений. /Под ред. Н.И.Гринкевич и др., М., 1983.

Содержание

Обзорные статьи

Матевосян Р. Ш., Оганесян А. С.
Криптоспоридиоз: современные представления3

Наргизян А.Б., *Тумасян Л.Р.*
Сердечно-сосудистые осложнения при применении нестероидных противовоспалительных препаратов9

Акопян А.Э., Григорян А.Д., Шахраманиян В.А.
Андропауза25

Теоретическая медицина

Тадевосян Л.Г., Симонян Г.М., Симонян М.А., Геворкян Г.А.

Резкое повышение прооксидантного статуса тканей крыс при острой интоксикации циклофосфамидом34

Срапионян Р.М., Паронян З.Х., Абелян Ж.Г., Саакян Ф.М., Мурадян М.Ш., Семян Л.С.

Влияние нейроспецифического кардиоактивного белок-гормонального комплекса гипоталамуса на некоторые биохимические показатели системы свертывания крови39

Клиническая медицина

*Нерсисян В. М., Дагбабян С.С., Мусаелян Н.О., Захирян А. Г., **Агабабов С.В.***

Генетические маркеры крови при анкилозирующем спондилите и синдроме Рейтера в популяции армян45

Дагбабян С.С., Кочарян Р.Х., Бабаян Р.А.
Возможности ранней диагностики поражения легких при лейкозах49

Каралова Е.М., Аброян Л.О., Акопян Л.А., Аветисян А.С., Джагацпаян Н.Г., Восканян Г.Е., Семерджян З.Б., Каралян З.А.

Цитологический анализ действия индукторов интерферона различного происхождения и лейкоцитарного интерферона на трансформированную линию рака гортани человека в процессе культивирования57

Агаханян Н.В., Тер-Аветикян З.А., Мкртчян М.Э., Амирян Э.Г.

О некоторых особенностях шока при огнестрельных повреждениях65

Петросян А.Г., Карагезян М.К., Кеворкян Г.А., Карагезян К.Г., Казарян А.В.

Особенности количественных изменений малонового диальдегида в мембранах эритроцитов лиц с ранними и поздними гестозами ..73

Даллакян А.А.

Нейронные сигналы в адаптации нейропротезов79

Сохикян И. Г., Бадалян Д. Г., Думанян К. Г.

К фитохимическому исследованию и применению в медицине крапивы (*Urtica L.*), произрастающей на территории Республики Армения85

Contents

Reviews

- Matevosyan H. Sh., Hovhannisyan H. S.*
Cryptosporidiosis: contemporary concepts3
- Nargizyan A.B., Tumasyan L.R.*
Cardiovascular complications in patients using non-steroid anti-inflammatory drugs 9
- Hakobyan A.E., Grigoryan A.D., Shahramanyan V.A.*
Andropause25

Theoretical Medicine

- Tadevosyan L.H., Simonyan G.M., Simonyan M.A., Kevorkian G.A.*
The acute rise in prooxidative status of the rat tissues at acute intoxication by cyclophosphamide34
- Srapionian R.M., Paronian Z.Kh., Abelian J.G., Sahakian F.M., Muradian M.Sh., Sekhian L.S.*
The study of the effect of neurospecific cardioactive hypothalamic protein-hormonal complex on some biochemical indices of blood coagulation system39

Clinical Medicine

- Nersisyan V.M., Daghbashyan S.S., Musaelyan N.H., Zakharyan A.H., Aghababov S.V.*
Distribution of immunogenetic markers associated with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome among the Armenian population45

- Daghbashyan S.S., Kocharyan R.Kh., Babayan R.A.*
Possibilities of early diagnosis of pulmonary lesion in leukemias49
- Karalova Ye.M., Abroyan L.O., Hakobyan L.A., Avetisyan A.S., Jaghatspanyan N.G., Voskanyan G.E., Semerjyan Z.B., Karalyan Z.A.*
Cytological analysis of interferon of various origins and leukocytal interferon on the transformation line of human larynx cancer during cultivation period57
- Agakhanyan N.V., Ter-Avetikyan J.A., Mkrtchyan M.E., Amiryan E.G.*
On some peculiarities of shock at gunshot injuries65
- Petrosyan A.H., Karageuzyan M.K., Kevorkyan G.A., Karageuzyan K.G., Ghazaryan A.V.*
Peculiarities of malonic dealdehyde quantitative changes in erythrocyte membranes in conditions of early and late hestoses73
- Dallakyan H.H.*
Neuronal signals in neuroprostheses adaptation ...79
- Sokhikyan I.H., Badalyan D.G., Doumanyanyan K.H.*
To the phytochemical research and use in medicine of *Urtica L.* growing in the territory of the Republic of Armenia.....85

Указатель статей, опубликованных в № 1–4 за 2007 г.

Обзорные статьи

- Акопян А.Э., Григорян А.Д., Шахрамьян В.А.*
Андропауза4-25
- Акопян С.В.*
Эректильная дисфункция у мужчин при
неврозах1-30
- Аракелян К.П., Худавердян Д.Н.*
О некоторых экстрагипофизарных механизмах
регуляции адренокортикальной функции2-3
- Бадеян Е.В.*
Факторы риска рака мочевого пузыря1-12
- Бороян Р.Р.*
Прогрессия симптомов нижних мочевых путей, обус-
ловленных доброкачественной гиперплазией предста-
тельной железы, и основной фактор роста фиброблас-
тов1-24
- Манукян В.Е., Овакимян А.Г.*
Влияние техники проведения операции коронарного
шунтирования на развитие послеоперационного
инсульта1-17
- Матевосян Р.Ш., Оганесян А.С.*
Криптоспоридиоз: современные представления...4-3
- Мелконян К.В.*
Нарушения внутриклеточного Ca^{2+} гомеостаза,
скорости окислительной утилизации глюкозы, фосфоли-
пидного обмена в головном мозге в условиях гипокине-
зии и под влиянием ГАМК-ергических веществ2-15
- Наргизян А.Б., Тумасян Л.Р.*
Сердечно-сосудистые осложнения при применении
нестероидных противовоспалительных препаратов ...4-9
- Нерсисян Н.Р.*
Современные представления о половом влечении и
их клиническая оценка1-35
- Шекоян С.В., Веранян Н.С.*
Дилатационная кардиомиопатия: этиология, пато-
генез и диагностика1-3
- Теоретическая медицина**
- Баласанин М.Г., Жамгарян А.Г., Ягдэян Г.В.,
Григорян Д.С., Шамахан О.В.*
Влияние мази из семян лоха узколистного на процесс
регенерации ожоговой раны в эксперименте1-41

- Бдоян О.К.*
Активирование свободнорадикального окисления
липидов как тяжелое осложнение в клинике гипоглике-
мического синдрома у детей малолетнего возраста и
экспериментальных животных с моделированной инсу-
лином гипогликемией3-36
- Безирганян К.Б.*
Влияние гипоталамического пролином богатого
полипептида на перераспределение моноцитов,
гранулоцитов и лимфоцитов между костным мозгом и
периферической кровью3-7
- Ваганян Л.Г., Геворкян Э.Г., Татевосян Н.Э.,
Татевосян И.Г., Костаян Э.Г., Малоян В.А., Айрапетян
Н.А., Малоян Н.М.*
Вегетативные показатели сердечного ритма у
студентов при умственной нагрузке2-49
- Вартазарян Н.Д., Гюламирян К.Г.*
Лизосомально-катионные белки нейтрофильных
гранулоцитов поверхности небных миндалин и CD31
молекулы при хроническом тонзиллите3-23
- Галоян Г.М.*
Влияние соединения 2-циан-3,4,4-триметил-2-бутен-
4-олида на эндогенный уровень металлопротеинов и
малонового диальдегида в печени крыс на начальной
стадии развития саркомы-453-18
- Гаспарян М.Г., Аброян Л.О., Акопян Л.А., Каралян
З.А., Аветисян А.С., Тер-Погосян З.Р.*
Изучение изменения содержания раковоэмбри-
онального антигена на модели клеток СаСо-2 в норме и
при полиовирусной инфекции3-30
- Жамгарян Л.Г.*
Оценка действия пираретама на состояние процессов
фосфорилирования АДФ и аккумуляции кальция в
митохондриях сердца в условиях гипокинезии1-54
- 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 адреналинмодулированной гипергли-
кемии2-38
- Каралян Н.Ю., Мкртчян Л.Н., Манрикан М.Г.,
Аброян Л.О.*
Изменения цитометрических показателей ядра и
ядрышек при алюминиевом токсикозе в клеточных
культурах человека2-44

- Львов М. В., Джанноладян Е. Г.*
Антиаритмические свойства цикломекаина3-13
- Оганесян А. С.*
Нейропротективные эффекты танакана в условиях гипокинезии1-46
- Сратиюян Р. М., Паронян З. Х., Абелян Ж. Г., Саакян Ф. М., Мурадян М. Ш., Сехян Л. С.*
Влияние нейроспецифического кардиоактивного белок-гормонального комплекса гипоталамуса на некоторые биохимические показатели системы свертывания крови4-39
- Суджян 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 стрессе...2-32
- Тадевосян Л. Г., Симонян Г. М., Симонян М. А., Геворкян Г. А.*
Резкое повышение прооксидантного статуса тканей крыс при острой интоксикации циклофосфамидом. 4-34
- Клиническая медицина**
- Агаханян Н. В., Тер-Аветисян З. А., Мкртчян М. Э., Амирян Э. Г.*
О некоторых особенностях шока при огнестрельных повреждениях4-65
- Акопян С. В.*
Нарушение сексуальной функции у инфертильных мужчин2-84
- Александрян Ю. Т.*
Приобретенные иммунодефицитные состояния и инфекции3-3
- Амбардзисян Р. С., Хачатрян А. С.*
Клинико-морфологические параллели при диагностике пузырьного заноса3-89
- Андрян А. А.*
Цикличность эпидемического процесса и прогнозирование заболеваемости острыми кишечными инфекциями в г. Гюмри2-94
- Атабекян Р. Х.*
Синдром гиперлейкоцитоза как неотложное состояние в детской онкогематологии3-58
- Бабаян Э. А., Ованесян Р. Д., Азекян Ф. Г., Кафян В. Б.*
Гигиена труда на новых производствах завода чистого железа3-80
- Бороян Р. Р.*
Концентрация основного фактора роста фибробластов в крови как предиктор изменения максимальной скорости мочетока при медикаментозном лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы1-65
- 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 нагрузке2-49
- Дагбашиян С. С.*
Значимость некоторых биохимических показателей в диагностике легочных осложнений при лимфопролиферативных заболеваниях2-64
- Дагбашиян С. С., Кочарян Р. Х., Бабаян Р. А.*
Возможности ранней диагностики поражения легких при лейкозах4-49
- Даллакян А. А.*
Нейронные сигналы в адаптации нейропротезов 4-79
- Зейналян Н. А.*
Особенности и уровень общей заболеваемости людей пожилого и старческого возраста по обращаемости в поликлиническую службу2-79
- К 100-летию академика НАН РА Г. Х. Бунятыяна3-96
- Каралова Е. М., Аброян Л. О., Акопян Л. А., Аветисян А. С., Джагагирянян Н. Г., Восканян Г. Е., Семерджян З. Б., Каралян З. А.*
Цитологический анализ действия индукторов интерферона различного происхождения и лейкоцитарного интерферона на трансформированную линию рака гортани человека в процессе культивирования4-57
- Майрапетян Р. А.*
Оценка характера ишемических поражений миокарда на основании сопоставительного анализа результатов интегральных стресс-тестов и коронарографических исследований3-48
- 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 лейкемии2-56

Мелкумян А.В.

Динамика качественно-количественных изменений фосфолипидов в крови новорожденных с гипоксическим синдромом и особенности терапевтической эффективности сверхнизких доз тиосульфата натрия на этом фоне3-64

Напетян К.М., Патрикян Д.А., Фанарджян Р.В.
Выбор антибиотиков при лечении гнойно-очаговых поражений головного мозга3-69

Нерсисян В.М., Дагбашян С.С., Мусаелян Н.О., Захарян А.Г., Агабабов С.В.

Генетические маркеры крови при анкилозирующем спондилите и синдроме Рейтера в популяции армян 4-45

Оганесян А.С., Варданян Н.Г., Овакимян А.В.
Характеристика болезней периферической роговицы с анализом неоплазий и обсуждением клинических случаев1-69

Пайлозян Ж.А.
О восстановлении речи при афазиях у многоязычных3-92

Памяти Армена Наргизяна3-98

Петросян А.Г., Карагезян М.К., Кеворкян Г.А., Карагезян К.Г., Казарян А.В.

Особенности количественных изменений малонового диальдегида в мембранах эритроцитов лиц с ранними и поздними гестозами4-73

Погосян Г.Ю.
Динамика изменений психоэмоционального статуса у пациентов подросткового возраста, подвергшихся ортодонтическому лечению3-74

Саакян Г.З.
К особенностям течения биполярно протекающего аффективного (маниакально-депрессивного) психоза в позднем возрасте1-73

Сарибекян К.С.

Статус питания детей раннего возраста в период социально-экономического развития Армении2-70

Секоян И.Э.

Психофизиологический анализ личностных особенностей респондентов молодого возраста2-87

Сохьян И.Г., Бадалиян Д.Г., Думанян К.Г.

К фитохимическому исследованию и применению в медицине крапивы (*Urtica L.*), произрастающей на территории Республики Армения4-85

Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А., Саакян Л.Г.

Выявление различных типов реакций на нагрузку с применением интегральных стресс-тестов при ишемической болезни сердца3-43

Тадевосян А.Э.

Состояние здоровья и субъективные жалобы жителей сельских районов Араратской долины1-86

Узунян Т.Г., Бороян Р.Г., Симомян М.А.

Факторы оксидативного повреждения крови больных эссенциальной гипертонией1-59

Улумян А.К., Стамболцян Е.П., Сафарян И.А.

Статистический анализ динамики заболеваемости туберкулезным менингитом в Армении: возрастная и клиническая структура на современном этапе3-53

Худавердян М.Д., Секоян И.Э., Татинцян В.Г., Тер-Погосян Г.Ю.

Динамика изменений психоэмоционального статуса у пациентов подросткового возраста, подвергшихся ортодонтическому лечению3-74

Члоян А.Е., Амбарцумян С.В.

Иммунорфологические сдвиги сосудистого барьера в небных миндалинах при хроническом тонзиллите1-81

Index of the articles published in N 1-4 of the journal during 2007

Reviews

- Arakelyan K.P., Khudaverdyan D.N.*
About some extrahypophyseal regulatory mechanisms of adrenocortical function2-3
- Badeyan V.V.*
Urinary bladder cancer risk factors1-12
- Boroyan R.R.*
Progression of the lower urinary tracts symptoms caused by benign prostatic hyperplasia and basic fibroblast growth factor1-24
- Hakobyan A.E., Grigoryan A.D., Shahramanyan V.A.*
Andropause4-25
- Hakobyan S.V.*
Erectile dysfunctions in men suffering with neurosis1-30
- Manukyan V.E., Hovakimyan A.H.*
The impact of operative technique on stroke development rate after coronary artery bypass grafting1-17
- Matevosyan H. Sh., Hovhannisyan H. S.*
Cryptosporidiosis: contemporary concepts4-3
- 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 substances2-15
- Nargizyan A.B., Tumasyan L.R.*
Cardiovascular complications in patients using non-steroid anti-inflammatory drugs4-9
- Nersisyan N.R.*
Contemporary concepts on sexual desire and their clinical assessment1-35
- Shekoyan S.V., Veranyan N.S.*
Dilated cardiomyopathy: etiology, pathogenesis and diagnostic evaluation1-3

Theoretical Medicine

- Balasyan M.G., Zhamharyan A.G., Yaghdjian G.V., Grigoryan D.S., Shamakhyan H.V.*
Influence of ointment from *Elaeagnus angustifolia* seeds on the process of regeneration in burn injury in experiment1-41
- Bdoyan H.K.*
Activation of free radical lipid oxidation as a grave complication in the clinical picture of hypoglycemic syndrome

in children of early age and in experimental animals with insulin-modulated hypoglycemia3-36

Bezirganyan K.B.

Different patterns of redistribution of monocytes, granulocytes and lymphocytes between bone marrow and peripheral blood induced by hypothalamic proline-rich polypeptide3-7

Galoyan G.M.

The influence of 2-cyan-3,4,4-trimethyl-2-buten-4-olid compound on the metalloproteins and malonic dialdehyde endogeneous levels in rat liver at initial stage of sarcoma-45 growth3-18

Gasparyan M.H., Abroyan L.O., Hakobyan L.H., Karalyan Z.A., Avetisyan A.S., Ter-Pogossyan Z.R.

Carcinoembryonic antigene levels changes on CaCo-2 model in norm and at polyviral infection3-30

Hovhannisyan A.S.

Neuroprotective effects of tanakan under conditions of hypokinesia1-46

Karageuzyan K.G., Bdoyan 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 hyperglycemia2-38

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

Changes in nuclear and nucleolar cytometric indices under the action of aluminium toxicosis in human cellular cultures2-44

Lvov M.V., Djanpoladyan E.G.

Antiarrhythmic properties of cyclomecaine3-13

Srapionian R.M., Paronian Z.Kh., Abelian J.G., Sahakian F.M., Muradian M.Sh., Sekhian L.S.

The study of the effect of neurospecific cardioactive hypothalamic protein-hormonal complex on some biochemical indices of blood coagulation system4-39

Sudjian 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 stress2-32

Tadevosyan L.H., Simonyan G.M., Simonyan M.A., Kevorkian G.A.

The acute rise in prooxidative status of the rat tissues at acute intoxication by cyclophosphamide4-34

Vartazarian N.D., Gulamirian K.H.

Lisosomal cationic proteins and CD31 molecules of neutrophyl granulocytes of palatine tonsils surface in chronic tonsillitis3-23

Zhamharyan L.G.

Estimation of the action of piracetam on ADP synthesis and calcium accumulation in heart mitochondria under conditions of hypokinesia1-54

Clinical Medicine

Agakhanyan N.V., Ter-Avetikyan J.A., Mkrtychyan M.E., Amiryanyan E.G.

On some peculiarities of shock at gunshot injuries...4-65

Aleksanyan Yu.T.

Acquired immunodeficiencies and infections3-3

Ambarjanyan R.S., Khachatryan A.S.

The clinico-morphological parallels in the diagnosis of hydatid mole3-89

Andryan A.A.

Cycles of the epidemic process recurrence and prognostication of enteric infections morbidity in Gumry2-94

Atabekyan R. Kh.

Syndrome of hyperleukocytosis as an emergency in pediatric oncohematology3-58

Babayan E.A., Hovhannisyanyan R.D., Aghekyan F.G., Kafyan V.B.

Industrial hygiene problems on the new productions at the Factory of Pure Iron3-80

Boroyan R.R.

Concentration of the basic fibroblast growth factor in blood as a predictor of the alteration of maximal flow rate under drug therapy of patients with benign prostatic hyperplasia1-65

Chloyan A.E., Hambarzumyan S.W.

Immunomorphologic shifts of vascular barrier in palatine tonsils in chronic tonsillitis1-81

Daghbashyan S.S.

Significance of some biochemical indices for diagnosis of pulmonary complications at lymphoproliferative diseases2-64

Daghbashyan S.S., Kocharyan R.Kh., Babayan R.A.

Possibilities of early diagnosis of pulmonary lesion in leukemias4-49

Dallakyan H.H.

Neuronal signals in neuroprostheses adaptation4-79

Hakobyan S.V.

Sexual dysfunction in men with infertility2-84

Hovhannisyanyan H.S., Vardanyan N.G., Hovakimyan A.V.

Characteristics of peripheral corneal diseases with analysis of neoplasia and discussion of clinical cases1-69

In the memory of Armen Nargizyan3-98

Karalova M.Ye., Abroyan L.O., Hakobyan L.A., Avetisyan A.S., Jaghatspanyan N.G., Voskanyan G.E., Semerjyan Z.B., Karalyan Z.A.

Cytological analysis of interferon of various origins and leukocytal interferon on the transformation line of human larynx cancer during cultivation period4-57

Khudaverdyan M.D., Sekoyan I.E., Tatintsyanyan V.G., Ter-Poghosyan H.Yu.

Dynamics of the psycho-emotional status changes in teenagers after orthodontic treatment3-74

Mayrapetyan R.A.

Assessment of myocardium ischemic injuries character on the basis of comparative analysis results of integral stress-tests and coronarographic studies3-48

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 leukemia2-56

Melkumyan A.V.

Dynamics of phospholipids qualitative-quantitative changes in the blood of newborns with hypoxic syndrome and peculiarities of therapeutical effectiveness of sodium thiosulphate ultra low concentrations in these conditions3-64

Nahapetyan K.M., Patrikyan D.A., Fanardjyan R.V.

Choice of antibiotics in treatment of purulent-focal lesions of brain3-69

Nersisyan V.M., Daghbashyan S.S., Musaelyan N.H., Zakharyan A.H., Aghababov S.V.

Distribution of immunogenetic markers associated with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome among the Armenian population4-45

Paylozyan Zh. A.

On the speech restoration in polyglots with aphasias3-92

- Petrosyan A.H., Karageuzyan M.K., Kevorkyan G.A., Karageuzyan K.G., Ghazaryan A.V.*
Peculiarities of malonic dealdehyde quantitative changes in erythrocyte membranes in conditions of early and late hestoses4-73
- Sahakyan G.Z.*
On the peculiarities of the course of bipolar affective (maniac-depressive) psychoses in the late age1-73
- Saribekyan K.S.*
Nutrition status of children of early age in the social-economic development period in Armenia2-70
- Sekoyan I.E.*
Psychophysiological analysis of personal features in young respondents2-87
- Sokhikyan I.H., Badalyan D.G., Doumanyanyan K.H.*
To the phytochemical research and use in medicine of *Urtica L.* growing in the territory of the Republic of Armenia4-85
- Stamboltsian R.P., Mayrapetyan R.A., Sahakyan L.G.*
Revealing different types of responses to load using integral stress-tests at ischemic heart disease3-43
- Tadevosyan A.E.*
Health state and subjective complaints of rural inhabitants of Ararat Valley1-86
To the 100-th birthday anniversary of NAS RA academician H. Buniatyan3-96
- 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 assignments2-49
- Uhmyan A.K., Stamboltsyan Ye.P., Safaryan I.A.*
Statistical analysis of the tuberculosis meningitis incidence dynamics in Armenia: age and clinical structure at contemporary stage3-53
- Uzunyan T.H., Boroyan R.G., Simonyan M.A.*
The factors of blood oxidative damage in patients with essential hypertension1-59
- Zeinalyan N. A.*
The specificity and level of general morbidity of elderly people according to their appliance for medical ambulatory care2-79