

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

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием "Экспериментальная и клиническая медицина".

Периодичность издания 4 номера в год

Գլխավոր խմբագիր Յու. Թ. Ալեքսանյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ Գ.Ա. Գեորգյան
Պատասխանատու քարտուղար Գ.Ռ. Ստամբոլցյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Աղամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան,
Մ.Բ. Աղաջանով, Ս.Խ. Ավդալբեկյան, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր (ԱՄՆ),
Է.Ս. Գաբրիելյան, Ա.Ա. Գալոյան, Հ.Ս. Գալստյան, Լ. Դինի (Իտալիա),
Դ.Հ. Դումանյան, Ի.Բ. Զինկովիչ (Ուկրաինա), Ռ. Ս. Խանամիրյան, Վ.Պ. Հակոբյան,
Ն. Ս. Հովհաննիսյան, Մ.Ա. Մելիք-Փաշայան, Ռ.Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան),
Լ.Ս. Սարգսյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարուխանյան, Ս.Բ. Սերենին
(Ռուսաստան), Ռ.Պ. Ստամբոլցյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիկյան, Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

Главный редактор Ю.Т. Алексанян
Заместитель главного редактора Г.А. Геворкян
Ответственный секретарь Г.Р. Стамболцян

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, С.Х. Авдалбекян, М.И. Агаджанов,
К. Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Акопян, Л.Г. Барсегян, А. Брехер (США),
Э.С. Габриелян, А.А. Галоян, А.М. Галстян, Л. Дини (Италия), Д.Г. Думанян,
И.И. Зинкович (Украина), М.А. Мелик-Пашаян, Р.С. Мирзоян (Россия),
Л.М. Мкртчян, Н.М. Оганесян, Р. Г. Оганов (Россия), А. В. Прохоров (Беларусь),
О. В. Саруханян, С. Б. Середенин (Россия), Р.П. Стамболцян,
З. А. Тер-Аветикян, Р. М. Ханамиян

Editor-in-Chief Yu.T.Aleksanyan
Assistant Editor G.A. Gevorgyan
Secretary-in-Chief G.R. Stambolsian

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanyan, S.Kh. Avdalbekyan,
A.V. Aznauryan, L.G. Barsegyan, A. Brekher (USA), L. Dini (Italy), D.H. Dumanyan,
E.S. Gabrielyan, A.A. Galoyan, H.M. Galstyan, V.P. Hakopian, N.M. Hovannissian,
R.M. Khanamirian, M.A. Melik-Pashayan, R.S. Mirzoyan (Russia), L.M. Mkrtchian,
R.G. Oganov (Russia), A.V. Prokhorov (Belarus), H.V. Sarukhanian, S.B. Seredenin (Russia),
R.P. Stambolsian, Z. A. Ter-Avetikyan, I.I. Zinkovich (Ukraine)

© Издательство "Титутюн" НАН РА
© Медицинская наука Армении

2008 г.

Обзоры

УДК 616-08:616-005.4

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при инфаркте миокарда и вторичной профилактике ишемической болезни сердца**К.Г. Адамян, А.Б. Наргизян, Л.Р. Тумасян***Отделение недостаточности сердца НИИ кардиологии
0044, Ереван, ул. П.Севака, 5*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ангиотензинпревращающий фермент

Внедрение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в лечебную практику стало одним из важнейших достижений кардиологии последних десятилетий. Одним из этапов клинического применения этого класса препаратов явилось проведение серии крупных многоцентровых исследований по изучению возможностей ингибиторов АПФ в отношении вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Существенный практический интерес ингибиторы АПФ могут представлять и в терапии острой сердечной недостаточности, являющейся одним из главных осложнений инфаркта миокарда в первые часы от начала заболевания. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы наступает в течение первых 72 часов от начала инфаркта миокарда (ИМ) и имеет место практически у всех больных. Активируются как циркулирующее, так и локальное тканевое звенья данной системы, при этом если активность ангиотензина II, ренина и альдостерона в плазме периферической крови к моменту выписки больного из стационара, как правило, приходит к норме, то активность тканевых систем, напротив, повышается, особенно при обширном поражении миокарда [56]. Более отдаленным, но не менее грозным осложнением перенесенного ИМ является ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), через его дилатацию и уменьшение сократительной способности миокарда, приводящее к развитию сердечной недостаточности, а ингибиторы АПФ, снижая пред- и постнагрузку на сердце, существенно подавляют этот процесс. Вместе с тем, несмотря на вполне очевидную необходимость раннего применения при остром ИМ, ингибиторы АПФ могут вызывать осложнения, в первую очередь гипотензию, и способствовать ухудшению коронарной перфузии, что и явилось основанием для оценки

их безопасности и эффективности в крупномасштабных рандомизированных исследованиях у таких больных [30,59].

Первое исследование по неселективному применению ингибитора АПФ в остром периоде ИМ CONSENSUS II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study, 1992), в котором больным в течение первых 24 часов внутривенно вводился эналаприлат, а через 6 часов после инфузии назначался перорально эналаприл в постепенно возрастающей суточной дозе с 5 мг до 20 мг к 5-му дню инфаркта, было досрочно приостановлено в связи с недостоверным увеличением относительного риска смерти на 9% в основной группе, причем среди женщин и пациентов старше 70 лет увеличение риска смертности оказалось еще выше (соответственно 18 и 21%). Ретроспективный анализ показал, что смертность увеличивалась у тех больных, у которых первая доза эналаприла приводила к снижению систолического давления ниже 90 мм рт. ст. Эналаприл улучшал прогноз жизни и достоверно снижал частоту осложнений у больных с ИМ с зубцом Q, но существенно не влиял на исход инфарктов без зубца Q [30,47].

В исследовании CATS (Captopril and Thrombolysis Study, 1994) назначение каптоприла через 6 часов после возникновения ангинозного приступа в возрастающей дозе от 6,25 мг до 50 мг в сутки больным с впервые возникшим ИМ передней локализации, которым проводилась тромболитическая терапия стрептокиназой, приводило в течение 12 месяцев к достоверно меньшему числу ишемических осложнений по сравнению с группой плацебо (соответственно 82 и 52; $p=0,015$), хотя в первые три месяца достоверных различий не наблюдалось. В первые три месяца даже отмечалась тенденция несколько большей смертности в группе каптоприла, однако абсолютное число смертей было низким для адекватного сравнения (9 в группе каптоприла и 6 в группе плацебо). Очень раннее назначение каптоприла после ИМ существенно снижало частоту ранней дилатации и прогрессирования сердечной недостаточности, кроме того на фоне каптоприла было достоверно меньше случаев ускоренного идиовентрикулярного ритма и пароксизмов желудочковой тахикардии, чем при назначении плацебо [26].

В исследовании FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study, 1998) 143 больным с острым ИМ передней локализации, которым в первые 6 часов от начала симптомов инфаркта проводилась фибринолитическая терапия, в первые 9 часов от начала болевого синдрома к обычной терапии, включающей бета-блокатор и аспирин, добавлялся ингибитор АПФ фозиноприл в дозе 5 мг, через 24 часа эта же доза препарата повторялась и далее удваивалась до целевой дозы 20 мг в сутки. Другие 142 больных дополнительно к базовой терапии получали плацебо. У больных с исходно сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ фозиноприл достоверно лучше плацебо предотвращал прогрессирование дилатации ЛЖ ($P=0,05$). Вместе с тем через 3 месяца терапии

смертность в группе фозиноприла составила 8,4%, что было значительно выше, чем в группе плацебо (5,2%), что стало причиной отказа от применения препарата и далее все больные получали только базовую терапию. Через 2 года наблюдения общая смертность в группе больных, которые ранее получали фозиноприл, составила 14,5, а в группе больных, которые ранее получали плацебо, – 14,1%, хотя комбинированная конечная точка, включающая смертность и развитие умеренной и тяжелой сердечной недостаточности составила 18 и 27% соответственно ($p=0,04$) [7,8]. К сожалению, фозиноприл еще в одном исследовании, на этот раз у больных с ХСН II или III функционального класса, оказался, хотя и недостоверно, хуже плацебо. В исследовании FEST (Fosinopril Efficacy/Safety Trial, 1995) через 3 месяца лечения смертность в группе фозиноприла составила 3%, тогда как в группе плацебо – 2% (разница недостоверна), хотя в группе фозиноприла достоверно снизились потребность в диуретиках, а также число госпитализаций [18].

Первым селективным исследованием был SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Trial, 1992) у больных с низкой ФВ ЛЖ без клинических признаков сердечной недостаточности. Назначение каптоприла в суточной дозе 18,75–37,5 мг с последующим увеличением до 75 мг, а при отсутствии побочных эффектов – до 150 мг, или плацебо, начиная с 3-16-го дня от начала заболевания. Было выявлено достоверное снижение относительного риска (ОР) общей смертности на 19% ($P=0,019$), сердечно-сосудистой смертности – 21, развития тяжелой сердечной недостаточности – 37, повторного инфаркта миокарда – на 25% [36].

В исследовании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy, 1993 г.) больным с признаками сердечной недостаточности в остром периоде ИМ между вторым и девятым днями от начала заболевания назначали рамиприл в суточной дозе 5 мг в течение первых двух дней, затем 10 мг или плацебо. При наблюдении в среднем в течение 15 месяцев было выявлено достоверное снижение ОР смерти под влиянием рамиприла на 27% в первые 30 дней и на 20% на протяжении всего периода наблюдения. Вместе с тем частота развития инсультов или реинфарктов в группе рамиприла была такой же, как в группе плацебо. Проведенная ранее тромболитическая терапия не оказывала существенного влияния на эффективность терапии рамиприлом [13,49].

В дальнейшем, в ретроспективном контролируемом исследовании AIREX (AIRE Extension study, 1997), была изучена выживаемость больных через 3 года после окончания исследования AIRE. В группе больных, которые ранее в исследовании AIRE получали плацебо, общая смертность составила 38,9%, а в группе больных, получавших рамиприл, только 27,5%, что обусловило статистически достоверное снижение ОР смерти на 36% [24].

Неселективное исследование GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico, 1994) оценивало эффективность лизиноприла в остром периоде ИМ, назначаемого в первые 24 часа от начала заболевания в суточной дозе 5 мг с последующим ее увеличением до 10 мг. В течение 6 недель наблюдения смертность в группе больных, получавших лизиноприл, составила 6,4%, а в контрольной группе — 7,2% (степень достоверности различия не указана). После 6 недель лизиноприл согласно протоколу был отменен. При наблюдении за больными в течение 6 месяцев комбинированная точка смертности и развития тяжелой желудочковой дисфункции составила 18,1% в группе больных, которые ранее получали лизиноприл, и 19,3% в группе плацебо ($p=0,03$) [21,22].

В исследовании ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival, 1994) изучалась сравнительная эффективность изосорбида мононитрата, сульфата магния, каптоприла и плацебо у больных с острым ИМ. При месячной терапии каптоприлом было выявлено достоверное снижение ОР смерти примерно на 7% ($p=0,02$) в группе каптоприла по сравнению с группой плацебо, при преимущественной эффективности каптоприла у пациентов с ИМ передней локализации и у больных старше 70 лет [25].

Вместе с тем сравнение эффективности каптоприла и эналаприла у больных с острым ИМ, проведенное в исследовании PRACTICAL (Placebo-controlled, Randomized, ACE inhibitor, Comparative Trial in Cardiac Infarction and LV function, 1994), показало, что выживаемость больных в течение 90 дней и 12 месяцев достоверно улучшалась только в группе эналаприла, хотя оба тестируемых ингибитора АПФ существенно увеличивали ФВ и замедляли дилатацию ЛЖ [20].

В селективном исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation, 1995) у больных с острым ИМ передней локализации без предшествующей тромболитической терапии в первые 24 часа от начала заболевания назначался зофеноприл в дозе 7,5 мг с дальнейшим повышением суточной дозы до 15-30 мг в течение 6 недель, по истечении которых больные не должны были принимать никаких ингибиторов АПФ. Эффективность терапии оценивалась через 6 недель и через 1 год. Шестинедельная терапия зофеноприлом недостоверно снижала общую смертность на 25, смертность от прогрессирования сердечной недостаточности на 31 и число случаев внезапной смерти на 63%. Риск развития тяжелой сердечной недостаточности достоверно снижался за 6 недель на 46%. По результатам годичного наблюдения выявлено достоверное снижение общей смертности на 29% в группе пациентов, получавших зофеноприл, при наибольшей эффективности применения зофеноприла у больных повторным ИМ, а также у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [1]. Недавно был проведен ретроспективный анализ эффективности раннего назначения

зофеноприла в подгруппе больных с ИМ без элевации сегмента ST, включенных в исследование SMILE. Из общей популяции (1556 больных) 526 (33,8%) имели ИМ передней стенки без элевации сегмента ST и рандомизированно получали зофеноприл (253 больных) или плацебо (273 больных) в течение 6 недель. Первичная конечная точка включала смертность и развитие сердечной недостаточности. Вторичными конечными точками были тяжелая застойная сердечная недостаточность и одногодичная смертность. У больных с ИМ без элевации сегмента ST шестинедельная терапия зофеноприлом достоверно снижала первичную конечную точку (снижение ОР на 65%, $p=0,003$) и частоту развития тяжелой застойной сердечной недостаточности (снижение ОР на 84%, $p=0,006$). Под влиянием зофеноприла также существенно снижалась одногодичная смертность (снижение ОР на 43%, $p=0,036$) [6].

В дальнейшем в многоцентровом двойном слепом с параллельными группами исследовании SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2, 2003) было проведено сравнение эффективности и безопасности зофеноприла и лизиноприла у 1024 больных с острым ИМ, которым проводилась тромболитическая терапия. Больные были рандомизированы в группы зофеноприла (30-60 мг в день) и лизиноприла (5-10 мг в день), которые назначались не позднее 12 часов после тромболитической терапии в течение 42 дней. Шестинедельная смертность была примерно одинаковой в обеих группах: 3,2 в группе зофеноприла и 4,0% в группе лизиноприла ($p=0,38$). Не было также отмечено существенных различий между зофеноприлом и лизиноприлом в плане развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений [5].

Исследование TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation, 1995) включало в себя больных после перенесенного ИМ с ФВ 35% и менее, которым на 3-7-й день от начала заболевания назначался ингибитор АПФ трандолаприл в начальной дозе 0,5 мг с последующим увеличением суточной дозы до 4 мг. При наблюдении в среднем в течение 26 месяцев выявлено снижение относительных рисков общей смертности на 22% ($p=0,001$), сердечно-сосудистой смертности – 25 и внезапной смерти – 24%, хотя риск развития повторных ИМ под влиянием трандолаприла не уменьшался. В этом исследовании только 44% больных получали тромболитическую терапию [29]. Интересно, что наблюдение за больными, включенными в исследование TRACE, продолжалось 10-12 лет и выявило достоверное снижение общей смертности (ОР 0,89, $p=0,03$); частоты госпитализаций по всем причинам (ОР 0,92, $p<0,001$) и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (ОР 0,95, $p=0,047$), включая застойную сердечную недостаточность (ОР 0,85, $p<0,001$) в группе больных, получавших трандолаприл, по сравнению с группой плацебо [9].

В исследовании CCS-I (Chinese Cardiac Study, 1995) больным в

течение 36 часов от начала ИМ назначался каптоприл в начальной дозе 6,25 мг с дальнейшим увеличением суточной дозы до 37,5 мг. За 4 недели наблюдения смертность в группе каптоприла составила 9,1, в группе плацебо – 9,7%, при этом в подгруппе больных с ИМ передней локализации смертность в группе каптоприла оказалась достоверно ниже, чем в группе плацебо (8,6% по сравнению с 10,2%, $p=0,02$). Комбинированная конечная точка, включавшая смерть и развитие сердечной недостаточности, также была достоверно меньше в группе каптоприла (21,5% по сравнению с 23,1%, $p=0,02$) [11,12].

Еще в одном исследовании каптоприла (Shanghai Second Prevention of Acute Myocardial Infarction Trial, 1996) в группе ингибитора АПФ внутригоспитальная смертность составила 7% по сравнению с 18% в группе плацебо ($p<0,05$), отмечалось также достоверное снижение смертности в течение 21-22 месяцев наблюдения, хотя по числу реинфарктов или нарушений сердечного ритма группы не различались [43,44].

В немецком исследовании ECCE (Effects of Captopril on Cardiopulmonary Exercise Parameters Study, 1997) в группе больных острым ИМ, получавших в течение 4 недель каптоприл, смертность составила 2, в группе плацебо – 3, а комбинированная конечная точка, включавшая смерть и симптомную сердечную недостаточность, – соответственно 6,7 и 17,3% ($p=0,03$) [28].

В двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях изучалось влияние ингибиторов АПФ на процессы ремоделирования ЛЖ в течение 3 - 4 месяцев после острого ИМ. Исследование CAPTIN (The Captopril plus Tissue plasminogen activator after Myocardial Infarction) не выявило существенного превентивного эффекта раннего назначения каптоприла на ремоделирование ЛЖ у больных с ИМ передней локализации, у которых проводилась тромболитическая терапия альтеплазой [17]. Однако в исследовании SPIRIT (The Salvage from Perindopril in Reperfused Infarction Trial) периндоприл благотворно влиял на процессы ремоделирования в подгруппе больных с острым ИМ передней локализации и обширным поражением миокарда даже после успешной реперфузии, подтвержденной ангиографически [41]. Влияние периндоприла на смертность, частоту госпитализации по причине сердечной недостаточности и ремоделирование сердца у больных старше 65 лет с острым ИМ и ФВ ЛЖ равной или превышающей 40% было изучено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PREAMI (Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction, 2000) [2]. Исследование включило пожилых пациентов (средний возраст 73 года) со средней ФВ ЛЖ 59%, которые на 7-20-й день (в среднем на 11-й день) после острого ИМ дополнительно к основной терапии получали периндоприл в суточной дозе 4 мг в течение первого месяца и далее 8 мг в последующие

11 месяцев или плацебо. Периндоприл достоверно снизил ОР комбинированной конечной точки, включавшей смерть, госпитализацию по причине сердечной недостаточности и сердечное ремоделирование, на 38% ($p < 0,001$). Исследование PREAMI выявило, что даже у больных, у которых после ИМ сохранялась нормальная функция ЛЖ, происходит прогрессирующее ремоделирование сердца, а периндоприл значимо (на 64%, $P < 0,001$) предотвращал такое ремоделирование.

Вместе с тем, по данным недавно завершившегося многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования PEP-CHF (The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure, 2006), не было выявлено статистически значимого благотворного влияния периндоприла по сравнению с плацебо на долгосрочную заболеваемость и смертность больных сердечной недостаточностью с сохранной ФВ ЛЖ (40-50%). В начальный период все больные получали тестовую дозу периндоприла в 2 мг и затем рандомизировались в группы плацебо (426 больных) или периндоприла 4 мг (424 больных). Первичная конечная точка исследования включала общую смертность и незапланированную госпитализацию по причине сердечной недостаточности. Вторичные конечные точки включали каждый из компонентов первичной точки в отдельности, а также сердечно-сосудистую смертность, ухудшение сердечной недостаточности, требующее либо госпитализации, либо увеличения дозы диуретика, число госпитальных дней по сердечно-сосудистой причине, число госпитальных дней по любой причине, изменение функционального класса NYHA от исходного к концу первого года. Средняя продолжительность наблюдения составила 26,2 месяца, в течение которых первичной конечной точки достигли 107 больных (25,1%) из группы плацебо и 100 больных (23,6%) из группы периндоприла [отношение шансов 0,92; 95%, доверительный интервал (ДИ) от 0,70 до 1,21; $p = 0,545$], то есть имело место недостоверное снижение ОР в группе периндоприла всего на 8% по сравнению с группой плацебо. Анализ результатов, полученных к концу первого года, показал, что первичной конечной точки к этому периоду достигли 65 больных из группы плацебо (15,3%) и 46 больных из группы периндоприла (10,8%), и, таким образом, снижение ОР составило 31%, однако и в этом случае не была достигнута статистическая достоверность ($p = 0,055$). Более того, такое снижение первичной конечной точки было достигнуто за счет достоверного уменьшения на 37% ОР госпитализации по причине сердечной недостаточности ($p = 0,033$), а одногодичная смертность в группах периндоприла и плацебо практически не различалась: соответственно 4,01 и 4,46%. Из всех вторичных конечных точек только функциональный класс NYHA достоверно улучшался к концу первого года под влиянием периндоприла ($p < 0,030$) [14].

В целом мета-анализы исследований GISSI-3, ISIS-4, SAVE, TRACE

и других показали, что прием ингибиторов АПФ ассоциируется с достоверным снижением смертности и уменьшением частоты реинфарктов. Например, согласно сравнительно недавнему мета-анализу исследований SAVE, TRACE и AIRE, отсроченное (после стабилизации гемодинамики) назначение ингибиторов АПФ в период острого ИМ и последующий их прием в течение нескольких лет сопровождается высокодостоверным ($p=0,000001$) снижением частоты летальных исходов (соответствующим спасению 44 условных жизней на 1000 пациентов) и высокодостоверным ($p=0,0004$) уменьшением частоты реинфарктов, выражающимся в спасении 20 условных жизней на 1000 больных [33].

При уточнении возможных механизмов благоприятного влияния ингибиторов АПФ на патогенетические механизмы ИБС были получены убедительные клинические доказательства их способности улучшать функцию эндотелия, блокировать на разных уровнях механизмы атерогенеза, ишемии и тромбообразования как за счет подавления эффектов ангиотензина II, так и за счет реализации эффектов, обусловленных увеличением выработки оксида азота.

Наличие потенциально благоприятных эффектов ингибиторов АПФ в отношении их возможного влияния на ход развития процессов ремоделирования ЛЖ и тромбообразования явилось основой их применения у больных после ИМ в комплексе постоянно пополняющейся базовой терапии.

Если в рекомендациях 1990 года Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) по лечению больных с острым ИМ ингибиторы АПФ даже не упоминались [23], то уже в рекомендациях 1996 года было отмечено, что ранняя, в течение первых 24 часов от начала заболевания, терапия ингибитором АПФ показана больным с острым ИМ с элевацией сегмента ST в двух или более передних прекардиальных отведениях или с клиническими признаками сердечной недостаточности в отсутствие значимой гипотензии или противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ, а также больным с ИМ и ФВ ЛЖ менее 40% или больным с клинически выраженной сердечной недостаточностью в связи с систолической дисфункцией после перенесенного ИМ [42]. В дальнейшем в рекомендациях АНА/АСС 2001 года по предотвращению сердечных приступов и смерти у больных с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы была определена необходимость назначения ингибиторов АПФ всем больным, перенесшим ИМ, и уже обсуждалась необходимость назначения ингибиторов АПФ каждому больному с ИБС [45]. Согласно консенсусу 2004 года экспертного совета Европейского общества кардиологов по применению ингибиторов АПФ, препараты этого класса должны назначаться в первые 24 часа при остром ИМ больным с высоким риском (наличие сердечной недостаточности, дисфункции ЛЖ, при отсутствии реперфузии, при больших размерах ин-

фаркта) как лечебное вмешательство класса I с достаточным доказательством и всеобщим соглашением, так как оно полезно и эффективно, при уровне доказанности A, подтвержденном в нескольких рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах. Ингибиторы АПФ должны также назначаться больным с развившимся ИМ и после перенесенного инфаркта при клинически явной сердечной недостаточности или асимптомной дисфункции левого желудочка (вмешательство класса I с уровнем доказанности A), у больных с диабетом или другими факторами риска (вмешательство класса I с уровнем доказанности A). Как показание класса I при уровне доказанности A рассматривается применение ингибиторов АПФ для предотвращения внезапной сердечной смерти у больных с дисфункцией ЛЖ или хронической сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда. Длительное применение ингибиторов АПФ у больных без сердечной недостаточности благотворно у больных с известной сердечно-сосудистой болезнью или диабетом и некоторыми факторами риска (вмешательство класса I с уровнем доказанности A) [51]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2003 года по лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST в качестве вмешательства класса IIa с уровнем доказанности A представлено назначение ингибитора АПФ в первый день всем больным, у которых нет противопоказаний к этому классу препаратов, и как вмешательство класса I с уровнем доказанности A — больным с высоким риском [53]. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов 2004 года по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST уже после перевода больных из блока интенсивной терапии в кардиологическое отделение, необходимо рассмотреть вопрос о применении ингибиторов АПФ с учетом их определенной роли во вторичной профилактике острого коронарного синдрома [57]. В рекомендациях 2004 года АСС/АНА по лечению больных с ИМ с элевацией сегмента ST как вмешательство класса I с уровнем доказанности A установлено, что ингибиторы АПФ должны назначаться перорально в период восстановления после ИМ с элевацией сегмента ST всем больным, которые хорошо переносят препараты этого класса, и такое лечение должно проводиться в течение длительного времени [3]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2006 года по лечению стабильной стенокардии с целью улучшения прогноза больных как вмешательство класса I с уровнем доказанности A рекомендуется назначение ингибиторов АПФ всем больным с сопутствующими показаниями к их назначению, такими как наличие гипертонии, сердечной недостаточности, дисфункции ЛЖ, перенесенного ИМ с дисфункцией ЛЖ или диабета, и как вмешательство класса IIa с уровнем доказанности B — всем больным со стенокардией и доказанной ИБС [52].

Многие терапевтические эффекты ингибиторов АПФ являются типичными для всего этого класса препаратов, однако химическая

структура разных ингибиторов АПФ различна, что обуславливает важные фармакодинамические и фармакокинетические свойства, присущие только отдельным представителям класса. Основными особенностями этих препаратов являются различный гемодинамический эффект и длительность действия, разная способность уменьшать уровень ангиотензина II в плазме крови и тканях, связанная с различной силой и избирательностью связывания с АПФ и отдельными его доменами и с различной тканевой селективностью, различная степень увеличения концентрации брадикинина и оксида азота в плазме крови и различная степень подавления активности симпатической нервной системы.

Предположение о том, что среди достаточно большого числа различных ингибиторов АПФ препараты, обладающие высоким сродством с тканевым АПФ, могут оказаться особенно эффективными при состояниях, не сопровождающихся явной активацией ренин-ангиотензиновой системы (например, при стабильной ИБС без нарушения функционального состояния ЛЖ), было проверено в нескольких многоцентровых исследованиях эффективности ингибиторов АПФ в отношении вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф у больных с повышенным риском последних и отсутствием сердечной недостаточности.

В масштабном исследовании HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, 2000), проведенном в 129 исследовательских центрах Канады, 27 центрах США, 76 центрах 14 западноевропейских стран, 30 центрах Аргентины и Бразилии и 5 центрах Мексики, был рандомизирован 9541 больной (в том числе 2480 женщин) с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф (перенесенный ИМ, стенокардия, клинически выраженный периферический атеросклероз, сахарный диабет I или II типа в сочетании с заболеванием сердечно-сосудистой системы или одним из таких факторов риска, как "мягкая" гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, микроальбуминурия). Ранее ИМ переносило большинство пациентов, включенных в это исследование. Больным назначались ингибитор АПФ рамиприл, витамин E в дозе 400 МЕ или плацебо.

Первоначально планировалось продолжить наблюдение за больными в среднем 3,5 года, но до окончания этого срока было решено продлить наблюдение за больными до 5 лет для обеспечения достижения полного эффекта терапии. Однако уже в марте 1999 года Комитет по мониторингованию принял решение приостановить исследование в связи с полученными бесспорными доказательствами благотворности рамиприла. Таким образом, длительность терапии составила в среднем 4,5 года. Первичной конечной точкой исследования была суммарная частота ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистой причины, каждый из этих исходов был также проанализирован в отдельности. Общая смертность, необходимость реваскуляризации, госпитализация по поводу

нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности, осложнения, связанные с диабетом, составили вторичные конечные точки исследования.

Первичной конечной точки исследования достигли 651 больной в группе рамиприла (14%) и 826 больных (17,8%) в группе плацебо, что явилось отражением снижения абсолютного риска сердечно-сосудистых осложнений на 3,8% или статистически высокодостоверного снижения суммарного ОР на 22% ($p < 0,001$). Лечение рамиприлом привело к снижению сердечно-сосудистой смертности на 25% ($p < 0,001$), риска ИМ на 20% ($p < 0,001$) и риска первичного инсульта на 31% ($p < 0,001$). Рамиприл достоверно на 16% ($p < 0,005$) снизил также общую смертность. Было отмечено снижение риска развития сердечной недостаточности ($p < 0,001$), реваскуляризации ($p < 0,002$) и макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета ($p < 0,03$), а также снижение на 31% ($p < 0,001$) частоты новых случаев сахарного диабета [55]. Рамиприл снизил частоту комбинированной конечной точки по сердечной недостаточности, включавшей смерть от прогрессирования сердечной недостаточности, необходимость госпитализаций по причине сердечной недостаточности и развитие новых случаев сердечной недостаточности, на 23% ($p < 0,001$) [4]. Положительный эффект рамиприла не зависел от пола пациентов, наличия или отсутствия диабета, наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии, возраста больных (моложе или старше 65 лет), наличия или отсутствия исходной гипертензии, наличия или отсутствия микроальбуминурии. Эффективность рамиприла была зафиксирована у больных как с ИБС, так и при ее отсутствии, как у больных, перенесших ИМ и без него, у больных с документированной ФВ 40% и более ($p < 0,001$), и не зависела от того принимали ли больные аспирин или другие антиагреганты, бета-блокаторы, антилипидемические или антигипертензивные препараты в период рандомизации. Фактически длительно действующий ингибитор АПФ рамиприл снижал частоту смерти, развития ИМ, инсульта, необходимость реваскуляризации, частоту развития остановки сердца, сердечной недостаточности, осложнений диабета и появления новых случаев диабета у широкого спектра больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Лечение рамиприлом 1000 больных в течение четырех лет позволило предотвратить примерно 150 осложнений у 70 больных [55]. Впечатляющие результаты исследования NOPE позволили АНА включить его в десятку лучших исследований 1999 года. Следует отметить, что рамиприл применяли в высокой дозе 10 мг, но, несмотря на это, в исследовании NOPE было отмечено значительно меньшее снижение АД, чем в других исследованиях с рамиприлом. Существенное снижение риска сердечно-сосудистых катастроф было расценено как следствие собственно вазопротекторного действия ингибитора АПФ. Подтверждением данного вывода явились результаты

прямого измерения толщины интимо-медийного слоя сонных артерий у больных из исследования HOPE, в отдельном субисследовании SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E). По этим данным, под влиянием рамиприла наблюдали достоверное дозозависимое и независимое от степени снижения АД уменьшение прогрессирования атеросклероза (снижение риска на 33% по сравнению с группой плацебо) [31].

В небольшом датском исследовании APRES (The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study, 2000) оценивалась эффективность рамиприла по сравнению с плацебо после реваскуляризации у больных с предоперационной стабильной стенокардией и асимптомной умеренной дисфункцией ЛЖ. В течение периода наблюдения в среднем 33 месяца было выявлено снижение ОП сердечной смерти на 86% ($p=0,032$) и снижение риска по конечным точкам, включавшим сердечную смерть, развитие острого ИМ или клинически выраженной сердечной недостаточности на 58% ($p=0,031$), сердечную смерть или развитие острого ИМ – на 78% ($p=0,034$), сердечную смерть или развитие клинически выраженной сердечной недостаточности – на 61% ($p=0,024$) [27].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании PART-2 (Prevention of Atherosclerosis with Ramipril Trial-2, 2000) были изучены эффекты рамиприла в дозе 5 (17% больных) или 10 мг (83% больных) на каротидный атеросклероз и гипертрофию ЛЖ у больных с атеросклерозом коронарных, церебральных или периферических артерий. Рамиприл не влиял на каротидный атеросклероз у больных с коронарным или иным артериальным окклюзивным поражением, однако уменьшал массу ЛЖ. В течение 4 лет наблюдения ОП развития конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин и частоту госпитализаций в связи с развитием больших сердечно-сосудистых осложнений, составил 0,95, при этом отмечалась тенденция понижения сердечно-сосудистой смертности (ОП–0,45) и частоты больших коронарных осложнений (ОП–0,66) в группе рамиприла [32].

В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, 2001), посвященном изучению возможностей диуретика индапамида и ингибитора АПФ периндоприла в профилактике повторных мозговых инсультов, анализ сердечных исходов показал снижение на 38% ОП развития нефатального ИМ, на 26% – сердечной недостаточности и на 26% – развития больших коронарных осложнений в группе больных, терапия которых включала комбинирование индапамида с периндоприлом [39,40].

В крупномасштабном исследовании EUROPA (The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease, 2003), проведенном в 24 странах Европы, лечение периндоприлом

привело к существенному снижению комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и реанимированная остановка сердца, $p=0,0003$) [19].

Следует отметить, что по ходу проведения исследования EUROPA имело место изменение протокола. Ко времени окончания первоначально предполагаемой длительности исследования (более, чем через 4 года после начала включения больных) была изменена первичная конечная точка. Первичная конечная точка первоначально определялась как комбинация общей смертности, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии и остановки сердца с успешной реанимацией. Изменения в протоколе исследования были продиктованы следующими причинами. Во-первых, в клиническую практику были введены новые методы, которые позволили увеличить чувствительность и точность выявления ИМ у больных с острым коронарным синдромом.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов, все больные с повышенным уровнем маркеров миокардиального некроза (МВ фракция креатинкиназы, сердечные тропонины Т или I) должны рассматриваться как больные с ИМ и должны отделяться от больных с нестабильной стенокардией без некроза миокарда. Поэтому нестабильная стенокардия была исключена из первичной конечной точки. В связи с этим, однако, нельзя не согласиться с мнением, что остается неясным как были ретроспективно использованы новые рекомендации, появившиеся в конце 2002 года, в исследовании, включение в которое началось в 1997 году. Среди тех больных, у которых для диагностики использовалось определение креатинкиназы, могло быть существенно меньшее число инфарктов и больше случаев нестабильной стенокардии, чем среди больных, у которых определялся уровень тропонинов [58]. Во-вторых, вклад сердечно-сосудистой смертности в общую смертность в популяции исследования оказался меньше, чем ожидалось, поэтому вместо общей смертности в первичную конечную точку была включена сердечно-сосудистая смертность, а первоначальная конечная точка исследования была сохранена как первая вторичная конечная точка. В связи с новой первичной конечной точкой было необходимо накопление определенного числа событий, поэтому продолжительность исследования была увеличена на 1 год.

В группе периндоприла 488 больных (8%) достигли первичной конечной точки по сравнению с 603 (9,9%) больными в группе плацебо, что отражает снижение абсолютного риска на 1,9% или снижение ОР на 20% ($p=0,0003$). Благотворный эффект периндоприла начал проявляться к концу первого года (недостойное снижение ОР на 10%; $p=0,35$), постепенно возрастал и был последовательным во всех возрастных подгруппах у больных с и без гипертонии, сахарного диабета или ранее перенесенного ИМ, а также у больных, получающих ли-

пидснижающую терапию и бета-блокаторы. По сравнению с плацебо лечение периндоприлом приводило к снижению практически всех вторичных конечных точек, однако по ряду точек изменения были недостоверными. В частности, имело место небольшое, но достоверное снижение на 14% первой вторичной конечной точки, включавшей общую смертность, нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию и реанимированную остановку сердца ($p=0,0009$). Госпитализация по поводу сердечной недостаточности при лечении периндоприлом уменьшалась на 39% ($p=0,002$). Вместе с тем на частоту случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний периндоприл достоверного действия не оказал. Кроме того, назначение периндоприла не повлияло и на риск возникновения инсультов. Доза периндоприла 8 мг один раз в день, использованная в этом исследовании, в целом хорошо переносилась, однако у 7% больных возникла необходимость снижения дозы с 8 до 4 мг. Специфические побочные эффекты, такие как кашель, гипотензия или патологическое повышение уровня креатинина, были нечасты [19].

В многоцентровом рандомизированном исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis, 2004), проведенном в США, Канаде и Европе, изучалось влияние препаратов с гипотензивным действием амлодипина и эналаприла в сравнении с плацебо на частоту развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных ИБС и нормальным уровнем артериального давления. В анамнезе у 4% больных имелся инсульт, у 18 – диабет, у 8 – стабильная стенокардия IV функционального класса, 38% больных перенесли ранее инфаркт миокарда, 28 подвергались ангиопластике или стентированию, а 8% – аорто-коронарному шунтированию (АКШ). Через 2 года наблюдения первичная конечная точка, включавшая частоту развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них, существенно не различалась в группах эналаприла и плацебо (соответственно 20,2 и 23,1%; $p=0,16$). Более того, имела место тенденция недостоверно большей смертности в группе больных, которые получали эналаприл: общая смертность составила 1,2 в группе эналаприла и 0,9% в группе плацебо ($p=0,67$), а сердечно-сосудистая смертность – соответственно 0,7 и 0,3% ($p=0,16$) [35]. В другом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial, 2000) у больных с ИБС было изучено влияние липидснижающей терапии симвастатином и ингибирования АПФ эналаприлом в отдельности и в комбинации по сравнению с плацебо на прогрессирование или регрессию ИБС. В течение периода наблюдения в среднем 47,8 месяцев в подгруппе больных, получавших эналаприл, у меньшего числа пациентов, чем в подгруппе плацебо, достигалась комбинированная конечная точка, включавшая смерть, развитие ИМ и инсульта (16

по сравнению с 30, $p=0,043$), однако по общей смертности подгруппы не различались, кроме того, эналаприл не улучшал показатели количественной коронарной ангиограммы больных [48].

В многоцентровом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании QUIET (The Quinapril Ischemic Event Trial, 2001) у больных с ИБС ингибитор АПФ квинаприл в суточной дозе 20 мг в течение 27 месяцев не влиял на частоту комбинированной первичной клинической конечной точки (хотя имело место недостоверное снижение ОР на 13%) или на прогрессирование коронарного атеросклероза. Сердечная смерть имела место у 1,5% больных в группе плацебо и у 1,4% больных в группе квинаприла, развитие нефатального ИМ – у 4,6 и 4,1% больных, АКШ было проведено у 11,9 и 13,2% больных, а ангиопластика – у 26,6 и 25,4% больных соответственно [38]. Возможно, однако, что если бы это исследование включило большее число больных и продолжалось более 2 лет, могла бы быть достигнута статистическая достоверность.

В рандомизированном слепом исследовании IMAGINE (The Ischemia Management with Accupril post bypass Graft via Inhibition of angiotensin coNverting Enzyme, 2005), проведенном в 57 центрах Бельгии, Канады, Франции и Нидерландов, было изучено влияние ингибитора АПФ квинаприла (аккуприл) на краткосрочные и долгосрочные исходы после АКШ у 2553 больных с нормальной функцией ЛЖ. Аккуприл назначался на 7-10 день после АКШ, доза титровалась до 40 мг в день и лечение продолжалось в течение 12 месяцев. Первичная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смертность, реанимированную остановку сердца, развитие нефатального ИМ, необходимость коронарной реваскуляризации, госпитализации по причине нестабильной стенокардии, документированную стенокардию, не требующую госпитализации, инсульт и сердечную недостаточность, требующую госпитализации, была выше в группе квинаприла, чем в группе плацебо ($ОР=1,15$; $p=0,224$). Следует отметить наличие относительно низкого риска у больных, включенных в исследование, например, ИМ ранее переносили только 39% больных, а сахарный диабет имелся у 10%. Кроме того, высокая доза аккуприла привела к развитию большого числа гипотензий (12%) и кашля (21%). Пока недостаточно ясно, обусловлены ли такие отрицательные результаты с квинаприлом отсутствием у ингибиторов АПФ эффекта класса в отношении вторичной профилактики ИБС [54]. Имеется мнение, что большинство ранних осложнений после АКШ связаны с хирургической техникой, на которую ингибиторы АПФ не могут оказать влияния. Кроме того, многие хирурги считают, что низкое АД связано с ранним закрытием шунтов, поэтому не рекомендуют назначение ингибиторов АПФ в ранний период (по крайней мере в первые 7-10 дней) после АКШ без наличия четких показаний [10].

В целом, два крупных исследования HOPE и EUROPA показали,

что ингибиторы АПФ могут снижать частоту сосудистых осложнений у больных без сердечной недостаточности. Расчеты показали, что для предупреждения одного события в год, входившего в первичную конечную точку исследования EUROPA (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, реанимированная остановка сердца), необходимо ежегодно лечить 221 больного, отвечающего критериям включения в это исследование. Столько же таких больных нужно лечить, чтобы предупредить событие, входившее в первичную конечную точку HOPE (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт). Для того же, чтобы предупредить одно событие в год у больных, отвечающих критериям включения в HOPE, нужно ежегодно лечить рамиприлом 117 человек, т.е. почти вдвое меньше [58]. Однако из исследований HOPE и EUROPA не исключались больные с систолической дисфункцией ЛЖ, что послужило основанием проведения еще одного крупного исследования.

Многоцентровое исследование PEACE (The Prevention of Events with ACE inhibition, 2004) было проведено в 187 центрах Канады, Италии, Пуэрто-Рико и США с целью определения способности ингибитора АПФ трандолаприла снижать риск сосудистых осложнений не только у больных без клинических признаков сердечной недостаточности, но и без асимптомной систолической дисфункции ЛЖ. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании больные старше 50 лет с доказанной стабильной ИБС принимали плацебо или трандолаприл в дозе 4 мг в день. Из исследования исключались больные с ФВ ЛЖ ниже 40% или креатинином сыворотки больше 177 ммоль/л. Больные включались в исследование после двухнедельной фазы определения толерантности к 2 мг трандолаприла. По первоначальному замыслу предполагалось рандомизировать более 14000 больных с первичной конечной точкой смерти или развития ИМ. В связи с недостаточным набором больных первичная конечная точка была расширена и включила коронарную реваскуляризацию, и это увеличение частоты исходов позволило ограничиться набором 8290 больных. Средний период наблюдения составил 4,8 лет. Средний возраст включенных в исследование больных был равен 64 годам, 54% из них ранее переносили ИМ, диабет имел место только у 17% больных. 90% больных получали аспирин, 70% – липидснижающие препараты, 60% – бета-блокаторы, 72% больных ранее подвергались реваскуляризации, 19% больных первая или повторная реваскуляризация проводилась в период участия в исследовании.

Трандолаприл не снизил достоверно ни первичную конечную точку, ни планировавшиеся вторичные конечные точки. В группе трандолаприла по сравнению с группой плацебо было отмечено только на 6 смертей меньше. Достоверно лучше в группе трандолаприла оказались только частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 19%, $p=0,048$) и комбинированная частота госпитализаций

и смерти в связи с сердечной недостаточностью (на 24%, $p=0,018$). Результаты исследования PEACE были расценены как нейтральные [50]. Обращает на себя внимание, однако, что доверительные интервалы, отграничивающие умеренные эффекты ингибитора АПФ на одинаковые конечные точки во всех трех исследованиях частично перекрываются. Действительно, в отношении наиболее строгой конечной точки – общей смертности – относительная и абсолютная благотворность в исследованиях PEACE (11 и 0,9% соответственно), EUROPA (11 и 0,8%) и HOPE (16 и 1,8%) была примерно одинаковой.

Можно отметить наличие ряда существенных предпосылок к нейтральному результату исследования PEACE. У больных, включенных в это исследование, проводилось более интенсивное лечение факторов риска, чем в исследованиях HOPE и EUROPA. Так, в исследовании PEACE антилипидемические препараты исходно принимали 70% больных, тогда как в исследовании HOPE – только 29 и в исследовании EUROPA – 56%. Более того, 72% больных до включения в исследование PEACE подвергались коронарной реваскуляризации, по сравнению с 54 в EUROPA и 40% в HOPE. Поэтому не являлось неожиданным, что при более интенсивном лечении ИБС и модификации факторов риска, в исследовании PEACE в группе больных, получавших плацебо, побочные сердечно-сосудистые исходы были существенно ниже, чем в исследованиях EUROPA и HOPE. Действительно, в группах плацебо смертность от сердечно-сосудистых причин в общей структуре смертности составляла 63% в HOPE, 59% в EUROPA и только 47% в PEACE, а для сравнения можно указать, что в общей популяции этот показатель равен 35%. Более того, несмотря на доказанность наличия ИБС у больных, включенных в исследование PEACE, и анамнеза перенесенного ИМ у 55% из них, годовичная смертность от всех причин в этом исследовании составила 1,6%, что сопоставимо с тем же показателем в общей популяции.

Вышеизложенное явилось предпосылкой предположения, что именно существенно низкий риск больных, включенных в исследование PEACE, обусловил нейтральное действие трандолаприла. Косвенным подтверждением такого заключения может служить недавний анализ результатов PEACE в подгруппах больных с более высоким риском. Например, если в целом средняя скорость клубочковой фильтрации составляла 77,6 мг/мл/1,73 кв.м, то у 16,3% больных этот показатель был меньше чем 60 мг/мл/1,73 кв.м. И именно у больных со сниженной функцией почек трандолаприл достоверно снижал общую смертность на 27% ($p=0,02$) по сравнению с плацебо [46]. Кроме того, фактически большинство больных в исследовании PEACE принимало статины, а, как показали исследования TREND [34] и QUIET [38], у больных с ИБС без дисфункции ЛЖ ингибитор АПФ квинаприл был эффективен только при повышенных концентрациях холестерина липопротеидов

низкой плотности. Возможно также, что могли бы быть эффективными более высокие дозы трандолаприла, учитывая тот факт, что в исследованиях EUROPA и HOPE применялись именно высокие дозы ингибиторов АПФ. Еще одно существенное отличие исследования PEACE от исследований HOPE и EUROPA обусловлено выбором первичной конечной точки исследования. Третьей составляющей первичной конечной точки (наряду с твердыми: кардиоваскулярная смертность и развитие нефатального ИМ) в исследовании по трандолаприлу была выбрана коронарная реваскуляризация, представляющая собой в отличие от инсульта в HOPE и реанимированной остановки сердца в EUROPA, не твердую точку, а мягкую, во многом зависящую от субъективных решений, связанных с медицинской практикой конкретного учреждения. Вместе с тем, хотя в исследовании TRACE трандолаприл достоверно снижал смертность и не может считаться неэффективным, нельзя исключить и возможность того, что не все ингибиторы АПФ эффективны в одинаковой степени и их эффективность у больных без дисфункции ЛЖ модифицируется различной липофильностью или другими неидентифицированными факторами [37].

Недавно были представлены два новых мета-анализа применения ингибиторов АПФ у больных с ИБС без систолической дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности. В один из мета-анализов было включено 7 клинических исследований сроком не менее 2 лет (среднее время наблюдения $\pm$ 4,4 года), объединивших 33960 больных ИБС без систолической дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности. Пять из этих исследований включали только больных с документированной ИБС; одно — больных с документированной ИБС (80%) или лиц с диабетом и как минимум одним дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, одно — лиц с ИБС и транзиторной ишемической атакой или перемежающейся хромотой в анамнезе. Оказалось, что по сравнению с плацебо, ингибиторы АПФ достоверно снижали риск общей смертности [отношение шансов (ОШ) 0,86; 95% ДИ от 0,79 до 0,93], сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,81; 95% ДИ от 0,73 до 0,90), ИМ (ОШ 0,82; 95% ДИ от 0,75 до 0,89) и инсульта (ОШ 0,77; 95% ДИ от 0,66 до 0,88). Также снижались и другие конечные точки, включающие реанимированную остановку сердца, риск реваскуляризации миокарда, и госпитализации из-за сердечной недостаточности. Авторы пришли к выводу, что ингибиторы АПФ снижают общую смертность и частоту крупных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС без систолической дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточностью [16].

Другой мета-анализ объединил данные 29805 больных с атеросклерозом, но без систолической дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности, которые участвовали в исследованиях HOPE, EUROPA и PEACE. Выяснилось, что за 4,5 года наблюдения ингибиторы АПФ по

сравнению с плацебо достоверно снижали общую смертность (7,8% против 8,9%, ОШ 0,86; 95% ДИ от 0,79 до 0,94, $p=0,0004$), сердечно-сосудистую смертность (4,3% против 5,2%, $p=0,0002$), частоту нефатального инфаркта миокарда (5,3% против 6,4%, ОШ 0,82; 95% ДИ от 0,75 до 0,91, $p=0,0001$) и инсульта (2,2% против 2,8%, ОШ 0,77; 95% ДИ от 0,66 до 0,89, $p=0,0004$). Аналогичные результаты были отмечены относительно сердечной недостаточности (2,1% против 2,7%, ОШ 0,77; 95% ДИ от 0,67 до 0,90, $p=0,0007$) и АКШ (6,0% против 6,9%, ОШ 0,87; 95% ДИ от 0,79 до 0,96, $p=0,0036$), но не для ангиопластики (7,4 против 7,6, ОШ 0,97; 95% ДИ от 0,89 до 1,06, $p=0,481$). В целом, на каждую тысячу пациентов, получавших ингибиторы АПФ 4,5 года, у 21 больного были предотвращены сердечно-сосудистые события. В пяти других исследованиях, включавших больных с систолической дисфункцией ЛЖ (SOLVD-P, AIRE, SAVE, SOLVD-T, TRACE), трехлетняя терапия ингибиторами АПФ у каждой тысячи больных предотвратила сердечно-сосудистые события у 50. Авторы мета-анализа считают, что вопрос применения ингибиторов АПФ должен быть рассмотрен у каждого больного с атеросклерозом [15].

Хотя считается, что все ингибиторы АПФ примерно одинаково эффективны, при выборе конкретного препарата целесообразно выбирать тот, который был изучен в аналогичной ситуации и для которого известны эффективные дозы. Не может быть причин для использования препарата, который у определенной категории больных не изучался, если есть конкретный препарат, эффективность которого для данного контингента больных доказана. С этой позиции по крайней мере для двух ингибиторов АПФ – рамиприла и периндоприла – эффективность в плане вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС, в том числе у больных, перенесших ИМ, доказана и определены эффективные дозы. С удовлетворением можно отметить, что оба ингибитора АПФ – и рамиприл («Хартил» компании «Эгис») и периндоприл («Престариум» компании «Сервье») зарегистрированы в Армении и доступны в широкой аптечной сети.

Поступила 30.11.07

Անգիոտենզին վերակերպող ֆերմենտի արգելակիչների կիրառումը սրտամկանի ինֆարկտի և սրտի իշեմիկ հիվանդության երկրորդային կանխարգելման ժամանակ

Կ.Գ.Աղամյան, Ա.Բ.Նարգիզյան, Լ.Ռ.Թումասյան

Ներկայացված են համաշխարհային գրականության տվյալները սրտամկանի ինֆարկտի և սրտի իշեմիկ հիվանդության երկրորդային կանխարգելման ժամանակ անգիոտենզին վերակերպող ֆերմենտի արգելակիչների կիրառման վերաբերյալ:

The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in myocardial infarction and for secondary prevention of ischemic heart disease

K.G. Adamyan, A.B. Nargizyan, L.R. Toumasyan

The presented data concern the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of acute myocardial infarction and secondary prevention of ischemic heart disease.

Литература

1. Ambrossioni E., Borghi C., Magnani B. et al. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction, *NEJM*, 1995; 332:80.
2. Anonymous. PREAMI: Perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction: study rationale and design, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2000; 14:671.
3. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction), *JACC* 2004; 44: E1.
4. Arnold J.M.O., Yusuf S., Young J. et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study, *Circulation*, 2003; 107:1284.
5. Borghi C., Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study, *Am. Heart J.*, 2003; 145: 80.
6. Borghi C., Bacchelli S., Degli Esposti D., Ambrosioni E. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction, *Am. Heart J.*, 2006; 152: 470.
7. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Post acute myocardial infarction: The Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS), *Am. J. Hypertens.*, 1997; 10 (Part 2):247S.
8. Borghi C., Marino P., Zardini P. et al. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party, *Am. Heart J.*, 1998; 136:213.
9. Buch P., Rasmussen S., Abildstrom S.Z. et al. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction: follow-up to 12 years, *Eur. Heart J.*, 2004; 26:145.
10. Canadian Local-Thought Leader Perspectives in Cardiology. ACE Inhibitors for the Treatment of Coronary Artery Disease: A Canadian Local-Thought Leader Perspective From Martin Myers, MD. Posted 10/26/2005. www.medscape.com.
11. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute myocardial infarction: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial, *Chin. Med. J.*, 1997; 110:834.
12. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-I), *Lancet*, 1995; 345:686.
13. Cleland J.G., Erhardt L., Murray G. et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators, *Eur. Heart J.*, 1997; 18:41.

14. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study, *Eur. Heart J.*, 2006, Sep. 8; [Epub ahead of print].
15. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., Simoons M.L., Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials, *Lancet*, 2006; 368(9535):581.
16. Danchin N., Cucherat M., Thuillez C., MD et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Coronary Artery Disease and Absence of Heart Failure or Left Ventricular Systolic Dysfunction. An Overview of Long-term Randomized Controlled Trials, *Arch. Intern. Med.*, 2006; 166:787.
17. De Kam P.J., Voors A.A., van den Berg M.P. et al. Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilation after myocardial infarction in patients receiving thrombolysis: result of meta-analysis of 845 patients, FAMIS, CAPTIN and CATS Investigators, *JACC* 2000; 36:2047.
18. Erhardt L., MacLean A., Ilgenfritz J. et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure, *Eur. Heart J.*, 1995;16:1892.
19. Fox K.M. EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study), *Lancet*, 2003;362:782.
20. Foy S.G., Crozier I.G., Turner J.G. et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study), *Am. J. Cardiol.*, 1994; 73:1180.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial, *JACC*, 1996; 27:337.
22. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction, *Lancet*, 1994; 343:1115.
23. Gunnar R.M., Bourdillon P.D., Dixon D.W. et al. ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (subcommittee to develop guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction), *Circulation*, 1990; 82: 664.
24. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) study, *Lancet*, 1997; 349:1493.
25. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group). ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infection, *Lancet*, 1994;345:669.
26. Kingma J.H., van Gilst W.H., Peels K.H. et al. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS), *Eur. Heart J.*, 1994; 15:898.
27. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES), *JACC*, 2000; 35:881.
28. Kleber F.X., Sabin G.V., Winter U.J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in preventing remodeling and development of heart failure after acute myocardial infarction: results of the German multicenter study of the effects of captopril on cardiopulmonary exercise parameters (ECCE), *Am. J. Cardiol.*, 1997; 80(3A):4.
29. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group., *NEJM* 1995; 333:1670.
30. Latini R., Maggioni A.P. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials, *Circulation*, 1995; 92:313-27.
31. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE), *Circulation*, 2001;103:919.

32. MacMahon S., Sharpe N., Gamble G. et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril, JACC, 2000; 36:438.
33. Maggioni A.P. ACE inhibitor treatment after myocardial infarction, Eur. Heart J., 1999; 19(Suppl.Q):7.
34. Mancini G.B., Henry G.C., Macay C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease, Circulation, 2004; 94:258.
35. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: A randomized controlled trial, JAMA, 2004; 292:2217.
36. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial, NEJM, 1992; 327:669.
37. Pitt B. ACE inhibitors for patients with vascular disease without left ventricular dysfunction — may they rest in peace? NEJM, 2004; 351:2115.
38. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function, Am. J. Cardiol., 2001; 87:1058.
39. PROGRESS Collaborative Group. Effect of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease, Eur. Heart J., 2003; 24:475.
40. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack, Lancet, 2001; 358:1033.
41. Renkin J. Clinical benefit of angiotensin converting enzyme inhibition after acute myocardial infarction: myocardial reperfusion revisited, J. Hypertens., Suppl., 1996; 14:S15.
42. Ryan T.J., Anderson J.L., Antman E.M. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction: Executive Summary. Circulation, 1996; 94:2341.
43. Shen W., Li M., Gong L. Beneficial effects of captopril on prognosis in patients with acute myocardial infarction. Shanghai Secondary Prevention of Acute Myocardial Infarction Study Group, Chin. Med. J., 1996; 109:588.
44. Shen W., Li M., Hu H. et al. Cardiac protection by long-term treatment with captopril in patients with acute myocardial infarction, Chin. Med. J., 1998; 111:139.
45. Smith S.C. Jr, Blair S.N., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology, Circulation, 2001; 104:1577.
46. Solomon S.D., Rice M.M., Jablonski K. et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial, Circulation, 2006; 114:26.
47. Swedberg E., Held P., Kjeksus J. et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS-II), NEJM, 1992; 327:678.
48. Teo K.K., Burton J.R., Buller C.E. et al. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The SCAT trial, Circulation, 2000; 102:1748.
49. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence heart failure, Lancet, 1993; 342:821.
50. The PEACE trial investigators. Angiotensin converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease, NEJM, 2004; 351:2058.

51. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease, Eur. Heart J., 2004; 25:1454.
52. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text, Eur. Heart J., 2006.
53. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, Eur. Heart J., 2003; 24:28.
54. Van Gilst W.H., Warnica J.W., Baillot R. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function Ischemia Management with Accupril post-bypass graft via inhibition of angiotensin-converting enzyme (IMAC-INE) compared with the other major trials in coronary artery disease, Am. Heart J., 2006; 51: 1240.
55. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, NEJM, 2000; 342:145.
56. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция), М., 2002.
57. Грацианский Н.А. Рекомендации ВНОК «Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ» 2004 года. Краткое изложение, Сердце, 2005; 2, с. 93.
58. Грацианский Н.А. Уменьшение риска осложнений атеросклеротических заболеваний сосудов - очевидно эффект класса ингибиторов ангиотензин превращающего фермента. Результаты EUROPA дополнили данные HOPE. Сайт Центра атеросклероза. Htm.
59. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ромашкин А.В. Безопасность и эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда, Российский кардиологический журнал, 1998; N 1.

Малярия в Армении

А.Ш. Кешишян, Ю.Т. Алексанян

*НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А.Б.Алексаняна МЗ РА
0011, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: лихорадочные заболевания, маляриогенный потенциал, эпидемическая вспышка, анофелогенные водоёмы, элиминация малярии

Среди многочисленных проблем в области тропической патологии проблема малярии занимает особое место, сохраняя свою актуальность и значимость для более чем 100 стран мира. Будучи одним из древнейших заболеваний, известных человечеству, малярия и сегодня является причиной более 1 млн смертей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), малярия входит в группу из 7 важнейших инфекционных болезней, которые являются причиной половины преждевременных смертей детей и подростков в мире. За период с 1945 по 1993 гг. от трёх наиболее социально-экономически значимых инфекций (малярии, туберкулёза и СПИДа) умерли 150 млн человек [23]. Более 3,2 млрд людей живут на территориях, находящихся под риском заражения малярией [24].

В настоящей работе изучены исторические этапы и опыт борьбы с малярией с древнейших времен и до наших дней. Изучено влияние климатических, экологических, социальных факторов на распространение малярии. В работе применены статистические, эпидемиологические, паразитологические и энтомологические методы исследований.

Первые упоминания о малярии в Армении относятся к древнейшему периоду. Широкому распространению малярии в Армении способствовали как географическое расположение, так и климатические условия страны. То обстоятельство, что Армения находилась на пересечении больших торговых путей с востока на запад и с юга на север, способствовало проникновению на ее территорию различных возбудителей малярии.

Первые, встречающиеся в литературе упоминания о предпосылках появления лихорадочных заболеваний на равнинных территориях Армении, восходят к древнейшему периоду страны – ко II веку до н.э. Так, согласно Мовсесу Хоренаци, один из правителей древней Армении Вагаршак II с целью оздоровления сырых и заболоченных областей Тайка и Коха, расположенных в Северной Армении, население которых

страдало лихорадочными заболеваниями, разбил на указанных территориях сады и цветники, создав для своего летнего местопребывания нечто вроде климатических стоянок (цит. по Л.А.Оганесяну) [11].

Об отрицательном влиянии климатических условий на здоровье населения и, как следствие этого, на распространение различных болезней, в первую очередь таких, как малярия, свидетельствует Мовсес Хоренаци. Описывая вынужденное переселение жителей армянской столицы Арташат, основанной во II веке до н.э., в Двин, Хоренаци отмечает: "В то время Арей сопутствовал солнцу и дули знойные, зараженные, зловонные ветры. Жители Арташата, будучи не в состоянии выносить это, охотно согласились на перемещение". Двин, который располагался к северу-западу от Арташата, с населением 100 000 стал новым торговым центром на международных торговых путях [6].

В древней и средневековой армянской литературе нередко можно встретить многочисленные описания болотистых территорий, которые имеют различные названия: *мецмор* — большие болота, *шамб* — трясына.

По мнению древнегреческого географа и историка Страбона, река Аракс, в I веке до н.э. не имея строго определенного русла, разветвлялась на сорок рукавов, которые протекали, разливаясь в глубь страны, заболачивая там довольно большие пространства [16].

Дошедший до нас многочисленный фактический материал указывает на то, что широкому распространению в древней Армении лихорадочных заболеваний, и в частности малярии, способствовало получившее значительное распространение в предгорных и долинных областях возделывание рисовой (чалтычной) культуры. В этих условиях совершенно не случайно, что первая оригинальная медицинская книга, написанная на армянском языке в XII веке, была посвящена вопросу о лихорадочных заболеваниях. "Утешение при лихорадках" является главным трудом Мхитара Гераци или, как именовали его современники, *великого Мхитара*, основоположника средневековой армянской медицины.

Согласно М.Гераци, причиной лихорадок при малярии является заплесневение четырех основных видов влаг — крови, слизи, желтой и черной желчи. М.Гераци применил термин *плесневая лихорадка*, совершенно отличающийся от того, который использовался в средневековой медицине, тем самым максимально приблизившись для своего времени к правильному пониманию природы инфекционного процесса [10].

Традиции армянской классической медицины были продолжены в творчестве крупнейшего армянского врача XV века Амирдовлата Амасиаци, которое является вершиной средневековой армянской медицины. Основным трудом ученого является книга "Польза медицины", которая служила практическим руководством для армянских вра-

чей вплоть до XVIII века. В книге значительное место отводится лихорадочным болезням, многие из которых представляют собой подробные описания различных проявлений малярии. В этих описаниях он строго придерживался основных положений Мхитара Гераца [2].

Сведения о малярии в Армении после XV века крайне малочисленны. Имеющаяся литература в основном отражает ситуацию по малярии, которая складывалась в Армении с конца XIX века.

Из доступной нам литературы явствует, что малярия была подлинным бичом для населения Армении [15,17].

В г.Эриване в 1912 г. 59% населения болело малярией, а в 1910 г. по Эчмиадзинскому уезду — 35 %. В ряде населенных пунктов, расположенных в пределах 10 км от Еревана, отмечалось прекращение прироста и даже вымирание населения [12, 18].

Малярия из года в год продолжала распространяться на новых территориях. Она стала регистрироваться в таких местностях и на таких высотах, где она в прошлом не регистрировалась. Случаи малярии были отмечены и в Александрополе (Гюмри), находящемся на высоте 1535 метров над уровнем моря, и в ряде других высокогорных районах.

Ситуация по малярии в Армении серьезно ухудшилась в связи с I мировой и гражданской войнами.

С целью предотвращения дальнейшего осложнения ситуации в 1919-1920гг. был сформирован Малярийный комитет, который должен был руководить противомаларийными работами. Было также принято решение о создании научного и общественного журнала "Малярия".

Систематическое изучение проблемы малярии в Армении по существу началось после организации в 1923 г. в Ереване Тропического института — первого научного учреждения в Армении и второго института такого профиля на территории СССР. На институт были возложены задачи проведения научных исследований по изучению вопросов диагностики, особенностей клинического течения, эпидемиологии, профилактики малярии и других паразитозов, разработке эффективных мер борьбы и профилактики.

В указанные годы была создана сеть противомаларийных учреждений, которая существенно возросла к 1934 г., когда в 18 из 24 малярийных районах республики были сформированы 25 тропических станций, 13 врачебных, 42 профилактических (фельдшерских) малярийных пунктов, 15 медицинских бригад и 4 малярийных отряда.

Анализ маляриологической ситуации, складывающейся в Армении за указанные годы, свидетельствует о том, что в деле распространения малярии существенную роль играл такой фактор, как массовая миграция населения, особенно в условиях, когда в отношении пришлого населения, обладающего повышенной восприимчивостью к малярии, не предпринимались необходимые противомаларийные мероприятия [13].

Заболеваемость малярией довоенного десятилетия характеризовалась наибольшим подъемом за 1931-1935гг. а за период, охватывающий 1936-1940гг., заболеваемость малярией снизилась до минимума. Выявляемость трехдневной малярии наибольшего уровня достигла в 1932 г., а за годы II мировой войны – в 1943 г. За 1940-1945гг. на отдельных территориях отмечался рост заболеваемости тропической малярией. Возбудитель четырехдневной малярии регистрировался в 0,2-0,6%. Следует отметить, что в 20-е годы XX столетия он имел значительный удельный вес.

Основными факторами, повлиявшими на рост заболеваемости малярией в республике в годы Великой Отечественной войны, были: усиление миграционных процессов среди населения и, в частности, прибытие значительного неиммунного населения, снижение сопротивляемости организма в связи с военными условиями, расширение территорий, отведенных для возделывания риса, увеличение обводненных и заболоченных площадей, резкое сокращение гидротехнических мероприятий и противоличиночных работ, недостаточный объем лечебно-профилактических мероприятий.

Снижение уровня заболеваемости малярией стало регистрироваться с 1945 г. [1,3,5].

В послевоенные годы, благодаря осуществлению комплексных мероприятий, заболеваемость малярией удалось снизить до довоенного уровня. Особо следует отметить, что с 1948г. в Армении для борьбы с комарами стали применяться препараты ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан) и ГХЦГ (гексахлорциклогексан). Применение в послевоенные годы этих препаратов позволило существенно снизить заболеваемость малярией. Борьба с малярией была признана национальным приоритетом.

Успехи в деле борьбы с малярией стали возможны благодаря разработке и внедрению научно обоснованной системы противомаларийных мероприятий, включающей введение в практику здравоохранения республики новых методов и средств борьбы с малярией.

В результате разработки и внедрения высокоэффективных комплексных мероприятий по борьбе с малярией с пятидесятых годов XX столетия стало отмечаться постепенное снижение заболеваемости. Первой в республике в 1949 г. была ликвидирована четырёхдневная малярия, в 1953г. – тропическая малярия, тогда же досрочно малярия была ликвидирована как массовое заболевание, а в 1963 г. была достигнута практическая ликвидация малярии в Армении [14], что было подтверждено в 1966 г. комиссией Минздрава Арм. ССР.

Таким образом, ликвидация малярии в Армении стала возможна благодаря осуществлению научно обоснованных комплексных мероприятий, государственному финансированию программы ликвидации малярии, созданию и эффективному функционированию системы

противомалярийных учреждений, самоотверженной деятельности научных и практических медицинских работников. Однако следует отметить, что в Армении, как и в ряде бывших союзных республик, существование системы противомалярийных учреждений в конце 50-х годов было признано нецелесообразным. История борьбы с малярией в Армении свидетельствует о том, что ликвидация противомалярийной службы было достаточно спорным и неоднозначным решением, повлекшим за собой:

- ликвидацию системы противомалярийных учреждений на высокомаляриогенных территориях,
- потерю специалистов по борьбе с малярией,
- существенное ухудшение состояния энтомологического контроля за переносчиком и как следствие этого восстановление его численности.

В дальнейшем ослабление мероприятий по борьбе с комарами в Армении, отказ от сплошных обработок, изменения в водном факторе, а также значительное сокращение применения хлорорганических инсектицидов привели к восстановлению популяции малярийных комаров [9].

Хотя с 1963 г. в Армении не было зарегистрировано ни одного случая малярии местного происхождения, наметилась тенденция к учащению случаев завозной малярии.

В период ликвидации малярии неоднократно отмечалось, что для Армении реальна угроза возникновения локальных эпидемических вспышек малярии. Принимая во внимание близость Армении к Ирану и Турции, развитие туризма в страны Африки и Азии, регулярный приезд в Армению лиц из стран, неблагополучных по малярии, ситуацию, складывающуюся в Азербайджане и Грузии, реально возрастала угроза завоза и распространения малярии.

Изучение маляриологической ситуации, которая складывалась в СССР в постликвидационный период, охватывающий 1960-1991 гг., свидетельствует о том, что за указанный период неоднократно происходило восстановление местной передачи *vivax* малярии в Закавказье и Средней Азии.

Распространение малярии детерминруется рядом факторов, из числа которых особое значение имеет миграция населения, в связи с возможностью завоза инфекции на ранее оздоровленные территории. Особую угрозу в плане возникновения местной малярии представляет завоз трехдневной малярии из-за хорошей адаптированности возбудителя к условиям умеренного климата и к переносчику.

Ситуация по малярии в Армении начала ухудшаться с 1994 г. Так, если в 1993 г. на территории республики не было зарегистрировано ни одного завозного случая малярии, то в 1994 г. число случаев достигло 196. В 1995 г. произошло дальнейшее увеличение завоза: было заре-

гистрировано уже 502 случая (в т. ч. у детей до 14 лет – 16 случаев). Анализ эпидемиологической ситуации, складывающейся в Армении, показал, что локальные вспышки малярии возникли в результате возвращения военнослужащих с территорий, неблагополучных по малярии. Таким образом, пусковым механизмом возникновения эпидемического процесса стали завозные случаи малярии, в результате чего возникла ситуация, которую можно определить как эпидемическую вспышку трехдневной малярии. Эпидемическая вспышка малярии фактически возникла после завершения в 1963г. программы ликвидации малярии в Армении в условиях, когда источник инфекции был реально исчерпан.

Рост масштабов завоза трехдневной малярии при отсутствии мероприятий, направленных на предотвращение последствий завоза, привел к функционированию эндемичных в прошлом очагов малярии. Следует особо отметить, что завоз трехдневной малярии привел к возникновению эпидемического процесса и из-за высокой адаптированности завозимого в республику возбудителя к сходным экологическим условиям Армении. Высокий маляриогенный потенциал большинства районов республики и дальнейшее увеличение этого показателя создали предпосылки для дальнейшего распространения инфекции. На это обстоятельство указывает расширение географии малярии в 1999–2000 гг. при условии, когда отмечалась тенденция к некоторому снижению заболеваемости. Так, в 1996 году было зарегистрировано 347 случаев трехдневной малярии, в 1997 г. – 841, в 1998 г. – 1156, в 1999 г. – 616, в 2000 г. – 141 и в 2001 г. – 79. Максимальное количество было зарегистрировано в 1998г. – 1156 случаев, из них местного происхождения – 542. Более 89% случаев было выявлено в Араратском и Армавирском марзах, расположенных в Араратской долине, где значительные площади составляют анофелогенные водоёмы [4,8,22].

В комплексе мероприятий по борьбе с малярией, реализующихся в Армении в 50-х годах XX столетия, одно из ведущих мест занимали мероприятия в отношении переносчика. Как показали результаты многолетних исследований, переносчиками малярии на территории Армении являются 6 видов комплекса *maculipennis*: *An. maculipennis*, *An. sacharovi*, *An. claviger*, *An. hyrcanus*, *An. superpictus*, *An. plumbeus* [9,20,21]. Особенно высокой является численность *An. maculipennis*, который, по существу, на протяжении длительного времени оставался основным переносчиком малярии в Армении. Как показали результаты наших исследований, в последние годы на территории Араратского марза стал регистрироваться *An. sacharovi*, который является основным переносчиком малярии в Закавказье [7]. В прошлом также *An. sacharovi* в значительном проценте случаев встречался преимущественно в Араратской долине, особенно в районах рисосеяния [19]. Эпидемиологическое значение *An. sacharovi* определяется высокой степенью

контакта с человеком, неоднократными кровососаниями на протяжении одного гонотрофического цикла и способностью питаться кровью во время диапаузы.

В соответствии с основными принципами стратегии ВОЗ "Обратить малярию вспять", которая стала новой вехой в борьбе с малярией, благодаря значительной финансовой и научно-практической помощи со стороны ВОЗ, ЮНИСЕФ, ПРООН, Международной федерации Красного Креста и Красного Полумесяца, Всемирной продовольственной программы, Всемирного банка и правительств Италии и Норвегии, Министерство здравоохранения РА осуществило реализацию комплексных противоэпидемических мероприятий в рамках регионального проекта "Обратить малярию вспять", в результате которых удалось существенно снизить число случаев заболевания. Так, в 1999г. было зарегистрировано 616, в 2000 г. – 141, в 2001 – 79, в 2002 – 52, в 2003 – 29, в 2004 – 47 случаев. По сравнению с 1988 г., когда было выявлено всего 1156 случаев, из них 542 местного происхождения, в 2005 г. число случаев составило 7, а местных 3, т.е. сократилось соответственно в 165 и 181 раз. С 2006 г. случаев малярии местного происхождения в Армении не зарегистрировано.

Основными элементами стратегии по борьбе с малярией в стране на современном этапе были:

- раннее выявление и радикальное лечение всех случаев заболевания;
- усовершенствование системы эпиднадзора при малярии;
- организация в интенсивных очагах малярии межсезонной химиопрофилактики среди определенных контингентов;
- осуществление сезонной профилактики в очагах;
- обработка помещений инсектицидами остаточного воздействия на территориях, где имеется местная передача малярии;
- осуществление противочичночных мероприятий;
- социальная мобилизация населения.

Достигнутые успехи создали реальные предпосылки для элиминации малярии к 2010г.

Принимая во внимание наличие в республике высокомаляриогенных территорий, предупреждение эпидемических вспышек малярии остается актуальной задачей на последующие годы. Неблагополучная ситуация по малярии, существующая в соседних с Арменией странах, требует усиления эпидемиологического надзора за малярией. И, наконец, необходимы значительные усилия для поддержания достигнутых успехов и благополучия по малярии в дальнейшем с учетом большого исторического опыта борьбы с этим заболеванием в Армении.

Մալարիան Հայաստանում

Ա.Շ.Քեշիշյան, Յու.Թ.Ալեքսանյան

Աշխատանքում ներկայացվում են Հայաստանում մալարիայի դեմ պայքարի պատմական փուլերը՝ և պայքարի փորձը հնագույն ժամանակներից մինչև մեր օրերը: Վերլուծվում են մալարիաբանական իրավիճակի տեղաշարժերը ետիկվիդացիոն ժամանակահատվածում: Մալարիայի վերացումից հետո բազմաթիվ անգամ նշվել է, որ Հայաստանում առկա է համաճարակային բռնկումների վտանգ:

Հայաստանում համաճարակաբանական իրավիճակը սկսեց բարդանալ 1996թ-ից, երբ եռօրյա մալարիայի ներկրումից հետո սկսեցին ակտիվանալ մախկինում էնդեմիկ օջախները: Մալարիայի առավել թվով դեպքեր արձանագրվեցին 1998թ-ին՝ 1156, որից 542 տեղական ծագման դեպքեր էին: Շնորհիվ ԱՀԿ «Ետ մղել մալարիան» ռազմավարության իրագործման՝ ՀՀ ԱՆ-ը հաջողվեց կանխել մալարիայի հետագա տարածումը, և ներկայումս ստեղծված են մալարիայի վերացման համար իրական մախադրյալներ:

Malaria in Armenia

A.Sh.Keshishyan, Yu.T.Aleksanyan

The historical review of the struggle against malaria from ancient times to nowadays is given in the article. The changes in epidemic situation of malaria in postliquidation period are analyzed. After the liquidation period it has been mentioned that the threat of local malaria epidemics in Armenia is realistic.

The epidemiological situation of malaria in Armenia has worsened since 1996, when the increase of import of vivax malaria made to function the previous endemic malaria foci. Maximum number of cases was reported in 1998 – total of 1156 cases with 542 autochthonous ones. Following the main provisions of the strategy of WHO "Roll Back Malaria", the Health Ministry of RA has implemented a number of epidemiological measures, which allow to decrease essentially the number of cases and create a real basis for malaria elimination.

Литература

1. Азатян А.Н. Малярия и борьба с ней в Армянской ССР в период Великой Отечественной войны. Дис. ...канд. мед. наук. Ереван, 1947.
2. Амирдовлат Амасиаци. Польза медицины / Под ред. С.Малхасянца, Ереван, 1949.
3. Бароян О.В., Бредли Д.Дж. Современные взгляды на тропическую патологию. М., 1979.
4. Григорян Г.Е. Эпидемиологические особенности и профилактика малярии в Армении. Дис. ... канд. мед. наук. Ереван, 2003.

5. Дехцунян К.М. Нозогеография некоторых трансмиссивных и паразитарных болезней пустынно-полупустынного пояса Армянской ССР и рациональные меры борьбы и профилактики. Мат. научной конференции, посвященной 50-летию Армянского НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии. Ереван, 1973, с.259-263.
6. История Армении Мовсеса Хоренаци. Ереван, 1968.
7. Кешишян А.Ш. К вопросу о видовом составе комаров *Anopheles* Арапатской долины Армении. Мат. научно-практической конференции с международным участием. Ереван, 2005, с.78-79.
8. Кешишян А.Ш., Алексанян Ю.Т., Манукян Д.В. Эколого-эпидемиологические аспекты малярии в Армении и перспективы ее элиминации. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, 2007, 2, с.37-39.
9. Манукян Д.В. Энтомологическая оценка маляриогенной обстановки в Арм.ССР после прекращения применения персистентных хлорорганических инсектицидов. Дис. ... канд. биол. наук: Ереван, 1975.
10. Мхитар Герацц Утешение при лихорадках/ Под ред. Л.Оганесяна. Ереван, 1955.
11. Оганесян Л.А. История медицины в Армении. Ч. 5. Ереван, 1947.
12. Малюженко Д.М. Малярия в Эриванской губернии и меры борьбы с ней. Памятная книжка Эриванской губернии за 1912 г.
13. Пирумов Х.Н. Движение эндемо-эпидемии малярии в Арм.ССР за 1931-1935 гг. Труды Закавказского съезда по борьбе с малярией и другими тропическими заболеваниями. Ереван, 1935, с.45-68.
14. Пирумов Х.Н. Научные основы ликвидации малярии в Армении. Мат. юбилейной сессии, посвященной 30-летию деятельности Республиканского научного общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов Армянской ССР (1939-1969). Ереван, 1969, с.224-232.
15. Скбишевский А.М. Материалы по распределению/обращаемости больных с малярией и вообще со всеми заболеваниями по отдельным губерниям и областям Российской империи за 1898-1900 гг. Тр. комиссии по изучению малярии в России., вып. I, 1903.
16. Страбон. Иностранные источники об армянах и Армении. Ереван, 1940.
17. Торопов Н. Опыт медицинской географии Кавказа относительно перемежающихся лихорадок. СПб., 1864.
18. Цыбульский И.И. Краткий очерк малярии в русской армии за 10 лет. Труды ком. по изучению малярии в России, вып. III, 1905.
19. Чубкова А.И. Малярийные комары Армении их экологические особенности, эпидемиологическое значение и опыт борьбы с ними. Дис. ... докт. биол. наук. Ереван, 1964.
20. Чубкова А.И. Малярийные комары в Армении, их экологические особенности, эпидемиологическое значение и принципы борьбы с ними. Мат. науч. сессии ИЗГ. Ереван, 1963; с. 46 - 50.
21. Чубкова А. И. К вопросу о подвидах *Anopheles maculipennis* в Армении. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1948, т. 17, 4, с. 365-368.
22. Keshishyan A.Sh. Current malaria situation. Armenia. Epidemiological Surveillans of countries of Central and Eastern Europe and Selected Newly Independent States. Report on a WHO intercountry meeting, Sofia, Bulgaria, 2002, p.6.
23. WHO Removing obstacles to healthy development. WHO/CDC/99.1, Geneva, 1999.
24. WHO World Malaria Report. Geneva, 2005.

Теоретическая и профилактическая медицина

УДК 615.2+616-092.9

Изменение уровня и активности антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов тканей крыс под влиянием L-аргинина

¹М.С.Товмасян, ¹Г.С.Хачатрян, ²Р.М.Симонян,
¹Р.Г.Бороян, ²М.А.Симонян

¹ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра клинической фармакологии

²Институт биохимии им. Г.Х.Бунятыана НАН РА
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: металлопротеины, ткань, L-аргинин

В биологических системах нитроксильный радикал ($\text{NO}^\bullet$) образуется нитритоксидсинтазой (НОС) из гуанидиновой группы L-аргинина. NO реагирует с активными формами кислорода (АФК) различного характера и с переходными металлами. Взаимодействуя с супероксидными радикалами (O_2^-), NO образует пероксинитрильный радикал ($^-\text{ONOO}^\bullet$), который далее превращается в NO_2 и гидроксильный радикал ($\text{HO}^\bullet$). Этим $\text{NO}^\bullet$ оказывает двойственный эффект: стимулирует липидную пероксидацию биомембран, оказывая прооксидантный эффект и нейтрализует O_2^- , оказывая антиоксидантный эффект. L-аргинин в отличие от D-аргинина увеличивает уровень более токсичного для биосистем $^-\text{ONOO}$ путем повышения уровня NO . Взаимодействия NO *in vitro* и *in vivo* существенно отличаются [5]. L-Аргинин и D-аргинин нейтрализуют O_2^- , продуцируемые в системе ксантин-ксантиноксидазы, ингибируют процесс прилипания фагоцитов и их АФК-продуцирующий потенциал *in vitro*. Этим L-аргинин оказывает антиоксидантный эффект [7]. Хронически вводимый диетический L-аргинин (2,5%) существенно подавляет продуцирование АФК и перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышает уровень сывороточных нитритов у обезьян с гиперхолестеринемией [6]. Гидрохлорид L-аргинина (120мг/100г массы крыс), вводимый внутривентриально, повышает мембранную текучесть и снижает ПОЛ в эритроцитарных мембранах (ЭМ) при гипоксии крыс на фоне увеличения активности супероксиддисмутазы (СОД) (64%) и каталазы (46%) [9]. L-аргинин вызывает антиоксидантный и кардиопротективный эффект на изолированное перфузируемое сердце крыс [12].

Физиологическая доза нитроксила в крови составляет $10^{-7}M$, однако при воспалительных процессах уровень этого радикала повышается до $10^{-6}M$ и выше. При инкубации крови с $10^{-7}M$ NO наблюдается процесс усиления деформации эритроцитов. $10^{-5}M$ NO снижает текучесть липидов, $10^{-3}M$ NO вызывает повышение концентрации метгемоглобина и усиление деформации эритроцитов [8]. С другой стороны, ЭМ высокопроницаемы для NO и участвуют в процессе утилизации этих радикалов.

Однако до сих пор комплексно не определены молекулярно-биохимические механизмы воздействия L-аргинина на уровень и активность ключевых металлопротеинов (МП) – регуляторов метаболизма АФК.

Цель работы – определить характерные количественные и качественные изменения металлопротеинов антиоксидантной активности – МАА (Cu,Zn-СОД, Mn-СОД, каталаза, церулоплазмин и трансферрин) и металлопротеинов прооксидантной активности – МПА (новые изоформы цитохрома (цит) b558 крови и других тканей, а также супероксидпродуцирующий липопротеин сыворотки крови) после инкубирования в аэробных условиях L-аргинина с этими МП *in vitro* и с гомогенатами тканей *ex vivo*.

Материал и методы

В опытах *in vitro* определенные количества лиофилизированных препаратов МАА и МПА были инкубированы с 20мг/мл L-аргинином фирмы «Ликвор» в аэробных условиях при 4° в течение 48 ч. Были использованы следующие препараты МАА: Cu,Zn-СОД – по 5 мг, церулоплазмин – по 20 мг, трансферрин – по 20 мг и каталаза – по 10 мг (эти белки имели электрофоретически гомогенное состояние). Из МПА были использованы электрофоретически гомогенные препараты изоформ сывороточных цит b558I и цит b558II, цит b558III, из эритроцитарных мембран (ЭМ) и цит b5 из цитозоля эритроцитов. Супрол и изоформы цит b558 из мембран клеток селезенки (МКС) и мембран клеток печени (МКП) имели 92-95% чистоты. Эти белки были получены биотехнологическим (препаративным) способом [3], без использования детергента, который снижает стабильность цит b558 [4]. Белки были растворены в 3 мл 0,04М калий-фосфатном буфере (КФБ), pH=7,4. В контрольных опытах МАА и МПА инкубировали в аналогичных условиях в отсутствие L-аргинина.

В опытах *ex vivo* 20мг/мл L-аргинина инкубировали с гомогенатами селезенки и печени, а также с кровью крыс в аэробных условиях при 4°С в течение 5 дней. В контрольных опытах инкубирование гомогенатов осуществляли в аналогичном режиме в отсутствие L-аргинина. Гомогенизацию селезенки и печени проводили на лабораторном

гомогенизаторе со скоростью вращения ножей 2000 оборотов в мин в течение 2 мин в 30 и 50мл 0,04М КФБ при 4°C соответственно. При этом были использованы ткани печени (по 20г) и селезенки (по 10г), которые подверглись перфузии физиологическим раствором. После инкубирования гомогенатов тканей и крови с L-аргинином осуществляли одновременное и комплексное получение МАА и МПА из этих объектов. Растворимые белковые фракции сыворотки, цитозоля эритроцитов, клеток селезенки и печени, а также белковые фракции МКС и МКП после их солюбилизации при pH 9 и выше [10] и после диализа против воды (используется только дистиллированная вода) и центрифугирования подвергали ионообменной хроматографии на целлюлозах ДЕ-52, КМ-52 («Whatman», Англия) и сефадексе ДЕАЕ А-50 («Pharmacia», Швеция) и гель-фильтрации на сефадексе G-150 («Pharmacia»). Часть ЭМ, МКС, МКП (5мл) отделяли для определения активности цит b558 в гетерогенной фазе. Изоформы цит b558 МКС и МКП в отличие от цит b558 ЭМ имеют нейтральный характер, но по оптико-спектральным и другим показателям и активностям являются новыми изоформами, обладающими НАДРН-зависимой супероксидпродуцирующей и метгемоглобин (метHb)-восстанавливающей активностью [10]. Таким образом, были получены следующие МАА – Cu,Zn-СОД и каталаза из цитозоля эритроцитов, церулоплазмин и трансферрин – из сыворотки крови и следующие МПА – 2 новые изоформы цит b558 из сыворотки крови и цитb558III из ЭМ, цит b558 из МКС и МКП, супероксидпродуцирующий липопротеин сыворотки – супрол, а также цит b5 из цитозоля эритроцитов.

Количество МП определяли оптическим спектральным методом, путем измерения плотности характерного максимального оптического поглощения для цит b5 при 525нм, изоформ цит b558 – 530нм, супрола – 430нм, церулоплазмينا – 610нм и трансферрина – 470нм. СОД-активность и O_2^- -продуцирующую активность супрола и изоформ цит b558 ЭМ, сыворотки, МКС и МКП в гомогенной и гетерогенной фазах определяли нитротетразолиевым синим (НТС) путем вычисления процента ингибирования (в случае СОД) или стимулирования образования формазана (при 560 нм), в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу СОД активности или O_2^- -продуцирующей активности принимали количество белка, которое соответственно подавляет или стимулирует образование формазана на 50%. Супероксидпродуцирующую активность супрола и изоформ цит b558 определяли и методом восстановления цит С (последний получали из митохондрий сердца крыс до электрофоретически гомогенного состояния биотехнологическим способом путем ионообменной хроматографии фракции цит С на целлюлозе КМ-52, гель-фильтрации на сефадексе G-25).

МетHb-восстанавливающую активность новых изоформ цит b558 из ЭМ, МКС и МКП [11] в гомогенной фазе определяли, используя свежеполученный метHb (ферриHb) крови крыс с величиной плотности максимального оптического поглощения альфа-полосы (при 565нм) 0,8. При этом величина плотности максимального оптического поглощения бета-полосы цит b558III в реакционной смеси составляла 0,03. Непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра к 3мл раствора метHb добавляли 0,2мл цит b558III (при $A_{530} = 0,45$). После быстрого перемешивания реакционной смеси ее инкубировали в аэробных условиях в течение 15-16ч при 30°C. После повторного перемешивания смеси определяли кинетику восстановления ферриHb до ферроHb путем измерения снижения плотности альфа-поглощения ферриHb (это снижение прямо пропорционально образовавшемуся ферроHb, который имеет поглощение при 555нм). Для определения метHb-восстанавливающей активности цит b558 в гетерогенной фазе (в ЭМ, МКС, МКП) к ферриHb добавляли 0,2мл ЭМ, МКС и МКП смешивали с 0,04М КФБ. За единицу метHb-активности принимали количество цит b558, снижающее плотность оптического поглощения альфа-полосы метHb до 0,1 за 1ч при 30°C.

Каталазную активность фракций определяли перманганатометрическим титрованием раствора перекиси водорода в присутствии и отсутствие каталазы. За единицу каталазной активности принимали то количество фракции (белка), которое расщепляет 0,1М перекиси водорода в течение 1 мин при 20 °C.

Для определения цит С-восстанавливающей активности супрола и изоформ цит b558 к 4мл раствора цит С (при $A_{520} = 0,2$) добавляли по 0,4мл этих белков с плотностью оптического поглощения 0,3 при 430нм для супрола и при 530нм для изоформ цит b558. Оптические спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре «Spesogd M-40» (Германия) с длиной оптического пути 1см при 20°C.

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

Результаты и обсуждение

Направленность изменений уровня и активности МАА под влиянием L-аргинина сохраняется *in vitro* и *ex vivo* (таблица, а). При этом наблюдается некоторое снижение уровня церулоплазмينا *ex vivo*, но *in vitro* L-аргинин не вызывает изменения уровня этого металлопротеина-белка острой фазы [1]. Количество трансферрина в опытах *in vitro* снижено больше, чем в опытах *ex vivo*. Не исключается, что L-аргинин может улавливать ионы железа у голотрансферрина и сни-

жать его поглощение при 470нм. L-аргинин не изменяет активность изоформ супероксиддисмутазы (Cu, Zn-СОД и Mn-СОД) из цитозоля эритроцитов, клеток селезенки и печени. Однако L-аргинин вызывает резкое повышение активности каталазы из цитозоля эритроцитов, цитозоля селезенки и печени. Механизм такого действия L-аргинина пока трудно интерпретировать. Этим может быть обусловлен антиоксидантный эффект L-аргинина [6,9,12]. Активирование каталазы L-аргином является важным фактором защиты биосистем от повреждающих эффектов перекиси водорода, в первую очередь от продукта его расщепления гидроксильного радикала – самого сильного окислителя для биосистем. Такой эффект L-аргинина существеннее при воздействии с каталазой селезенки и особенно печени (таблица, а). Используемая доза L-аргинина подобрана на том основании, что в этих условиях низкие дозы L-аргинина мало эффективны. Повышение этих доз (20-25 мг/мл) в большинстве приводит к понижению рН среды (к тому же эти дозы не физиологические).

Уровень же МПА под влиянием L-аргинина изменяется по-разному (таблица, б). Если *in vitro* L-аргинин не вызывает изменения уровня изоформ цит b558 крови, то уровень изоформ цит b558 МКС и МКП существенно снижен. Возможно, что это связано с повышением степени агрегации этих гемопротеинов в МКС и МКП, под влиянием L-аргинина. Под влиянием L-аргинина процесс агрегации этих цитохромов МКС и МКП (они имеют изоэлектрическую точку 7), видимо, больше, чем таковой у цит b558III ЭМ (последний является белком кислого характера с изоэлектрической точкой 5,3). Можно предположить, что *in vitro* L-аргинин не вызывает нарушения микроструктуры ЭМ, гемопротеиновым компонентом которого является и цит b558III, но существенно изменяет микроструктуру МКС и МКП, что нельзя считать положительным эффектом L-аргинина (агрегация изоформ цит b558 препятствует процессу их солюбилизации). В опытах *in vitro* L-аргинин не влияет на уровень (оптико-спектральные характеристики) цит С из митохондрий клеток селезенки и печени.

В опытах *ex vivo* направленность этих изменений несколько отличается. На фоне повышения уровня цит b5 цитозоля эритроцитов, цит b558III ЭМ, супрола и цит С наблюдается снижение уровня изоформ сывороточных цит b558 и цит b558 МКС и МКП. Механизмы снижения уровня цит b558 МКС и МКП *ex vivo*, видимо, не отличаются от такового *in vitro*. Однако снижение уровня изоформ цит b558 и повышение уровня супрола сыворотки, возможно, обусловлено тем, что L-аргинин вызывает увеличение активности каталазы и отпадает необходимость формирования сывороточных цит b558, которые, по предварительным данным, обладают некоторой каталазомиметической активностью [2]. Стабилизация супрола L-аргином считается важным

фактором сохранения микровязкости крови и, в целом, обеспечения микроциркуляции крови.

Направленность изменений НАДРН-зависимой супероксидпродуцирующей активности изоформ цит b558 ЭМ, МКС и МКП под влиянием L-аргинина сохраняется. Наблюдается снижение НАДРН-зависимой супероксидпродуцирующей активности изоформ цит b558 ЭМ, МКС и МКП как в гомогенной фазе (в растворе), так и мембранах клеток (гетерогенная фаза) (таблица, в). Эта активность резко снижена у цит b558 МКС. Снижение этой активности может также считаться антиоксидантным эффектом L-аргинина. Однако изоформы цит b558 различного характера являются ключевыми компонентами для НАДРН оксидазы, локализованной в клетках иммунной системы, для продуцирования АФК, в первую очередь O_2^- при фагоцитозе, для нейтрализации антигенов [13]. Снижение уровня и O_2^- -продуцирующей активности изоформ цит b558 L-аргинином может ослабить иммунную защиту организма.

Интересно и то обстоятельство, что в отличие от цит b558III ЭМ, цит b558 МКС и МКП продуцируют O_2^- без добавления НАДРН Na_2 более медленно, чем при добавлении последнего. Продуцирование O_2^- восстанавливает цит С (СОД подавляет это восстановление). Процесс такого восстановления цит С существенно подавлен под влиянием цит МКС и МКП (таблица, г). Эти данные свидетельствуют о том, что L-аргинин проникает не только через ЭМ [9], но и через МКС и МКП. Подавление супероксидпродуцирующей активности супрола (соответственно снижение скорости восстановления цит С супролом) также наблюдается под влиянием L-аргинина, что является его антиоксидантным эффектом.

Направленность изменений метHb-восстанавливающей активности изоформ цит b558 ЭМ, МКС и МКП под влиянием L-аргинина *in vitro* и *ex vivo* одинаковая. L-аргинин вызывает повышение метHb-восстанавливающей активности изоформ цит b558, особенно у цит b558 МКС и МКП в гомогенной фазе. Это считается положительным фактором регулирования кислородного гомеостаза, так как только оксиHb (но не метHb) способен переносить молекулярный кислород к клеткам. При анемиях различного характера уровень метHb вместо 3% повышается до 20-25%.

Таблица

Относительное изменение (%) уровня и активности антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов тканей крыс после 48ч инкубирования металлопротеинов с 20мг/мл L-аргинином при 4°C и после пятидневного инкубирования гомогенатов тканей с L-аргинином в аналогичных условиях *in vitro* (полученные данные сравнены со 100% контрольными показателями, полученными в отсутствие L-аргинина), $P < 0,05$, $n = 6$

а. Изменение уровня и активности антиоксидантных металлопротеинов

Металлопротеины	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
1	2	3
Уровень церулоплазмина	нет изменений	- 15,5±2,6
Уровень трансферрина	-18,5±3,1 ($P < 0,03$)	- 12,2±0,9
Активность Cu,Zn-СОД из цитозоля эритроцитов	нет изменений	нет изменений
Активность суммарной фракции Cu,Zn-СОД и Mn-СОД из цитозоля клеток селезенки	нет изменений	нет изменений
Активность суммарной фракции Cu,Zn-СОД и Mn-СОД из цитозоля печени	нет изменений	нет изменений
Активность каталазы из цитозоля эритроцитов	+18,6±3,7	+ 41,3±4,5 ($P < 0,03$)
Активность каталазы из цитозоля клеток селезенки	+ 44,3±4,5	+ 61,2±5,2
Активность каталазы из цитозоля клеток печени	+ 87,1±8,3 ($P < 0,03$)	+ 72,4 ±6,1

б. Изменение уровня прооксидантных металлопротеинов

1	2	3
Цит b5 из цитозоля эритроцитов	нет изменений	+ 15,4±2,6
Изоформы сывороточных цит b558I и II	нет изменений	- 25,1±2,7
Цит b558III ЭМ	нет изменений	+ 33,4±4,5
Фракция цит b558 из МК селезенки	- 50,2±5,8 (P<0,03)	- 54,5±4,6
Фракция цит b558 из МК печени	-10,6±1,6	-51,5±7,3
Супрол из сыворотки крови	нет изменений	+ 22,7±2,0
Цит С из цитозоля клеток селезенки	нет изменений	+ 48,7±5,2 (P<0,03)
Цит С из цитозоля клеток печени	нет изменений	+ 18,6±4,1

в. Изменение НАДРН-зависимой O_2^- -продуцирующей активности прооксидантных металлопротеинов (изоформы цит b558 и супрол)

1	2	3
Цит b558 из ЭМ (гомогенная фаза)	-12,1±2,2	-14,7±3,1
Цит b558 в ЭМ (гетерогенная фаза)	-6,8±0,8	-12,0±1,3
Цит b558 из МК селезенки (гомогенная фаза)	- 101,2±8,6	+ 10,4±1,1
Цит b558 в МК селезенки (гетерогенная фаза)	-34,7±4,3 (P<0,03)	+ 23,1±4,4(P<0,03)
Цит b558 из МК печени (гомогенная фаза)	- 17,1±2,5	- 50,5±4,9
Цит b558 в МК печени (гетерогенная фаза)	- 12,7±1,8	+ 4,8±0,6
O_2^- -продуцирующая активность супрола	- 19,2±3,9	- 21,8±3,3

г. Изменение цит С-восстанавливающей активности изоформ цит b558 и супрола

1	2	3
Цит b558 из ЭМ	нет изменений	нет изменений
Цит b558 из МК селезенки (гомогенная фаза)	- 55,6±5,7 (P<0,03)	- 36,1±4,6
Цит b558 в МК селезенки (гетерогенная фаза)	-	- 56,1±4,7(P<0,03)
Цит b558 из МК печени (гомогенная фаза)	-30,0±2,7	-41,7±4,8
Цит b558 в МК печени (гетерогенная фаза)	-	- 21,5±3,0
Супрол	- 41,5±4,7	-

д. Изменение метHb-восстанавливающей активности изоформ цит b558

1	2	3
Цит b558III из ЭМ (гомогенная фаза)	+ 24,3±2,5	+ 10,8±1,7
Цит b558 в ЭМ (гетерогенная фаза)	+ 31,7±3,8	+ 14,9±2,4
Цит b558 из МК селезенки (гомогенная фаза)	+ 81,8±5,3 (P<0,03)	+ 36,7±4,4(P<0,03)
Цит b558 в МК селезенки (гетерогенная фаза)	+ 24,5±3,2	+ 19,6±4,0
Цит b558 из МК печени (гомогенная фаза)	+ 66,7±8,1(P<0,03)	+ 29,3±3,8 (P<0,03)
Цит b558 в МК печени (гетерогенная фаза)	+ 14,3±1,8	+17,1±3,8

Таким образом, молекулярно-биохимические механизмы воздействия L-аргинина на уровень и активность ключевых МАА и новых типов МПА ассоциированы с характерным изменением уровня НАДРН-зависимой O_2^- -продуцирующей и метНб-восстанавливающей активности МПА. Механизмы антиоксидантного воздействия L-аргинина *in vitro* и *ex vivo* обусловлены резким повышением каталазной активности, снижением НАДРН-зависимой O_2^- -продуцирующей активности изоформ цит b558 МКС и МКП, а также O_2^- -продуцирующей активности супрола. Эти изменения ассоциированы, возможно, с регулированием кислородного гомеостаза путем повышения метНб-восстанавливающей активности изоформ цит b558 под влиянием L-аргинина.

Поступила 08.02.08

Ամենտի հյուսվածքների հակաօքսիդանտային և պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների մակարդակների և ակտիվությունների փոփոխությունները L-արգինինի ազդեցության ներքո

Մ. Ս. Թովմասյան, Գ.Ս. Խաչատրյան, Ռ.Մ. Միմոնյան,
Ռ.Ղ. Բորոյան, Մ.Ա. Միմոնյան

Հետազոտության առաջին փուլում որոշվել է L-արգինինի (20մգ/մլ) հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված մետաղապրոտեինների՝ ՀԱՄ (Cu, Zn-ՍՕՂ, Mn-ՍՕՂ, ցերուլոպլազմին և տրանսֆերին) և պրոօքսիդանտային ակտիվությամբ օժտված մետաղապրոտեինների՝ ՊԱՄ (ցիտ b558 նոր իզոմերերի քիթրոցիտների քաղանքներից, լյարդի և փայծաղի բջջաթաղանթներից, արյան շիճուկից և սուպրոլ՝ արյան շիճուկից) կրած որակական և քանակական փոփոխությունները L-արգինինի հետ 48 ժամ աերոք պայմաններում 4⁰-ում *in vitro* ինկուբացումից հետո: Հետազոտության երկրորդ փուլում մույն քանակի արգինինն արդեն ինկուբացվում է արյան, լյարդի և փայծաղի հոմոգենատների հետ 5 օր, մույն պայմաններում՝ *ex vivo*, ապա անջատելով այդ օբյեկտներից ՀԱՄ և ՊԱՄ որոշվել է դրանց բնութագրական փոփոխությունները: L-արգինինի՝ ՀԱՄ և ՊԱՄ վրա *in vitro* և *ex vivo* թողած ազդեցության մոլեկուլային-կենսաքիմիական մեխանիզմները կապված են կատալազայի ակտիվության կտրուկ աճի, ՊԱՄ-երի սուպերօքսիդ-նադիկալ գոյացման ակտիվության և քանակների ընկճման, ինչպես նաև դրանց մետНб վերականգնման աճման հետ:

The changes in the level and activity of the antioxidative and prooxidative metalloproteins of the rat tissues under the influence of L-arginine

M.S.Tovmasyan, G.S. Khachatryan, R.M. Simonyan, R.G.Boroyan,
M.A.Simonyan

In the first stage of the study the characteristic quantitative and qualitative changes of the antioxidative activity metalloproteins - AAM (Cu,Zn-SOD, Mn-SOD, catalase, ceruloplasmin, transferrin) and prooxidative activity metalloproteins - PAM (Cyt b5 and new isoforms of cyt b558 from erythrocyte membranes, blood serum, spleen and liver cell membranes, as well as suprol from blood serum) after the incubation of these metalloproteins with L-arginine (20 mg/ml) during 48 hrs in aerobic condition *in vitro* are determined. In the second series of experiments the characteristic quantitative and qualitative changes of the AAM and PAM are determined after incubation in the similar conditions of L-arginine with the blood and homogenates of the spleen and liver tissues during 5 days *ex vivo*, and subsequent isolation and determination of the properties of these metalloproteins. The molecular-biochemical mechanisms of L-arginine influence on the AAM and PAM *in vitro* and *ex vivo* are associated with the sharp elevation of the catalase activity, with the decrease of the PAM's O_2^- -producing activity level and increase in the metHb-reducing activity.

Литература

1. Мжелская М.И. Биологическая функция церулоплазмينا и его дефицит при мутации генов, регулирующих обмен меди и железа. Бюл. эксп. биол. мед., 2000, 130(8), с.124-132.
2. Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А. Высокая резистентность сывороточных цитохромов b558I и b558II против перекиси водорода, по сравнению с другими гемопротеинами. В кн.: Актуальные вопросы военной медицины. ЕрГМУ им. М.Гераца, 1999, с.48-51.
3. Симонян М.А., Симонян Г.М. Способ получения металлопротеинов. Лицензия изобрет. N 341 Армпатента, Ереван, 1997.
4. Симонян М.А., Симонян Г.М., Симонян Р.М. Способ получения цитохромов b из мембран эритроцитов. Лицензия изобрет. N908 Армпатента, Ереван, 2001.
5. Cristol J.P., Moggi M.F., Guerin M.C. et al. Nitric oxide and lipid peroxidation, C.R. Seances Soc.Biol.Fil., 1995, 189(5), p. 797-809.
6. Dhawan V., Handu S.S., Nain C.K., Ganguly N.K. Chronic L-arginine supplementation improves endothelial cell vasoactive functions in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys, Mol.Cell Biochem., 2005, 269(1-2), p. 1-11.
7. Haklar G., Ulukaya D.C., Yuksel M. et al. Oxygen radicals and nitric oxide in rat mesenteric ischemia-reperfusion: modulation by L-arginine and NG-nitro-L-arginine methyl ester, Clin.Exp.Pharmacol., 1998, 25(11), p. 908-912.
8. Mesquita R., Picarra B., Saldanha C., Martines S.J. NO effects on human erythrocytes structural and functional properties: an *in vitro* study, Clin.Hemorheol.Microcirc., 2002, 27(2), p. 137-147.

9. *Mogilintskaya L.V., Fan A. et al.* Effects of arginine on properties of the erythrocyte membranes in hypoxia, *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1992, 113 (5), p. 457-498.
10. *Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A.* The reduction of ferrihemoglobin by erythrocytes membranes cytochrome b558III at various pathological states *in vitro*, *NAS RA Electr. J. Natural Sciences*, 2006, 2(7), p. 3-6.
11. *Skliarov O.Ja., Fedevych Ju.M., Melekh O.Ja., Stadnyk V.V.* Effect of L-arginine on antioxidant system and IAAPH -dependent methemoglobin reductase activity in rats blood, *Fiziol. Zh.*, 2006, 52(2), p. 74-79.
12. *Suessenbacher A., Lass A., Mayer B., Brunner F.* Antioxidative and myocardial protective effects of L-arginine on oxygen radical-induced injury of isolated perfused rat hearts, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2002, 365(4), p. 269-267.
13. *Vignais P.V.* The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism, *Cell Mol. Life Sci.*, 2002, 59(9), p. 1428-1459.A

УДК 613.632

Изучение отдаленных эффектов 1,3-дихлорбутена-2 в эксперименте

М.С. Мнацаканян

*Кафедра гигиены Национального института здравоохранения
МЗ РА*

0051, Ереван, ул. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: 1,3-дихлорбутен-2, отдаленные эффекты, гонадотоксическое действие, эмбриотоксическое действие, цитогенетическое действие

1,3-Дихлорбутен-2 (1,3-ДХБ) является побочным продуктом производства хлоропрена из ацетилена, а также промежуточным продуктом в производстве 2,3-дихлорбутадиена-1,3, основного мономера в производстве хлоропрен-дихлорбутадиеновых каучуков на ЗАО "Наирит-1". Мировое производство 1,3-ДХБ (в США, Японии и Германии) в 2002г. составило 5000 т [19].

Первые сообщения о токсических свойствах 1,3-ДХБ появились в литературе в середине 30-х годов прошлого столетия [6,12]. В дальнейшем большой вклад в изучение токсических свойств этого вещества внесли армянские ученые [1,4,7,10]. Выявлено, что 1,3-ДХБ является ядом политропного действия и вызывает функциональные и морфологические изменения в центральной нервной системе, печени, почках, миокарде, надпочечниках и других внутренних органах. Установлены предельно допустимые концентрации (ПДК) этого соединения в воздухе рабочей зоны и в воде водоемов, соответственно на уровнях 1,0 мг/м³ и 0,05 мг/л [1,13]. У рабочих, контактирующих с 1,3-ДХБ в цехе гидрохлорирования моновинилацетилена, выявлены болезни нервной системы (невралгия), желудочно-кишечного тракта (гастрит, гепатохолецистит, цирроз печени), сердечно-сосудистой системы (миокардиодистрофия, кардиосклероз) [1]. При контакте 1,3-ДХБ с кожей рабочих наблюдается выраженный раздражающий эффект [15].

Однако исследования отдаленных эффектов – гонадотоксического, эмбриотоксического и мутагенного действия 1,3-ДХБ до сих пор не проводились.

В рамках исследований по разработке ПДК 1,3-ДХБ в атмосферном воздухе мы попытались восполнить этот пробел и изучить гонадо-

токсическое, эмбриотоксическое и цитогенетическое действие 1,3-ДХБ, что и являлось целью настоящей работы.

Материал и методы

Гонадотоксическое действие 1,3-ДХБ изучали на половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 150-170 г при ингаляционном круглосуточном воздействии в течение 2,5 месяцев, исходя из продолжительности цикла сперматогенеза (48 дней) и времени прохождения сперматозоидов через каналцы придатка семенников (около 4 недель) [9,11]. В двух опытных и контрольной группах было по 19-20 животных. Опытные группы затравлялись 1,3-ДХБ в концентрациях: I серия – 1,19 мг/м³, II серия – 0,31 мг/м³. Возможный гонадотоксический эффект 1,3-ДХБ оценивали по функциональным методам исследования – длительности движения сперматозоидов, их концентрации (количеству), соотношению (проценту) мертвых и дегенеративных форм сперматозоидов, осмотической резистентности сперматозоидов, а также по морфометрическому методу исследования – индексу сперматогенеза, количеству канальцев со слущенным зародышевым эпителием и количеству сперматогоний [11]. Морфометрическое исследование проведено на парафиновых гистологических срезах семенников. При этом гистологическому исследованию подвергали семенники 7 животных из каждой группы.

Гонадотоксическое действие 1,3-ДХБ исследовали также у крыс-самок. В последние 20 дней затравки в хроническом круглосуточном опыте у 10 животных из каждой серии и контрольной группы изучали эстральный цикл, при этом учитывали продолжительность отдельных стадий эстрального цикла, среднее число и среднюю продолжительность эстральных циклов [9].

Эмбриотоксическое действие 1,3-ДХБ исследовали также на белых крысах при ингаляционной круглосуточной затравке в течение всего срока беременности (21 день). В опытные и контрольные группы брали по 13-15 беременных животных, которых затравляли в концентрациях 1,30 мг/м³ (I серия) и 0,39 мг/м³ (II серия). На 21-й день беременности крыс забивали, вскрывали и учитывали число живых и мертвых плодов, число желтых тел беременности в яичниках, количество мест имплантаций и мест резорбций, по которым определяли величину общей эмбриональной смертности, постимплантационной и доимплантационной гибели эмбрионов, определяли массу и размеры плодов и плацент, высчитывали плацентарно-плодовый коэффициент. На макроскопических срезах плодов оценивали состояние различных органов [11].

Цитогенетическое действие 1,3-ДХБ изучали на 72 половозрелых крысах-самцах, по 6 животных в группах. Исследования прово-

дильсь при трех сроках воздействия 1,3-ДХБ: 24 часа, 14 и 90 дней [8,9], в концентрациях соответственно 1,44 мг/м³ (I серия) и 0,47 мг/м³ (II серия); 1,41 мг/м³ (I серия) и 0,33 мг/м³ (II серия); 1,19 мг/м³ (I серия) и 0,31 мг/м³ (II серия). Показателем цитогенетического действия служило количество хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крыс.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что круглосуточное воздействие 1,3-ДХБ на крыс-самцов в концентрации 1,19 мг/м³ вызывает умеренно выраженное гонадотоксическое действие, характеризующееся статистически недостоверным, но существенным и дозозависимым снижением концентрации сперматозоидов и увеличением среди них количества мертвых форм, уменьшением продолжительности движения сперматозоидов и увеличением количества канальцев со слущенным эпителием (табл. 1). При затравке животных 1,3-ДХБ в концентрации 0,31 мг/м³ изменения были близки к контрольной группе. В первой серии опытов у крыс-самок отмечено некоторое уменьшение среднего числа эстральных циклов и увеличение их продолжительности (табл. 2).

Таблица 1
Показатели гонадотоксического действия 1,3-ДХБ у крыс-самцов

Показатели	Контроль	Концентрация 1,3-ДХБ, мг/м ³	
		1,19	0,31
Число крыс-самцов в группах	19	20	19
Массовые коэффициенты семенников	11,6±0,32	11,3±0,33	11,6±0,40
Концентрация сперматозоидов, млн	43,7±3,0	38,8±3,42	43,9±3,2
Количество мертвых сперматозоидов, %	45,0±2,3	50,4±2,3	46,2±2,9
Осмотическая резистентность сперматозоидов	3,23±0,38	3,20±0,08	3,34±0,09
Длительность движения сперматозоидов, мин	358,4±24,5	315,7±17,4	347,1±18,0
Индекс сперматогенеза	3,82±0,03	3,75±0,06	3,76±0,04
Количество канальцев со слущенным эпителием	1,86±0,56	2,43±0,84	2,0±0,42
Количество сперматогоний	35,4±0,88	35,6±0,80	36,5±0,95

Таблица 2

Показатели гонадотоксического действия 1,3-ДХБ у крыс-самок

Показатели	Контроль	Концентрация 1,3-ДХБ, мг/м ³	
		1,19	0,31
Число крыс-самок в группах	19	20	19
Продолжительность отдельных стадий эстрального цикла, дни:			
– эструс			
– метаэструс	2,8±0,2	2,5±0,2	2,8±0,2
– диэструс	7,6±0,3	7,9±0,3	7,8±0,5
– проэструс	7,6±0,3	7,5±0,3	7,2±0,3
	2,0±0,2	2,1±0,1	1,7±0,2
Среднее число эстральных циклов на 1 самку за 20 дней	2,6±0,1	2,4±0,1	2,5±0,1
Средняя продолжительность эстрального цикла, дни	7,9±0,3	8,6±0,3	8,3±0,3

В литературе имеются сообщения о специфическом избирательном гонадотоксическом действии близких по структуре с 1,3-ДХБ соединений: хлоропрена [5], 2,3-дихлорбутадиена-1,3 [2] и 3,4-дихлорбутена-1 [3]. Однако 1,3-ДХБ при хроническом круглосуточном воздействии в низких концентрациях вызывал умеренно выраженное гонадотоксическое действие.

Эмбриотоксический эффект круглосуточного воздействия 1,3-ДХБ был более выражен, чем гонадотоксический, и проявлялся статистически значимым повышением доимплантационной гибели, существенным, но недостоверным увеличением общей эмбриональной смертности, а также снижением количества живых плодов и мест имплантаций, уменьшением краниокаудального размера плодов, снижением количества нормальных плодов, повышением количества плодов с кровоизлияниями в брюшной полости. Однако, несмотря на перечисленное, вряд ли можно говорить об избирательном эмбриотоксическом действии 1,3-ДХБ, поскольку эти изменения развивались на уровне порога хронического действия исследуемого соединения (1,31 мг/м³), вероятно в результате первичного токсического действия на организм. Учитывая хорошую жирорастворимость 1,3-ДХБ и фактическое отсутствие плацентарного барьера, не исключается возможность прямого действия этого вещества на развивающийся плод с повреждением мембранных структур и развитием кровоизлияний и отека. Повышенные показатели кровоизлияний в различные части тела плодов, особенно в брюшной полости, говорят о нарушении проницаемости базальных мембран кровеносных сосудов и капилляров (табл. 3).

В наших опытах 1,3-ДХБ обладал умеренно выраженным цитогенетическим действием, характеризующимся значительным, но недостоверным увеличением количества хромосомных aberrаций в клетках костного мозга животных, особенно при интоксикации в течение 14 дней в концентрации 1,41 мг/м³ (табл. 4). При всех сроках воздействия установлено преобладание единичных фрагментов разных размеров, что характерно для большинства хлорорганических соединений. Парные фрагменты обнаруживались в небольшом количестве.

Таблица 3

Показатели эмбриотоксического действия 1,3-ДХБ у крыс при воздействии в течение всей беременности

Показатели	Контроль	Концентрация 1,3-ДХБ, мг/м ³	
		1,30	0,39
Число самок в группах	14	15	13
Число желтых тел беременности	10,4±0,47	10,3±0,39	10,3±0,33
Количество живых плодов	9,3±0,39	8,4±0,55	8,9±0,41
Число резорбций на 1 самку	0,43±0,08	0,57±0,16	0,46±0,08
Количество мест имплантаций	9,7±0,39	8,9±0,63	9,4±0,41
Общая эмбриональная смертность, %	10,7±2,6	11,9±2,8	18,1±3,2
Доимплантационная гибель плодов, %	5,2±1,8	13,9±2,8*	8,5±2,4
Постимплантационная гибель плодов, %	4,8±1,9	5,9±1,9	4,8±1,9
Масса плодов, г	3,61±0,11	3,51±0,11	3,65±0,13
Краниокаудальный размер плодов, см	3,78±0,10	3,60±0,07	3,61±0,10
Масса плацент, г	0,51±0,01	0,50±0,01	0,51±0,02
Диаметр плацент, см	1,28±0,02	1,26±0,02	1,29±0,02
Плацентарно-плодовый коэффициент	0,14±0,004	0,14±0,002	0,13±0,003
Число исследованных плодов	67	65	66
Количество нормальных плодов, %	55,2±6,1	48,2±6,2	59,1±6,0
Количество кровоизлияний в голове, %	8,9±3,5	10,8±3,8	9,1±3,5
Количество кровоизлияний в грудной полости, %	7,5±3,2	9,2±3,6	7,7±3,3
Количество кровоизлияний в брюшной полости, %	11,9±4,0	18,5±4,8	13,8±4,2
Количество кровоизлияний в подкожной клетчатке, %	14,9±4,3	16,9±4,6	15,4±4,4

* P<0,05

В литературе имеются сведения об избирательном цитогенетическом действии двух структурных гомологов 1,3-ДХБ: 1,4-дихлорбутена-2 и 3,4-дихлорбутена-1[4], а также многих других ненасыщенных хлорорганических соединений [14,17,18]. Согласно этим данным, ненасыщенные соединения при метаболизме образуют эпоксиды с выраженными мутагенными свойствами, а насыщенные – непосредственным гидроксилированием образуют спирты, мутагенная активность которых выражена слабо. Отметим также, что, согласно классификации Международного агентства по изучению рака (IARC), структурный аналог 1,3-ДХБ 1,3-дихлорпропен относится к возможным канцерогенам для человека (группа 2В) [16].

Таблица 4

Показатели цитогенетического действия 1,3-ДХБ у крыс

Сроки затравки	Концентрация 1,3-ДХБ, мг/м ³	Число животных в группе	Число просмотренных метафаз	Хромосомные абберации, %
24 часа	1,44	6	600	4,02±0,55
	0,47	6	600	3,58±0,67
	контроль	6	600	3,65±0,72
14 дней	1,41	6	600	4,33±0,85
	0,33	6	600	3,52±0,64
	контроль	6	600	3,00±0,51
90 дней	1,19	6	600	5,33±0,85
	0,31	6	600	4,65±0,61
	контроль	6	600	4,83±0,68

Таким образом, 1,3-ДХБ в низких концентрациях круглосуточного ингаляционного воздействия на белых крыс обладает умеренно выраженным гонадотоксическим, эмбриотоксическим и цитогенетическим действием.

Учитывая литературные сведения о выраженных токсических свойствах 1,3-ДХБ в острых, подострых и хронических опытах [1,4,7,10], его биологическую активность (ненасыщенность, наличие атома хлора в аллильном положении и двойной связи в молекуле, жирорастворимость), высокую упругость его паров, способных быстро распространяться в атмосфере, а также выраженные эмбриотоксическое, гонадотоксическое и мутагенное действие многих родственных с ним соединений, можно с уверенностью говорить об определенной потенциальной опасности выбросов 1,3-ДХБ для населения близлежащих к этому производству населенных пунктов.

1,3-Դիքլորբութեն-2-ի հեռավոր ազդեցությունների ուսումնասիրությունը փորձնական պայմաններում

Մ.Ս. Մնացականյան

1,3-Դիքլորբութեն-2-ը 1,19-1,41 մգ/մ³ խտության դեպքում սպիտակ առնետների վրա շուրջօրյա ինհալացիոն քրոնիկ (3 ամիս) ազդեցության պայմաններում օժտված է չափավոր արտահայտված գոնադոտոքսիկ, էմբրիոտոքսիկ և մութագեն ազդեցությամբ:

Գոնադոտոքսիկ ազդեցությունը բնութագրվել է սպերմատոզոիդների խտության նվազմամբ և դրանց շարժունակության տևողության անկմամբ: Էմբրիոտոքսիկ ազդեցության համար յուրահատուկ է կենդանի պտուղների քանակության նվազումը, պտուղների մինչիմպլանտացիոն կորուստների տեսակարար կշռի ավելացումը, պտուղների չափերի և քաշի նվազումը, պտուղների ներքին օրգաններում արյունազեղումների թվի աճը: Մութագեն ազդեցությունը արտահայտվել է առնետների ոսկրածուծի քջիջներում քրոմոսոմային արերացիաների քանակության ավելացմամբ:

Study of long-term effects of 1,3-dichlorobutene-2 in the experiment

M.S. Mnatsakanyan

In rats chronic (3 months) twenty-four-hour inhalation exposure to 1,3-dichlorobutene-2 at 1,19-1,41 mg/m³ concentration possesses moderately marked embryotoxic, gonadotoxic and cytogenetic effects.

The gonadotoxic effect is characterized by a lowering of spermatozoa concentration and a decrease in its movement duration. The embryotoxic effect is characterized by a decrease in alive fetus number, increase in the specific gravity of fetus preimplantation death, reduction of fetus weight and diminishing of its size, rise of extravasation quantity in internal organs of fetus. The mutagenic effect is expressed by a chromosome aberration increase in the rat bone marrow.

Литература

1. Барсегян Г.Б. Токсикологическая и гигиеническая характеристика 1,3-дихлорбутена-2. Автореф. канд. дис. Ереван, 1974.
2. Варданян М.В. и др. Изучение гонадотоксического действия дихлорбутадиена в хроническом опыте. Гигиена и санитария, 1976, 8, с. 96-99.
3. Гижларян М.С. и др. Гонадотоксическое действие 3,4-дихлорбутена. Ж. эксперим. и клин. мед., 1981, 5, с. 499-503.
4. Гижларян М.С. Гигиеническая регламентация хлорзамещенных бутенов и бутадиенов и связь между их структурой и токсичностью. Автореф. докт. дис. Киев, 1986.
5. Давтян Р.М. Токсикологическая характеристика действия хлоропрена на репродуктивную функцию. Автореф. канд. дис. М., 1974.

6. *Закусов В.В.* Токсическое действие непредельных углеводородов и их производных, встречающихся в производстве каучука из ацетилена. Эксперим. исслед. по пром. ядам. Л., 1936, вып. 25, с. 118-124.
7. *Межлумян Л.М.* Изучение функционального состояния печени животных при воздействии 1,3-дихлорбутена-2. Автореф. канд. дис. Ереван, 1974.
8. Методические указания: Метод учета хромосомных aberrаций как биологический индикатор влияния факторов внешней среды на человека. М., 1974.
9. Методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. М., 1989.
10. *Мхеян В.Е.* Экспериментальные данные о влиянии дихлор-1,3-бутена-2 на организмы животных. Автореф. канд. дис. Ереван, 1959.
11. *Саноцкий И.В., Фоменко В.Н.* Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М., 1979.
12. *Стародубская Р.С.* Патологоанатомические изменения в организме, наблюдаемые при острых и повторных отравлениях животных дихлорбутеном. Эксперим. исслед. по пром. ядам. Л., 1936, в. 75, с. 134-137.
13. *Хачатрян М.К.* Экспериментальное обоснование предельно допустимой концентрации дихлорбутена в воде водоемов. Санитарная охрана водоемов от загрязнений промышленными сточными водами. М., 1962, вып. 5, с. 44-61.
14. *Bartisch H. et al.* Alkylating and mutagenic metabolites of halogenated olefines produced by human and animal tissue, Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 1976, 17, p. 17-26.
15. Hazardous Substances Data Bank. 1,3-Dichloro-2-butene, HSN 1500. Bethesda, MD, National Library of Medicine, 1998.
16. *Lomax L. G. et al.* The chronic toxicity and oncogenicity of inhaled technical grade 1,3-dichloropropene in rats and mice, Fund. Appl. Toxicol., 1989, 12, p. 418-431.
17. *Manson M.M.* Epoxides – is there a human health problem? Brit. J. Industr. Med., 1980, 37, 4, p. 317-336.
18. *Schneider et al.* 1,3-Dichloropropene Epoxides: Intermediates in Bioactivation of the Promutagen 1,3-Dichloropropene, Chemical Research in Toxicology, 1998, 11, p. 1137-1144.
19. SIDS Initial Assessment Report; OECD SIDS, 2-Buten-1,3-dichloro, UNEP Publications, Paris, France, 18-21 April, 2006, p. 1-131.

УДК 615.332

Сравнительное исследование антирадикальной активности экстрактов семян *Trigonella foenum-graecum* L. венгерских, индийских и армянских образцов

Л. А. Меликян¹, Р. А. Иванова², А.П. Даскалюк²,
Р.П. Алексанян¹, А.С. Оганесян¹, Э.С. Габриелян¹,
П. Макаи³, Ш. Макаи³

¹Экспертно-аналитическая лаборатория Научного центра по экспертизе лекарств и медицинских технологий, Республика Армения

²Центр передовых биологических технологий Института генетики и физиологии растений АН Молдовы, Кишинев, Молдова

³Западно - Венгерский Университет, кафедра лекарственных и ароматических растений, Мошонмадаровар, Венгрия 0001, Ереван, ул. Московян, 15

Ключевые слова: *Trigonella foenum-graecum* L., антиоксидантная активность, полифенольные соединения, антирадикальная активность

Trigonella foenum-graecum L. (Fenugreek, пажитник, оромчаман) — представитель вида *Leguminosae*, одно из самых известных лекарственных растений [6-10]. Как официальное лекарственное растение оно включено в ряд европейских и других фармакопей. Официально признано, что экстракты семян *Trigonella foenum-graecum* L. обладают антиоксидантным, противовоспалительным, антихолестериновым, антианемическим и другими терапевтическими эффектами. [11-13]. Во многих странах экстракты, настои и чай, изготовленные из семян *Trigonella foenum-graecum* L., используются как антидиабетическое средство. Препараты, изготовленные из *Trigonella foenum-graecum* L., с успехом используются для поддержки при лечении диабета II типа [15,16].

В настоящее время разработаны простые и в то же время достаточно точные методы предварительного скрининга биологически активных соединений, с целью выявления их антиоксидантного действия [2-4,10,14]. Одним из самых эффективных методов является изучение антиоксидантной активности *in vitro*, основанное на исследовании

способности активных компонентов лекарственных растений улавливать свободные радикалы.

Хорошо известно, что терапевтические эффекты и вкусовые качества растений зависят в первую очередь от их химического состава, который формируется в зависимости от состава почвы и состояния окружающей среды. В частности, ранее нами было показано, что по своему макро- и микрорезлементному составу армянские и венгерские значительно отличаются [5].

В связи с этим несомненный интерес представляет сравнительное исследование антиоксидантной активности семян [6-9] *Trigonella foenum-graecum* L., выращенных в Венгрии, Индии и культивируемых в Арагатской долине Армении.

Цель настоящей работы – сравнительное изучение антирадикальной активности (АРА) спирто-водных экстрактов семян *Trigonella foenum-graecum* L., произрастающих в Армении, Индии и Венгрии.

Материал и методы

В работе были использованы следующие спирто-водные экстракты семян *Trigonella foenum-graecum* L.: армянские образцы урожая 2006 г., выращенного в селе Норапат Армавирского марза; венгерский – образец Х32, культивируемый на опытном поле Западного Университета Венгрии, и образец, выращенный в Индии на опытном поле Национального института фармации.

Получение водно-спиртовых экстрактов осуществляли путем добавления к порошку пажитника 70% спирта в соотношении 1/5 (сырье/спирт) и экстракции при комнатной температуре при постоянном перемешивании в течение 22-24 ч. Затем смесь центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин, надосадочную жидкость фильтровали через бумажный фильтр. Были приготовлены три серии экстрактов, которые использовали для исследований.

Определение антирадикальной активности проводили *in vitro* потенциометрическим методом [2-4, 14]. В качестве генератора реакционноспособных пероксид радикалов использовали 2,2'-азобис(2-амидинопропан)дигидрохлорид. АРА экстрактов выражали в эквиваленте галловой кислоты (GAE). Эквивалент галловой кислоты – это концентрация галловой кислоты в мМ, при которой она проявляет равный с экстрактом эффект связывания свободных радикалов, отнесенная к грамму сухого остатка экстракта.

Определение сухого остатка экстракта проводили по методике, описанной в Европейской Фармакопее [1].

Определение суммарного содержания полифенольных соединений. 1 мл экстракта разбавляли дистиллированной водой до 50 мл.

Затем в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 2 мл разбавленного экстракта, добавляли 10 мл дистиллированной воды, 1 мл реактива Фолина-Чокальтеу и доводили объем до метки насыщенным раствором углекислого натрия. Перемешивали до получения однородной смеси и выдерживали 30 мин. Абсорбцию определяли при 760 нм в кювете с толщиной поглощающего свет слоя 1 см по отношению к раствору, приготовленному с дистиллированной водой вместо исследуемого экстракта. В качестве полифенольного стандарта использовали галловую кислоту.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице. Согласно полученным данным, наименьшим выходом экстрагируемых веществ из сырья характеризовались все серии экстрактов, полученных из *Trigonella foenum-graecum* L., произрастающего в Армении (от 10,28 до 11,81%). При экстрагировании образцов из Индии и Венгрии выход экстрагируемых веществ был немного выше (10,38 – 12,76%). При этом общее количество полифенольных соединений в полученных экстрактах варьирует в относительно узком диапазоне от $0,710 \pm 0,038$ до $0,794 \pm 0,022$ мг/мл, что составляет примерно 2,4 – 3,1% от сухого остатка экстрактов (табл.). Необходимо отметить, что в среднем в экстрактах пажитника из Армении содержится наибольшее количество полифенольных соединений. Учитывая, что полифенолы предопределяют АРА экстрактов, не удивительно, что экстракты из армянского образца обладают и наибольшей активностью ($30,36 \pm 2,24$ – $50,72 \pm 8,25$ мМ GAE/г). Однако при сравнении показателей АРА экстрактов различного происхождения необходимо указать, что различие результатов не является достоверным. Области варьирования результатов перекрываются (рис.).

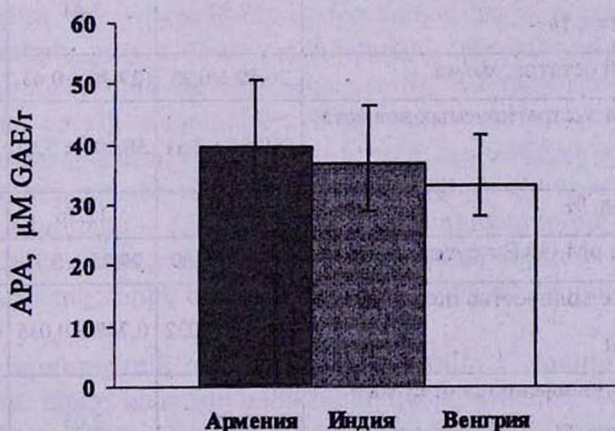


Рисунок. Антирадикальная активность экстрактов пажитника различного происхождения

Таблица

Количественные характеристики экстрактов семян *Trigonella foenum-graecum* L. и их антирадикальная активность (АРА)

Образец	Показатели экстракта	Серии экстрактов		
		1	2	3
Армения	сухой остаток, мг/мл	25,69 ± 0,14	29,53 ± 0,15	28,45 ± 0,15
	масса экстрагируемых веществ, мг	308,25 ± 1,65	354,30 ± 1,80	341,40 ± 1,77
	выход, %	10,28	11,81	11,38
	АРА, μM GAE/г сухого остатка	37,81 ± 0,69	30,36 ± 2,24	50,72 ± 8,25
	общее количество полифенолов, мг/мл	0,788 ± 0,025	0,736 ± 0,027	0,794 ± 0,022
	доля полифенолов от сухого остатка, %	3,06	2,48	2,79
Индия	сухой остаток, мг/мл	24,91 ± 0,22	30,86 ± 0,34	29,03 ± 0,25
	масса экстрагируемых веществ, мг	311,41 ± 2,77	370,35 ± 4,02	348,3 ± 3,17
	выход, %	10,38	12,35	11,61
	АРА, μM GAE/г сухого остатка	35,16 ± 0,85	29,05 ± 0,12	46,62 ± 1,50
	общее количество полифенолов, мг/мл	0,727 ± 0,025	0,746 ± 0,019	0,710 ± 0,038
	доля полифенолов от сухого остатка, %	2,92	2,41	2,46
Венгрия	сухой остаток, мг/мл	26,89 ± 0,28	29,46 ± 0,43	28,76 ± 0,17
	масса экстрагируемых веществ, мг	349,54 ± 3,61	383,07 ± 5,53	373,91 ± 2,21
	выход, %	11,65	12,76	12,46
	АРА, μM GAE/г сухого остатка	28,32 ± 0,09	29,35 ± 5,71	41,81 ± 6,33
	общее количество полифенолов, мг/мл	0,753 ± 0,032	0,748 ± 0,035	0,752 ± 0,012
	доля полифенолов от сухого остатка, %	2,80	2,65	2,61

Для сравнения способности экстрактов пажитника связывать свободные радикалы *in vitro* с этой способностью других растительных экстрактов приведем некоторые данные. Так, водно-спиртовые экстракты плодов черемухи, черноплодной рябины и шиповника, изученные аналогичным методом, имели активность равную 30,38; 42,99 и 51,18 мМGAЕ/г сухого остатка экстракта соответственно [10].

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что экстракты семян *Trigonella foenum-graecum* L. проявляют АРА в тех же пределах, что и экстракты плодов известных лекарственных растений.

Экстракты семян *Trigonella foenum-graecum* L. проявляют АРА в тех же пределах, что и экстракты известных лекарственных растений.

Статистически достоверного различия в количественных показателях и АРА изученных экстрактов семян *Trigonella foenum-graecum* L., произрастающего в Армении, Индии и Венгрии, не установлено.

Поступила 20.12.07

Հայկական, հունգարական և հնդկական *Trigonella foenum-graecum* L.-ի սերմերի հանուկների հակառադիկալային ակտիվության համեմատական ուսումնասիրություն

Լ.Ա. Մելիքյան, Ռ.Ա. Իվանովա, Ա.Պ. Դասկալյուկ,
Հ.Պ. Ալեքսանյան, Ա.Ս. Հովհաննիսյան, Է.Ս. Գաբրիելյան,
Պ.Մակաի, Շ. Մակաի

Դեղաբույսերի տարբեր հանուկների հակաօքսիդանտային և հակառադիկալային ակտիվությունների ուսումնասիրությունը վերջին ժամանակներում լայն տարածում է գտել: Հոռոմչամանը հանդիսանում է տոկոֆերոլներ և պոլիֆենոլներ պարունակող բույս, ուստի հետաքրքիր է ուսումնասիրել բույսի հակառադիկալային ակտիվությունը և պոլիֆենոլների քանակական պարունակությունը տարբեր տարածաշրջաններում աճող բույսի տարատեսակների մոտ:

Հակառադիկալային ակտիվությունը ուսումնասիրվել է *in vitro* պայմաններում, որտեղ պերօքսիլ ռադիկալների գեներատորի դեր կատարել է 2,2-ազոբիս – (2 ամիդոնալոպատան) դիհիդրոքսիդրիդը:

Պոլիֆենոլների քանակական ուսումնասիրությունը իրականացվել է սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով օգտագործելով Ֆոլին- Զիոկալտետի ռեակտիվը:

Հետազոտության արդյունքում պարզվել է՝ տարբեր տարածաշրջաններում աճող հոռոմչամանի հանուկները օժտված են նշանակալի հակառադիկալային ակտիվությամբ և պոլիֆենոլների քանակությամբ վիճակագրորեն չեն տարբերվում:

Comparative study of antiradical activity of *Trigonella foenum-graecum* L. seed extracts from Armenian, Hungarian and Indian samples

L. A. Melikyan, R.A. Ivanova, A.P. Daskaliuk, H.P. Alexanyan,
A.S. Hovhannisyanyan, E.S. Gabrielyan, P. Makai, Sh. Makai

Recently there has been a growing interest in the food industry and in preventive health care for the development and evaluation of natural antioxidants from medicinal plant materials. Thus, there is a need for screening studies in order to select plant extracts or plant raw materials with strong antiradical activity, that could be used as medicines or substances to protect food from oxidation.

The *Trigonella foenum-graecum* L. seed extracts from Armenian, Hungarian and Indian samples have been evaluated for antioxidant activity using various *in vitro* assay systems.

Extracts at high concentrations acted as a scavenger of 2,2'-azinobis(2-amidinopropan)-2-Dihydrochlorid (ABAD[.-]) radicals. The total phenolic content in the extracts was determined by spectrophotometer according to the Folin-Ciocalteu procedure and expressed as mg or mkM gallic acid equivalents.

The results indicate that the extracts from fenugreek seeds growing in various areas contain antioxidants and could protect cellular structures from oxidative damage. These findings provide evidence for the *in vivo* beneficial effects of the seeds reported in the literature.

Литература

1. Европейская Фармакопея, 2001, с. 3.
2. Иванова Р.А., Прида А.А. Изучение антирадикальных свойств сухих экстрактов полифенол содержащего сырья. Мат. VIII Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения», Санкт-Петербург, 2004, с. 431-434.
3. Иванова Р.А., Прида А.А., Касьян И.Г. Влияние содержания полифенольных соединений на антирадикальную активность растительных экстрактов. Мат. IX Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения», Санкт-Петербург, 2005, с. 83-87.
4. Иванова Р.А., Касьян И. Г. Содержание оксикоричных и оксibenзойных кислот в спиртовых экстрактах плодов и ягод и их антирадикальная активность. Изв. АН Молдовы. Науки о жизни. Кишинев, 2006, 2, с. 42-46.
5. Макай П.Ш., Макай Ш., Меликян Л. А., Каримян Н.С., Оганесян А.С., Нестерова И. М. Сравнительное исследование содержания макро- и микроэлементов в семенах венгерских и армянских образцов *Trigonella foenum-graecum* L. Вестник МАНЭБ, 2006, 11, (8), с. 225-228.
6. Artaud J., Latrides M. C., Baccou J., Sauvaire Y. Particularites de la composition sterolique des huiles de deux *Trigonella*, Rev. Fse. Corps. Gras., 1988, 35, p. 435-440.
7. Brenac P., Sauvaire Y. Accumulation of sterols and steroidal sapogenins in developing fenugreek pods: biosynthesis *in situ*, Phytochemistry, 1996, 4, p. 415-422.
8. Brenac P., Sauvaire Y. Chemotaxonomic value of sterol and steroidal sapogenins in genus *Trigonella*, Biochemical Systematic and Ecology, 1996, 24,2, p. 157-164.

9. *Heftmann E.* In: *Isopentenoids in Plants, Biochemistry and Function* (Nes, W. D., Fuller, G. and Tsai, L. S., eds), 1984, MD, NY. p. 487-518.
10. *Ivanova R.* The potentiometric assay for measurement of peroxyl radical scavenging capacity of plant extracts, *Herba polonica*, 2007, 53, 2, p. 136-137.
11. *Makai P., Makai S., Csavajda E.* Comparative test of fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) varieties and biological value. *Advanced Biological Technologies and their Impact on Economy Natural product: Technologies for their Capitalization in Agriculture, Medicine, and Food Industry*, Chisinau, 2005, Moldova.
12. *Makai P. S., Makai S., Csavajda E., Varga L.* Studies on chemical constituents from the fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) and therapeutic applications. 2nd International Conference Neural- Humoral and Cellular Regulatory Mechanism of Digestion Processes. October 5-7, 2005, Kyiv, UKRAINE /abstract book 7.p./
13. *Makai P. S., Makai S.* Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) varieties and germ number tests. Modern problems of plant growing in the Republic of Belarus and in Hungary. Collection of the scientific works. Belarussian State Agricultural Academy, Gorki, 2004, p.24-25.
14. *Sano M., Yoshida R., Degawa M. et al.* Determination of peroxyl radical scavenging activity of flavonoids and plant extracts using an automatic potentiometric titrator, *J. Agric. Food Chem.*, 2003, 51 (10), p.2912-2916.
15. *Sauvaire Y., Ribes G., Baccou J. K. & Loubatieres-Mariani M.* Implication of steroid saponins and sapogenins in the hypocholesterolemic effect of fenugreek, *Lipids*, 1991, 26, p. 191- 197.
16. *Sharma R. D.* Effect of fenugreek seeds and leaves on blood glucose and serum insulin responses in human subjects, *Nutrition Research*, 1986, p. 1353 - 1364.

Клиническая медицина

УДК 616.125.2:616.12.123

Прогностическая значимость функциональных параметров правых отделов сердца и левого предсердия при хронической левожелудочковой недостаточности

Л.Р. Тумасян

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

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, систолическая функция, диастолическая функция, камеры сердца, левый желудочек, правый желудочек, левое предсердие, правое предсердие

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является заключительной фазой практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, а смертность при этом синдроме, несмотря на постоянный поиск оптимальных путей лечения, остается высокой [1,2]. Выявление больных с повышенным риском смерти с целью проведения у них прицельных лечебных и профилактических мероприятий может иметь существенное значение для повышения выживаемости при этой патологии.

Анатомически объединенные системой кровоснабжения, фиброзно-мышечным аппаратом, перегородкой, перикардом и внутригрудным давлением, камеры сердца тесно механически и функционально взаимодействуют, что позволяет рассматривать сердце как механическое единое целое, или синтициум [3,4]. Предсказательная значимость параметров систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) у больных с ХСН хорошо известна, однако возможность использования параметров функционального состояния и взаимосвязи других камер сердца для прогнозирования клинических исходов при этом синдроме окончательно не установлена [5,6].

Целью настоящего исследования явилась оценка прогностической значимости функциональных параметров правого желудочка (ПЖ), левого (ЛП) и правого предсердий (ПП) в однородной группе больных с тяжелой хронической левожелудочковой недостаточностью без клинических признаков недостаточности ПЖ.

Материал и методы

У 92 больных (средний возраст $69,2 \pm 0,7$ лет, мужчин 54) дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) ишемического ($n=68$) или неишемического генеза ($n=24$), с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA, проспективно изучена прогностическая значимость эхокардиографических параметров камер сердца. Критериями включения больных в исследование являлись выраженная дилатация ЛЖ с конечным диастолическим размером (КДР) от 70 до 80 мм, фракция выброса (ФВ) ЛЖ в пределах 20-30%, синусовый ритм, рестриктивный трансмитральный диастолический кровоток [время замедления (ВЗ) < 130 мсек, индекс $E/A > 2$].

Эхокардиографические исследования проводились на аппарате "Hewlett-Packard Sonos 100". Конечные диастолические (КДО_{ЛЖ} и КДО_{ПЖ}) и конечные систолические объемы ЛЖ и ПЖ (КСО_{ЛЖ} и КСО_{ПЖ}), ФВ ЛЖ и ПЖ (ФВ_{ЛЖ} и ФВ_{ПЖ}) определялись по модифицированному методу Simpson [7,8]. Методом доплер-эхокардиографии из апикальной четырехкамерной позиции с пробным объемом, установленным на уровне кончиков митральных створок в диастолу, в течение 3-5 последовательных циклов измерялись максимальная скорость раннего ($E_{ЛЖ}$) и позднего трансмитрального диастолического наполнения ($A_{ЛЖ}$), их соотношение ($E/A_{ЛЖ}$), ВЗ_{ЛЖ} раннего кровотока, время изоволюмического расслабления (ВИР_{ЛЖ}) [9]. В парастернальной позиции по короткой оси с пробным объемом, установленным на уровне трикуспидального кольца, вычислялись максимальная скорость раннего ($E_{ПЖ}$), позднего ($A_{ПЖ}$) транстрикуспидального кровотока, их соотношение ($E/A_{ПЖ}$), время замедления раннего (ВЗ_{ПЖ}) кровотока, время изоволюмического расслабления (ВИР_{ПЖ}), время изгнания (ВИ_{ПЖ}), время изоволюмического сокращения (ВИС_{ПЖ}), диаметр трикуспидального кольца (ДТК) [10]. Индекс миокардиальной производительности ПЖ (ИМППЖ) рассчитывался по формуле $(ВИС+ВИР)/ВИ$ [11].

Оценивались конечные систолические размеры ЛП (КСР_{ЛП}) и ПП (КСР_{ПП}), максимальные ($V_{\max ЛП}$) и ($V_{\max ПП}$) и минимальные объемы ЛП ($V_{\min ЛП}$) и ПП ($V_{\min ПП}$), объемы ЛП ($V_{рЛП}$) и ПП ($V_{рПП}$) в начале систолы предсердий, кинетическая энергия ЛП ($КЭ_{ЛП}$) и ПП ($КЭ_{ПП}$), активная фракция опорожнения ЛП ($ФО_{\text{актЛП}}$) и ПП ($ФО_{\text{актПП}}$), смещение левой (СЛАВП) и правой атриовентрикулярной плоскости (СПАВП) [12-16]. $КЭ$ ЛП и ПП определялась по формуле $КЭ = 1/2 УО ЛП \times 1,06 \times A^2$, где A — скорость трансмитрального и транстрикуспидального кровотоков в систолу предсердий, $УО$ — ударный объем ЛП и ПП, рассчитанный по формуле $УО = V_p - V_{\min}$. $ФО_{\text{акт}}$ определялась по уравнению $ФО_{\text{акт}} = (V_p - V_{\min}) / V_p$.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ Microsoft Excel 2000 и SPSS 10.0. Определялись среднее

значение и ошибка средней. Нормальность распределения изучаемых величин исследовалась по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении изучаемой величины использовался метод Стьюдента для непарных выборок, в случае выраженного отклонения от нормального распределения применялся метод Манна-Уитни. Прогностическая значимость параметров изучена с помощью многофакторного регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение

В течение $29,3 \pm 1,8$ месяцев наблюдения от сердечных причин умерло 24 (26,1%) больных. В связи с жесткими критериями включения больных в исследование, функциональные параметры ЛЖ в группах умерших и выживших достоверно не различались ($КДО_{ЛЖ}$ $279,1 \pm 9,2$ и $281,2 \pm 7,8$ мл, $ФВ_{ЛЖ}$ $25,0 \pm 1,3$ и $24,9 \pm 1,1\%$, $Е/А_{ЛЖ}$ $2,31 \pm 0,14$ и $2,35 \pm 0,16$ соответственно).

В группе выживших больных имели место достоверно менее выраженные нарушения функциональных параметров ПЖ (табл. 1).

Таблица 1

Исходные параметры систолической и диастолической функции ПЖ в группах больных с различным исходом

Показатели	Выжившие больные	Умершие больные	p
$КДО_{ПЖ}$, мл	$158 \pm 5,6$	$185 \pm 10,7$	$<0,05$
$КСО_{ПЖ}$, мл	$98 \pm 10,9$	$138 \pm 11,2$	$<0,05$
$ФВ_{ПЖ}$, %	$37,2 \pm 2,1$	$28,1 \pm 1,5$	$<0,001$
$ФУ_{ПЖ}$, %	$19,4 \pm 1,2$	$13,8 \pm 1,1$	$<0,002$
$УО_{ПЖ}$, мл	$30,6 \pm 1,3$	$25,2 \pm 2,2$	$<0,05$
$Е/А_{ПЖ}$	$1,22 \pm 0,07$	$0,85 \pm 0,05$	$<0,01$
$ВЗ_{ПЖ}$, сек	$138,1 \pm 10,1$	$195,9 \pm 12,2$	$<0,01$
$ВИР_{ПЖ}$, сек	$89,7 \pm 7,2$	$119,8 \pm 11,2$	$<0,05$
$ИМП_{ПЖ}$	$0,21 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,02$	$<0,001$
$ДТК/СПАВП$	$2,1 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,3$	$<0,001$

При одновариантном анализе все параметры оказались независимыми прогностическими показателями смертельных исходов, однако многовариантный анализ по Коксу показал, что только $ФВ_{ПЖ}$, $ИМП_{ПЖ}$, соотношение $ДТК/СПАВП$, $Е/А_{ПЖ}$ и $ВЗ_{ПЖ}$ являлись независимыми предикторами выживаемости. При анализе по Каплану-Майеру выживаемость больных с $ФВ_{ПЖ} < 33\%$ составила 65%, а с $ФВ_{ПЖ} > 33\%$ – 89% ($p < 0,01$). Сходная выживаемость ($p < 0,01$) наблюдалась у больных

с ИМП_{ПЖ} <0,25 (84%), соотношением ДТК/СПАВП <2,6 (83%), $E/A_{ПЖ} > 1$ (87%), $V_{ПЖ} < 150$ (83%) и для больных с ИМП_{ПЖ} >0,25 (69%), ДТК/СПАВП >2,6 (65%), $E/A_{ПЖ} < 1$ (67%) и $V_{ПЖ}$ (71%). Аналогичная картина выявлялась при учете этиологии ДКМП (ишемическая или неишемическая).

В группе умерших больных по сравнению с выжившими имели место более выраженные нарушения функций также ЛП и ПП (табл. 2).

Таблица 2

Исходные эхокардиографические параметры ЛП и ПП в группах больных с различным исходом

Показатели	Выжившие больные	Умершие больные	p
КСР _{ЛП} , мм	62,6±5,3	76±4,2	<0,05
V _{max} _{ЛП} , мм	93,6±7,1	116±8,3	<0,05
КЭ _{ЛП} , кдин/см/сек	9,1±1,1	4,7±0,8	<0,001
ФО акт _{ЛП} , %	15,1±1,5	10,6±1,3	<0,02
СЛАВП, мм	8,9±1,1	5,5±0,8	<0,01
АДЖ, см/сек	39,2±3,1	29,3±3,6	<0,05
КСР _{ПП} , мм	61,6±4,3	74,5±3,5	<0,05
V _{max} _{ПП} , мм	91,8±6,6	114±8,1	<0,05
КЭ _{ПП} , кдин/см/сек	8,8±1,9	4,5±0,7	<0,05
ФО акт _{ПП} , %	14,8±1,5	10,2±0,7	<0,01

При одновариантном анализе по Коксу все параметры были достоверными прогностическими показателями выживаемости, однако при многовариантном анализе только расширение ЛП и ПП, КЭ_{ЛП}, КЭ_{ПП}, ФО_{актЛП}, ФО_{актПП} и СЛАВП явились независимыми предикторами смертности. Анализ выживаемости по Каплану-Майеру показал, что при КСР_{ЛП} > 70 мм и V_{max}_{ЛП} > 110 мл коэффициент выживаемости составил 68%, а при КСР_{ЛП} < 70 мм и V_{max}_{ЛП} < 110 мл – 87% (p<0,01). Сходная выживаемость (p<0,01) наблюдалась у больных с КЭ_{ЛП} и КЭ_{ПП} > 6,5 кдин/см/сек (85 и 83% соответственно), ФО_{актЛП} > 12,5% (83 и 81% соответственно) и СЛАВП > 7,0 мм (82%) и у больных с КЭ_{ЛП} и КЭ_{ПП} < 6,5 кдин/см/сек (62 и 63,5% соответственно), ФО_{актЛП} и ФО_{актПП} < 12,5% (63,5 и 64% соответственно). При этом этиология ХСН (ишемическая или неишемическая) не оказывала существенного влияния на результаты анализа.

Полученные данные позволяют констатировать, что дисфункция ПЖ играет самостоятельную и существенную роль в определении смер-

тельных исходов у больных с поражением ЛЖ и левожелудочковой недостаточностью. В ряде исследований показано, что при ХСН функция ПЖ больше связана с толерантностью к физической нагрузке, чем функция ЛЖ, а $FV_{ПЖ}$ имеет самостоятельное значение в прогнозировании выживаемости больных [10,11,17]. По данным Polak J. et al. [18], смертность больных с $FV_{ПЖ} < 35\%$ была в 2 раза выше, чем у больных с $FV_{ПЖ} > 35\%$. Показано также, что ФВПЖ является более мощным предиктором выживаемости больных тяжелой ХСН, чем максимальное потребление кислорода [19]. Существенным фактором определения симптомов и прогноза ХСН может быть диастолическая функция ПЖ. У детей с диагнозом ДКМП выявлено наличие гипертрофического типа транстрикуспидального кровотока [20]. Показано также удлинение ВПР у 60% и снижение соотношения Е/А транстрикуспидального кровотока почти у 55% больных ХСН [10,11]. По мере прогрессирования ХСН развивается гипертрофия ПЖ, затем его дилатации с растяжением кольца правого атриовентрикулярного отверстия, относительная недостаточность трикуспидального клапана и дилатация ПП. Сократительная дисфункция миокарда ПЖ приводит к повышению давления в легочных капиллярах, в ПП и росту центрального венозного давления. Конечным результатом этого является уменьшение диастолического наполнения ЛЖ и снижение сердечного выброса [21]. Таким образом, дисфункция ПЖ играет существенную роль в механизмах прогрессирования ХСН, поэтому определение функционального состояния ПЖ является важным фактором оценки тяжести клинического течения и прогноза больных ХСН.

Предсердия можно рассматривать как нагнетающий насос, перекачивающий кровь из венозной системы в желудочки при относительно небольшом градиенте между средним систолическим давлением в предсердиях и диастолическим давлением в желудочках и, подобно желудочкам, подчиняющийся закону Франка-Старлинга [4,15,22]. Предсердия имеют не только резервуарную функцию для хранения крови в течение систолы желудочков и канальную функцию для проведения крови из вен в сторону желудочков в период его диастолы, но и контрактильную и насосную бустерную функции [4,15]. На начальных стадиях ХСН вклад ЛП в производительность сердца повышается, что связано с увеличением его резервуарной и насосной функций (по механизму Франка-Старлинга), однако с прогрессированием дисфункции ЛЖ этот вклад постепенно уменьшается и на поздних стадиях ХСН становится неэффективным [22]. При этом значительно повышенное давление наполнения в ЛЖ приводит к тому, что до начала систолы предсердий достигается максимальный размер ЛЖ со снижением вклада ЛП в наполнение ЛЖ и повышением соотношения Е/А [23]. У больных с ХСН сниженный вклад ЛП ассоциируется с увеличением размеров и давления в ЛП. Уменьшение вклада ЛП в производи-

тельность ЛЖ может быть следствием повышенной нагрузки на миокард ЛП в результате повышения диастолического стресса, способного привести к развитию внутренней дисфункции ЛП [24]. При ХСН имеет место нарушенное атриовентрикулярное сцепление (coupling) со значительной потерей энергии, что может обусловить дезадаптацию ЛП, потерю его компенсаторной функции и развитие недостаточности ЛП [25-28], которая может ухудшить гемодинамику и быть фактором, способствующим развитию ХСН [29].

Сниженная систолическая функция ЛП и его податливость особо значимы у больных с ДКМП [30]. Показано наличие более тяжелого функционального класса ХСН и более выраженного давления наполнения ЛЖ у больных ДКМП с рестриктивным и псевдонормальным характером трансмитрального кровотока [31]. Считается, что при ДКМП миопатия ЛП может предшествовать миопатии ЛЖ и являться фактором, вызывающим сердечную недостаточность [32].

Функциональные параметры каждого из отделов сердца зависят не только от его структуры и функции, но также от взаимодействия между анатомическими элементами сердца. Более выраженная дисфункция ПЖ, ЛП иПП ассоциируется с высоким уровнем летальности больных хронической левожелудочковой недостаточностью, даже при отсутствии клинических признаков недостаточности ПЖ, независимо от этиологии левожелудочковой дисфункции, а функциональные показатели этих отделов сердца наряду с другими предсказательными параметрами могут быть использованы для стратификации больных по риску неблагоприятных исходов с целью назначения более подходящей и более агрессивной терапии. В связи с существенным значением ПЖ, ЛП иПП в механизмах компенсации и прогрессирования ХСН исследование их функции важно для оценки прогноза и определения терапевтической тактики, а внедрение оценки размеров и функциональных параметров камер сердца в каждодневную практику эхокардиографического обследования может обеспечить важной клинической информацией.

Поступила 29.10.07

**Սրտի աջ հատվածների և ձախ նախասրտի կանխագուշակիչ
նշանակությունը բրոնխի ձախ փորքային
անրավարարության ժամանակ**

Լ.Ռ. Թումասյան

Բրոնխի սրտային անրավարարության (ԶՄԱ) III-IV ֆունկցիոնալ դաս, սինուսային ռիթմ, արտահայտված ձախ փորքի (ՉՓ) լայնացում (ՉՓ վերջնային դիաստոլիկ տրամագիծ 70-80 մմ) և ցածր ՉՓ արտա-

մղման ֆրակցիա (20-30%) ունեցող 92 հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել է սրտի աջ հատվածների և ձախ նախասրտի կանախագուշակիչ նշանակությունը: Աջ փորոքի, ձախ և աջ նախասրտերի ավելի արտահայտված դիսֆունկցիաները ծանր ԶՍԱ հիվանդների մոտ ունեն ճշգրիտ կանխագուշակիչ նշանակությամբ, անկախ ՉՓ դիսֆունկցիայի պատճառից, իսկ սրտի համապատասխան հատվածների ֆունկցիոնալ ցուցանիշները կարող են օգտագործվել հիվանդների ռիսկի ստրատիֆիկացիայի համար:

Prognostic value of left atrial and right heart functional parameters in chronic left ventricular heart failure

L. R. Toumasyan

Prognostic significance of the left atrial and right heart functional parameters was prospectively studied in 92 patients with NYHA III-IV functional class CHF due to severe ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy (left ventricular end-diastolic diameter 70-80 mm and ejection fraction 20-30%) with sinus rhythm. More severe right ventricular, left and right atrial dysfunction was associated with high mortality of patients with CHF.

Thus, right ventricular, left and right atrial functional parameters are strong prognostic markers in patients with severe CHF, regardless of etiology of heart failure, and may be used for risk stratification of patients.

Литература

1. Ho K.K.L., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D. JACC, 1993; 22 (suppl. A): 6A-13A.
2. Massie B.M., Shan N.B. Am. Heart J., 1997;133:703-712.
3. Li K.S., Santamore W.P. Cardiovasc. Res., 1993; 27(5):792-800.
4. Dernelis J., Stefanadis C., Toutouzas P. Eur. Heart J., 2002;2 (suppl. K):(K48-57).
5. Rihal C.S., Nishimura R.A., Hatle L.K. et al. Circulation, 1994; 90:2772-2779.
6. Lapu-Bula R., Robert A., De Kock M. et al. Am. J. Cardiol., 1998;82:779-785.
7. Schiller N.B., Shen P.M., Crawford M. et al. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1989;2:358-367.
8. Kaul S., Tei Ch., Hopkins J.M., Shan P.M. Am. Heart J., 1984;107:526-531.
9. Appleton C.P., Hatle L.K., Popp R.L. JAAC, 1988;12:426-440.
10. Yu C.M., Sanderson J.E., Chan S. et al. Circulation, 1996 ;8:1509-1514.
11. Ikeda R., Yuda S., Kobayashi N. et al. JACC, 1998;32(4):948-954.
12. Toutouzas K., Trikas A., Pitsavos C. et al. Am. J. Cardiol., 1996;78:1314-1317.
13. Triposkiadis F., Tentolouris S., Androulakis A. et al. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1995;8:801-809.
14. Triposkiadis F., Pitsavos C., Boudoulas H. et al. J. Heart Valve Dis., 1993;2:104-103.
15. Stefanadis C., Dernelis J., Lambrou S., Toutouzas P. Am. J. Cardiol., 1998; 82: 1220-1223.
16. Willenheimer R., Cline C., Erhardt L., Israelson B. Heart, 1997;78:230-236.
17. Остроумов Е.Н., Кормер А.Е., Ермоленко А.Е. и др. Кардиология, 1996;4:57-61.
18. Polak J.F., Holman B.L., Wynne J. et al. JACC, 1983; 2:217.

19. Di Salvo T.G., Mathier M., Semigran M.J., Dec G.W. JACC, 1995;25:1143-1153.
20. Riggs T.W. Pediatr. Cardiol., 1993;14:1-4.
21. Жаринов О.И., Салам Сааид, Коморовский Р.Р. Кардиология, 2000;11:45-59.
22. Сергакова Л.М., Беленков Ю.Н. Кардиология, 1979;2:119-124.
23. Kono T., Sabbah H.N., Rosmar H. et al. Circulation, 1992;86:1317-1322.
24. Vanoverscheide J.J., Raphael D.O., Robert A.R., Cosyns J.R. JACC, 1990;15:1286-1295.
25. Ito T., Suwa M., Otake A. et al. J. Am. Soc. Echocardiography, 1997;10:518-525.
26. Prioli A., Marino T., Lanzoni L., Zardini P. Am. J. Cardiol., 1998;82:757-761.
27. Hoit B.D., Shao Y., Gabel M., Walsh R.A. Cardiovasc. Res., 1995;29:469-474.
28. Stefanadis C., Dernellis J., Stratos C. et al. JACC, 1998;31:426-436.
29. Dernellis J., Stefanadis C., Zacharoulis A., Toutouzas P. Am. J. Cardiol., 1998;81:1138-1143.
30. Dernellis J., Vyssoulis G., Zacharoulis A., Toutouzas P. Clin. Cardiol., 1998;21:28-32.
31. Xie G.Y., Berh M.R., Fiedler A.J. et al. Int. J. Card. Imaging, 1998;14:47-53.
32. Pitsavos C., Aggeler C., Stefanadis C., Toutouzas P. Eur. Heart. J., 2002;2(suppl. K):(K26-33).

Методологические особенности проведения функционального тестирования взрослого населения

М.Г.Агаджанян, М.В.Чшмаритян

*Кафедра физиологии и спортивной медицины
Армянского государственного института физической культуры
0070, Ереван, ул.А.Манукяна, 11*

Ключевые слова: оздоровительная физическая культура (ОФК), функциональные пробы, протокол тестирования, гемодинамические показатели, возрастные группы, вегетативная регуляция, адаптационные механизмы

В спортивно-медицинской и кардиологической практике существует множество функциональных проб, изучающих пути адаптации сердечно-сосудистой системы (ССС) к различному виду нагрузок и оценивающих резервные возможности организма, что позволяет осуществить выбор необходимого двигательного режима. Особое значение уделяется провокационным пробам (Stress Tests), имеющим диагностическое значение в практической кардиологии [5,8,16,17].

При проведении функциональных проб исследуется в основном ранний период восстановления, отражающий срочный эффект воздействия нагрузки, тем более что непосредственно после ее прекращения симпатическая активация продолжается, и по "инерции" вегетативных механизмов сохраняются изменения последней ступени нагрузки. Этот период называется переходным процессом восстановления. Динамические наблюдения за срочными эффектами создают представление о постепенно формирующемся механизме долговременной адаптации к оздоровительным тренировкам [3].

По мнению Д.М.Аронова [7], с какой бы целью ни применялись пробы с физической нагрузкой, физиологическое обоснование их применения в любом случае едино: физическая нагрузка является идеальным и самым естественным видом провокации, позволяющим оценить полноценность физиологических компенсаторных механизмов организма, а при наличии явной или скрытой патологии – степень функциональной неполноценности кардиореспираторной системы. Согласно определению А.Г.Дембо и Э.В.Земцовского [10], функциональные пробы должны быть стандартными и четко дозированными, ибо только в этих

условиях можно сравнить данные, полученные у разных лиц или у одного и того же человека в динамике. Как предупреждают авторы, неправильным представляется использование функциональных проб до "отказа", до "изнеможения", поскольку существует возможность крайне неблагоприятных последствий как в период проведения нагрузки, так и в процессе восстановления.

Основными задачами тестирования в спортивной медицине является изучение адаптации организма к различным воздействиям, оценка восстановительных процессов и физической работоспособности спортсменов. С этой целью применяется ряд функциональных проб с различным характером возмущающих воздействий: физическая нагрузка, изменение положения тела в пространстве, натуживание, изменение газового состава вдыхаемого воздуха и др. [11]. Для изучения и оценки функциональных изменений ССС спортсменов нами были применены нагрузочные тесты, соответствующие специфике вида спорта [2].

В спорте накоплен также определенный опыт проведения комплексного тестирования. В практике сборных команд бывшей ГДР широко применялась функциональная проба Шеллонга: это сочетание ортостатической пробы с физической нагрузкой (50 приседаний для взрослых и 20 приседаний для подростков или 2 раза подряд подъем на 25 ступенек) [12]. Для оптимального подбора основных критериев построения тренировочного процесса, соотношения объема и интенсивности нагрузок, а также для научно обоснованного отбора в спорте была предложена и апробирована двухмоментная проба: активная ортостатическая проба по общепринятой методике с регистрацией ритмограммы и гарвардский степ-тест с расчетом индекса, известного в спортивной медицине как ИГСТ [13]. По сути эти оба подхода имеют одинаковое значение: оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС) с помощью изменения положения тела в пространстве и исследование общей работоспособности спортсмена.

В практической кардиологии также были предложены сочетания функциональных проб для оценки проведенных кардиореабилитационных мероприятий. Н.С.Нерсисян [14] предлагает проведение ортостатической и велоэргометрической (ВЭМ) нагрузки для больных после перенесенного инфаркта миокарда, т.е. исследуется вегетативное обеспечение сердечно-сосудистой деятельности и работоспособность больных. Однако автор не указывает, проводится ли тестирование одномоментно или между двумя пробами проходит определенный промежуток времени.

Данные о проведении комплексного тестирования у занимающихся многолетней оздоровительной тренировкой практически отсутствуют. Оценивая весь арсенал функциональных проб в практике спортивной медицины и клинической кардиологии, следует отметить, что для суждения об их эффективности в практике оздоровительной тренировки

необходимо не только учитывать удобство реализации и форму оценки результатов тестирования, но и определить их соответствие тем реальным ситуациям, которые встречаются в быту, производственных процессах, на тренировке и занятиях ОФК.

Целью настоящего исследования является обоснование методологии проведения комплексного функционального тестирования взрослого населения, в частности, женщин среднего и пожилого возраста, занимающихся ОФК на протяжении многих лет. Предложенный протокол тестирования предусматривает различные виды нагрузок и не имеет аналогов в обработанной нами литературе.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 100 женщин. Женщины, составившие основной контингент исследования (61 человек), регулярно посещают группу здоровья при АрмГИФК и занимаются ОФК по единой методике, разработанной и апробированной Е.С.Акопян [6]. Исследования проводились в научно-исследовательском центре физической культуры и спорта при АрмГИФК. Принимая во внимание особенности циркадных изменений вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности, а также во избежание биоритмологических погрешностей, весь комплекс тестирования проводился в первой половине дня.

Исследуемые были распределены на 3 возрастные группы, при этом также учитывался стаж занятий в группе здоровья: в I группу вошли женщины 65-75 лет со стажем занятий ОФК 20 лет и более, во II—женщины 55-65 лет со стажем занятий ОФК 10-15 лет, в III—женщины 35-54 лет со стажем занятий ОФК 5-7 лет. Контрольную группу составили 39 женщин, ведущих малоподвижный образ жизни.

В ходе исследования проводились измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) по методу Н.С.Короткова в покое, на высоте нагрузки, на 5-й и 10-й минутах восстановления. Все тестирование сопровождалось регистрацией ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Изучалась амплитуда и полярность зубца Т в I, III, aVL, aVF стандартных отведениях и V_2 , V_3 , V_5 , V_6 грудных отведениях. Были также рассчитаны некоторые индексы: двойное произведение (ДП), двойное диастолическое произведение (ДДП) [2] и др., а также ударный и минутный объемы сердца (УО и МОС), общее периферическое сопротивление, сердечный индекс (СИ).

В протокол исследования вошли последовательно чередующиеся функциональные пробы (4-моментная функциональная проба), предусматривающие различные виды возмущающих воздействий на организм занимающихся ОФК и разносторонне оценивающих адаптационные

резервы CCC [4].

Протокол 4-моментной функциональной пробы:

1. Ортостатическая проба, выявляющая вегетативные сдвиги CCC вследствие изменения положения тела в пространстве (по общепринятой методике).

2. Велоэргометрическая проба, изучающая работоспособность организма и воздействие динамической нагрузки на CCC (по методике Л.И.Абросимовой и В.Е.Карасик [1]). Проба состоит из одномоментной 5-минутной стандартной нагрузки мощностью в 300 кгм/мин с определением PWC_{150} .

3. Проба с изометрической нагрузкой, определяющая степень воздействия статической нагрузки на CCC (проба проводится с помощью кистевого динамометра, нагрузка равна половине предельной).

4. Гипервентиляционная проба, провоцирующая гипоксию и гипскапнию (по щадящей методике – 20 глубоких форсированных дыхательных движений за 30 сек).

Результаты и обсуждение

При создании протокола тестирования учитывалось, что продолжительность предложенного комплекса функциональных проб (60 ± 7 мин) приравнивается к продолжительности самого занятия, а типы воздействия на организм при каждой пробе соответствуют реальным бытовым и тренировочным ситуациям. Последовательность функциональных проб логически и научно обоснована.

Известно, что любая физическая деятельность отражает состояние ВНС, в частности, приводит к симпатикотонической активности. Однако первая (ортостатическая) и последняя (гипервентиляционная) пробы наиболее широко оценивают симпатическое влияние нагрузки на гемодинамические показатели [9]. Об этом свидетельствует проведенный нами корреляционный анализ между показателями гемодинамики, сердечного выброса и некоторых расчетных индексов. Выявлена достоверная положительная связь (особенно в I и II возрастных группах) между показателями ЧСС, АДс, ДП, МОС и УО при ортостатическом воздействии и гипервентиляционной пробе (таблица). В контрольных группах значительной корреляционной связи между отмеченными показателями не обнаружено.

Уместно в данном случае отметить, что сочетание ортостатической и гипервентиляционной проб имеет важное диагностическое значение у больных нейроциркуляторной дистонией, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и при различных типах гипертрофии левого желудочка [8, 9, 15].

Таблица

Коэффициенты корреляции (r) между показателями гемодинамики при ортостатическом воздействии и гипервентиляционной пробе в 3 возрастных группах

Показатели Группа	ЧСС	АДс	АДд	ДП	ДДП	МОС	УО
I	0.89	0.68	0.30	0.61	0.40	0.78	0.68
II	0.76	0.69	0.29	0.59	0.41	0.79	0.70
III	0.64	0.54	0.25	0.58	0.38	0.52	0.61

Характерно, что при ортопробе, как и при гипервентиляции, первостепенную роль играют вертикальное положение тела, уменьшение венозного возврата и, как следствие, отклонение электрической оси зубца Т влево. Нами был проведен корреляционный анализ между амплитудами зубцов T_{V_5} и T_{V_6} в ортостазе и при форсированном дыхании. Выявлены высокие коэффициенты корреляции (особенно в I и II группах занимающихся) между амплитудами зубца T_{V_5} при ортостатическом воздействии и T_{V_5} при гипервентиляционной пробе (I группа – $r=0.76$, II группа – $r=0.79$, III группа – $r=0.50$), а также между амплитудами зубцов T_{V_6} при вышеуказанных нагрузках (I и II группы – $r=0.75$, III группа – $r=0.48$). В контрольной группе значительной корреляционной связи между указанными амплитудами зубцов Т не обнаружено.

Заслуживают внимания также однонаправленные изменения зубцов T_{V_5/V_6} при ортостатической и гипервентиляционной пробах, которые прогрессивно уменьшаются в течение всего периода реституции (рисунк).

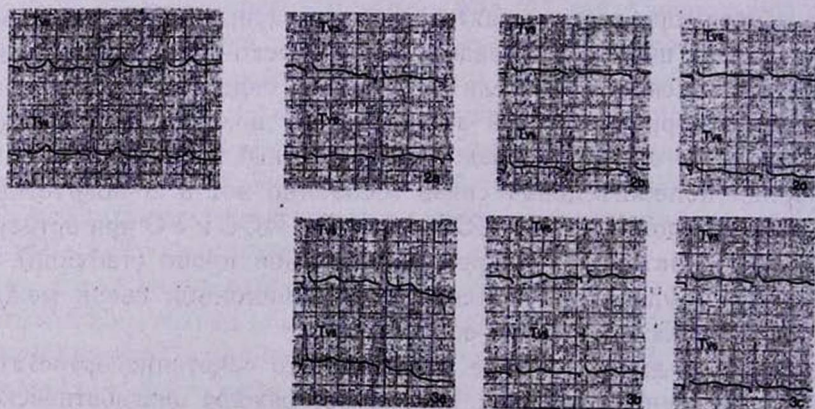


Рисунок. Амплитуда зубцов T_{V_5} и T_{V_6} при ортостатической и гипервентиляционной пробах:

- 1 – исходные данные; 2а – ортостаз перед нагрузкой, 2б – ортостаз 5-я мин реституции, 2с – ортостаз 10-я мин реституции;
3а – гипервентиляция перед нагрузкой, 3б – гипервентиляция 5-я мин реституции, 3с – гипервентиляция 10-я мин реституции

Такую реакцию $T_{v5 \cdot v6}$ мы считаем нормальной в связи с особенностями сокращения свободной стенки левого желудочка. Подобная реакция отмечается также и у спортсменов при выполнении нагрузок различного характера [2].

Таким образом, мы исследовали состояние ВНС как в начале тестирования, так и в конце. Повышение тонуса симпатической нервной системы при нагрузке приводит к увеличению количества катехоламинов, повышающих хронотропный и инотропный эффекты сердечного сокращения. При этом происходит большой приток Ca^{2+} в клетку с его депонированием, что приводит к еще большему напряжению миокарда и учащению ЧСС [18]. Поэтому гипервентиляционную пробу, как достаточно нагрузочную, мы проводили в конце тестирования.

Пробы с динамической (велозергометрия) и статической (динамометрия) нагрузками дополняют общую картину вегетативного обеспечения сердечно-сосудистой деятельности. Важно учесть и тот факт, что в структуре занятий ОФК нагрузки динамического (бег, прыжки, танцевальные элементы и др.) и статического (упражнения на растяжку, силовые нагрузки и др.) характера обычно занимают основную часть тренировки, т.е. середину занятия. Таким образом, предложенный комплексный протокол тестирования идентичен не только по продолжительности занятия в группе здоровья, но и по структуре и характеру применяемых нагрузок.

В дополнение к вышеизложенному следует добавить, что изменение положения тела в пространстве (ортостаз), статическая нагрузка и гипервентиляционная проба вызывают уменьшение венозного возврата. Поэтому мы считаем нецелесообразным при функциональном тестировании взрослого населения проводить эти пробы друг за другом, во избежание длительного влияния аналогичного воздействия и возможных отрицательных последствий.

Глубокий и всесторонний анализ гемодинамических и ЭКГ показателей выявил определенные закономерности адаптационных сдвигов ССС и ВНС при многолетней оздоровительной тренировке:

1. В процессе долговременной адаптации к занятиям ОФК происходит экономизация деятельности ССС, которая при исследовании исходного вегетативного тонуса выражается в урежении ЧСС, понижении АД, снижении величин ДП и ДДП. Отмечается развитие гипокINETического типа кровообращения, особенно в старшей возрастной группе ($СИ = 2.12 \pm 0.18$), при этом наименьшие величины СИ (1.64–1.93) были получены у самых пожилых женщин, старше 75 лет со стажем занятий в группе здоровья более 20 лет. Во II возрастной группе $СИ = 2.51 \pm 0.21$; в III возрастной и контрольной группах СИ значительно выше.

2. При тестировании наблюдаются адекватные каждой пробе изменения гемодинамических показателей. В основной группе приспособ-

собительные реакции носят более рациональный характер по сравнению с контрольной. Наиболее адекватные изменения гемодинамических показателей и расчетных индексов выявлены во II возрастной группе занимающихся.

3. В ЭКГ оценке функционального тестирования необходимо основываться на изменениях амплитуды зубцов T_{V_5, V_6} . Выявлено прогрессирующее снижение амплитуды зубца T после ортостатического воздействия и гипервентиляционной пробы и увеличение его после ВЭМ нагрузки, что следует расценивать как нормальную реакцию на эти нагрузки.

4. Стандартизация и четкая дозированность проведения предложенной 4-моментной пробы позволяют выделить гемодинамические типы реакций на различные виды нагрузки у практически здоровых людей и обеспечить достоверное сопоставление результатов обследования одного и того же тренирующегося в разные периоды многолетних занятий.

5. Учитывая возрастающую роль профилактической медицины и осмысление оздоровительного эффекта научно обоснованной физической активности, данный протокол может быть рекомендован для тестирования и скрининговых исследований разных возрастных групп населения, занимающихся ОФК.

6. Интегральная оценка функциональных и адаптационных резервов организма при проведении предложенной 4-моментной функциональной пробы дает возможность интерпретировать полученные данные, выявить новые критерии оценки функционального тестирования взрослого населения.

Поступила 04.02.08

Մեծահասակների ֆունկցիոնալ թեստավորման անցկացման մեթոդոլոգիական առանձնահատկությունները

Մ.Գ. Աղաջանյան, Մ.Վ. Ճշմարիտյան

Տրված է սրտանոթային համակարգի համալիր թեստավորման տեսական ու գործնական հիմնավորումը: Առաջարկվում է առողջարարական ֆիզիկական կուլտուրայով զբաղվող տարեց կանանց օրգանիզմի հարմարողական մեխանիզմների հետազոտության և գնահատման տվյալների արձանագրման նոր եղանակ: Ֆունկցիոնալ թեստավորման արդյունքների հիման վրա կատարված է սրտանոթային համակարգի ռեակցիայի տիպերի որոշումը ֆիզիկական կուլտուրայով զբաղվող կանանց շրջանում: Յուրաքանչյուր ֆունկցիոնալ փորձի ընթացքում էլեկտրասրտագրության տարբեր արտածումներում, մասնավորապես V_5 , V_6 , բացահայտված ու նկարագրված են T ատամիկի տատանման մեծության ու բևեռականության նոր մեկնաբանություններ:

Methodological peculiarities of functional testing in adults**M.G.Aghajanyan, M.V.Tshmarityan**

This article gives the overview of theoretical and practical bases of application of a combined exercise-testing protocol for adults. The testing protocol promotes the evaluation of vegetative regulation of CVS in elderly women. The suggested exercise-testing enables to classify hemodynamic types of CVS reaction in trained cohort of different age and gender. The research also demonstrates that deviation of repolarization to a lower extent is typical for the trial group, and that increase of T-wave in V_5 , V_6 leads appear more often in the trial group compared to the control.

Литература

1. Абросимова Л.И., Карасик В.Е. Определение физической работоспособности детей и подростков. Медицинские проблемы физической культуры. Киев, 1978, вып.6. с.38-40.
2. Агаджанян М.Г. Структурно-функциональные особенности "спортивного сердца" при долговременной и срочной адаптации к нагрузкам динамического, статического и смешанного типов. Автореф.дис. ... докт.мед.наук, Ереван, 2002, 34с.
3. Агаджанян М.Г., Карапетян А.В., Чшмаритян М.В. О применении нагрузочных проб в спортивной кардиологии. Научные труды V конгресса кардиологов Армении. Ереван, 2005, с.192-197.
4. Агаджанян М.Г., Чшмаритян М.В. Исследования адаптационных способностей организма при оздоровительной тренировке. Материалы республиканской научно-методической конференции, посвященной 60-летию со дня основания АрмГИФК. Ереван, 2005, с.148-149.
5. Адамян К.Г., Оганесян Л.С. Нагрузочные тесты и ишемическая болезнь сердца. /Под ред. Г.О.Бадаляна, Ереван, 1984.
6. Акопян Е.С. Особенности построения оздоровительной тренировки в процессе многолетних занятий на этапе "поддержания кондиции". Материалы 6-го Международного научного конгресса "Современный спорт и спорт для всех". Варшава, 2002, с.212-214.
7. Аронов Д.М. В кн.: Болезни сердца и сосудов. М., 1992, т. 1, с. 292-311.
8. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М., 2003, с.157-159.
9. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. /Под ред. А.М.Вейна, М., 2000.
10. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология: Руководство для врачей. Л., 1989.
11. Карпман В.Л. Спортивная медицина. М., 1987.
12. Круцевич Т. Ю. Научные исследования в массовой физической культуре. Киев, 1985.
13. Маргазин В.А., Носков А.С. Кардиодиагностика в спорте на выносливость. Медицина и спорт, 2006, 2, с.19-21.
14. Нерсисян Н.С. Функциональная оценка эффективности санаторного этапа лечения больных, перенесших острый инфаркт миокарда, на курорте Арзни. Автореф.дис. ... канд.мед.наук, Ереван, 1986, с.5-7.

15. Сыркин А.Л., Вейн А.М., Ибатов А.Д., Сыркина Е.А., Баевский Р.М., Ибатова О.В. Особенности вегетативной регуляции и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией и различными типами гипертрофии левого желудочка. Артериальная гипертензия, т. 9, 3, 2003.
16. Fletcher Gerald F., Balady G., Froelicher V.F., Howard H.L., Haskell W.L., Pollock M.L. Exercise Standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association, Circulation, 1995; 91:580.
17. Frolkis J.P., Curfman G.D., Hillis L.D. Continued ECG monitoring needed after exercise testing, N. Engl. J. Med., 2003; 348:775-776, 781-790.
18. Nakao K., Ohgushi M., Yoshimura M., Morooka K., Okumura K., Ogawa H. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm, Am. J. Cardiol., 1997; 80 (5): 545-549.

УДК 615.277.3

О механизмах нарушения состояния биомембран у женщин перименопаузального возраста с миомой матки

К.Э.Абрамян¹, Г.Г.Окоев¹, П.А.Казарян², Л.С.Саакян²

¹Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка МЗ РА

*²Гематологический центр им. Р.О.Еоляна МЗ РА
0002, Ереван, пр. Маштоца, 22*

Ключевые слова: миома матки, гистерэктомия, фосфолипидный обмен

Успехи своевременного выявления и лечения миомы матки определяются знаниями механизмов нарушенных метаболических процессов, в частности обмена основных компонентов биомембран, что позволит разработать эффективные методы их коррекции заместительной гормональной терапией.

По современным представлениям, в патогенезе новообразований, в том числе и доброкачественных, важную роль играют нарушения антиоксидантного статуса организма, ведущие к токсическому повреждению клеточных мембран и углублению синдрома эндогенной интоксикации. По данным некоторых авторов [6, 7], миома матки характеризуется активацией свободнорадикальных процессов, сопровождающихся подавлением активности большинства компонентов антиоксидантной системы с накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитарных мембранах, что значительно усугубляется в сочетании с различными формами мастопатии.

С позиций современной мембранологии патогенез многих заболеваний связан с изменением структуры и функций биомембран, в формировании которых важная роль принадлежит липидам, в частности фосфолипидам (ФЛ) [6,7]. Изменение скорости процессов деградации и перекисления мембранных ФЛ является одним из проявлений структурно-функциональных нарушений биомембран [2, 3, 12, 14]. Как известно, продукты ПОЛ влияют на биологическую активность клеток – на проницаемость и ригидность мембран, стимулируют фагоцитоз, инактивируют мембраносвязанные и липидзависимые ферментные системы. Вместе с тем комплексная оценка повреждений биомембран с учетом деятельности мембранозависимых ферментных систем в доступной нам литературе не встречается.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы являлось

выяснение некоторых патогенетических механизмов нарушения состояния биомембран при миоме матки у женщин перименопаузального возраста путем исследования липид-липидных соотношений и активности некоторых интегральных ионтранспортных белков (Na/K- и Mg-АТФаз) мембран эритроцитов крови [1].

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на мембранах эритроцитов крови 22 женщин перименопаузального возраста (45-55 лет) с миомой матки до оперативного вмешательства.

В исследованиях использовали мембраны эритроцитов, полученные общепринятым методом дифференциального центрифугирования.

Фракционирование индивидуальных ФЛ осуществляли методом тонкослойной хроматографии [13] в модификации Казаряна П.А. [5] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (Чехия). Для разделения ФЛ использовали систему растворителей хлороформ-метанол-вода (65:25:4). Липидный фосфор определяли по Светашеву В.И. [11]. Содержание ФЛ выражали в мкг липидного фосфора на 1 г ткани с последующим определением коэффициентов их соотношений.

Определение активности АТФаз проводили по модифицированному методу Фиске и Субарроу [4], основанному на регистрации прироста неорганического фосфора в среде в ходе АТФазной реакции. Среда определения Na/K-АТФазы, помимо необходимых катионов, содержала 0.1 мМ убаин. Реакцию начинали добавлением в пробы раствора АТФ нужной концентрации и прекращали с помощью 5 % раствора ТХУ.

Активность Na/K-АТФазы изучали по разности между общей АТФазной активностью и активностью Mg-АТФазы. Активность ферментов выражали в мкг неорганического фосфора на мг белка. Оптическую плотность измеряли на СФ-46 при длине волны 700 нм.

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

Результаты и обсуждение

Как указывают результаты проведенных нами исследований (таблица), миома матки характеризуется существенным нарушением спектра мембранных ФЛ, приводящим к резким изменениям ФЛ/ФЛ соотношений. Так, в эритроцитах крови в условиях патологии почти четырехкратно ($p < 0,001$) повышается коэффициент соотношения лизофосфатидилхолины/фосфатидилхолины (ЛФХ/ФХ), что свидетельствует об интенсификации процессов расщепления мембранных ФЛ и массивном выбросе цитотоксичных продуктов деградации этих соединений в кровь.

Таблица

Изменение коэффициентов ФЛ/ФЛ соотношений в мембранах эритроцитов крови женщин перименопаузального возраста с миомой матки

Соотношения	Контроль n=22	Миома матки n=22
ЛФХ/ФХ	0.11	0.43
ФХ/ФК	17.8	2.3

Как известно, одним из факторов развития эндогенной интоксикации при патологии является накопление токсичных продуктов метаболизма, в частности лизофосфолипидов и продуктов ПОЛ. Имеющиеся литературные данные [10, 14] свидетельствуют о развитии эндогенной интоксикации при миоме матки на фоне подавления иммунной реакции организма. При этом часть образующихся активных форм кислорода создает прооксидантное состояние, цитотоксичное для циркулирующих форменных элементов крови. Изменения метаболизма липидных компонентов мембран эритроцитов, наряду с другими метаболическими отклонениями и вовлечением периферического звена эритрона в сложные патогенетические механизмы, еще более усугубляют клиническую картину заболевания.

В условиях нашего эксперимента в мембранных структурах эритроцитов крови резко (почти восьмикратно) снижается коэффициент соотношения ФХ/ФК. Такие глубокие отклонения липид-липидных соотношений свидетельствуют о существенном подавлении процессов синтеза мембранных глицеролипидов, с одной стороны, и усилении процессов свободнорадикального окисления, с другой.

По данным других авторов [8, 9], при миоме матки у женщин перименопаузального возраста наблюдается также существенное снижение соотношения холестерин/ФЛ, за счет повышения суммы ФЛ в эритроцитах крови с одновременным уменьшением микровязкости биомембран.

Итак, миома матки сопровождается существенными изменениями липид-липидных соотношений в мембранах эритроцитов крови женщин перименопаузального возраста, что частично обусловлено выраженной дезорганизацией метаболизма индивидуальных ФЛ, в частности фосфатидов-глицеридов биомембран. Изменения липидного окружения периферических и интегральных белков мембранных структур клеток, несомненно, приводят к нарушению ионного и антиоксидантного гомеостаза клеток.

На самом деле, как показывают результаты наших последующих

целенаправленных исследований (рис.), миома матки характеризуется статистически достоверными изменениями деятельности липидзависимых и мембраносвязанных ферментных систем – ионтранспортных АТФаз мембран эритроцитов крови. При этом установлено заметное (на 48%) снижение Na/K-ATFаз активности ($p < 0,01$) с одновременным усилением деятельности Mg-ATFаз . В результате указанных сдвигов наблюдается также повышение общей АТФазной активности в патологически измененных мембранах эритроцитов крови женщин перименопаузального возраста с миомой матки.



Рисунок. Изменение активности АТФаз в мембранах эритроцитов крови женщин перименопаузального возраста с миомой матки (в мкг Фн/мг белка)

Выше было отмечено, что по современным представлениям [11] изменение активности АТФаз в условиях патологии связано с модификацией липидных компонентов биомембран, нарушением липид-липидных и липид-белковых взаимодействий и физико-химических свойств мембранных структур клеток. При этом накопление цитотоксичных лизоформ и гидроперекисей ФЛ может привести к объединению в каждом из монослоев мембраны в перекисные кластеры, появление которых, в свою очередь, приведет к образованию полярных каналов проницаемости и существенному нарушению липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений.

Выявленные нами особенности изменения метаболизма белковых и липидных компонентов биомембран подкрепляются результатами исследований [8, 9] электролитного состава крови у женщин с миомой матки указанного возраста. По этим результатам в условиях данной патологии отмечается увеличение концентрации калия в плазме, на фоне снижения в эритроцитах, и наоборот, повышение уровня ионов натрия в эритроцитах при низком его содержании в плазме. При этом нарушение электролитного обмена в эритроцитах крови приводит к усилению процессов эритропоэза за счет нарушения процессов разрушения и образования эритроцитов.

Таким образом, можно заключить, что миома матки у женщин перименопаузального возраста характеризуется комплексом структурно-метаболических нарушений эритроцитов крови, проявляемых дезорганизацией плазматических мембран. Неконтролируемое усиление процессов липопероксидации, сопровождаемое деформацией мембранного липопротеинового комплекса, изменение проницаемости мембран для ионов и веществ, приводят к нарушению деятельности мембрано-связанных ферментов.

Наблюдающиеся при этом изменения липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений сопровождаются существенными изменениями со стороны важнейших функций мембранных образований, включая транспортные и мессенджерные процессы, рецепцию эндогенных метаболически активных соединений, механизмы клеточных контактов, что в свою очередь может явиться серьезной предпосылкой для нарушения функционального состояния эритроцитов крови у женщин перименопаузального возраста с миомой матки.

Поступила 10.12.07

Արգանդի միոմայով պերիմենոպաուզալ տարիքի կանանց մոտ կենսաթաղանթների վիճակի խանգարման մեխանիզմների մասին

Բ. Է. Արրահամյան, Գ. Գ. Օկոն, Պ. Ա. Ղազարյան, Լ. Ս. Սահակյան

Աշխատանքի նպատակն է պարզաբանել կենսաթաղանթների վիճակի խանգարումների որոշ ախտածնային մեխանիզմները արգանդի միոմայով պերիմենոպաուզալ տարիքի կանանց մոտ՝ լիպիդ-լիպիդային հարաբերակցության և արյան էրիթրոցիտային թաղանթների որոշ ինտեգրալ իոնոտրանսպորտային սպիտակուցների ակտիվության հետազոտման ճանապարհով: Հայտնաբերված է, որ արգանդի միոման բնութագրվում է լիպիդ-լիպիդային և լիպիդ-սպիտակուցային փոխհարաբերության տեղաշարժերով, որոնք ուղեկցվում են թաղանթային գոյակցությունների կարևորագույն ֆունկցիաների էական փոփոխություններով, ներառյալ տրանսպորտային և ազդանշանային համակարգի պրոցեսները, էներգետիկ մետաբոլիկ ակտիվ միացությունների ռեցեպցիան, ինչը նշված հիվանդությամբ պերիմենոպաուզալ տարիքի կանանց մոտ կարող է հանդիսանալ լուրջ նախապայման արյան էրիթրոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի խանգարման համար:

On the mechanisms of biomembranes condition disturbance in women of perimenopausal age with myomas

K.E.Abrahamyan, G.G.Okoev, P.A.Ghazaryan, L.S.Sahakyan

The aim of the present work was to find out some pathogenetic mechanisms of biomembranes condition disturbance in women of perimenopausal age with myomas by research of lipid – lipid ratio and activity of some integrated ion transport fibers of blood erythrocyte membranes.

It has been revealed that the myoma is characterized by changes in lipid – lipid and lipid – fiber interactions accompanied by essential changes in major functions of membranous formations, including transport and messenger processes, reception of endogen metabolic active compounds, which can be a serious precondition for infringement of the functional condition of blood erythrocytes in women of perimenopausal age with myomas.

Литература

1. Болдырев А.А. Na/K-АТФ-аза – свойства и биологическая роль. Биология, 1998, с. 31-38.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. Соровский образовательный журнал, 2000, 6(12), с. 13-19.
3. Димант И.Н., Шарипов Р.К., Муратходжаев Н.К. Окислительные процессы и опухолевый рост. Ташкент, 1992.
4. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Лабораторное дело, 1980, 12, с. 735-738.
5. Казарян П.А., Элоян Д.В. Нарушение фосфолипидного обмена. М., 1985, с. 28.
6. Там же, с. 50.
7. Казарян П.А., Дагбашян С.С., Израелян К.И. Метаболизм фосфоинозитидов при хроническом лимфолейкозе и после полихимиотерапии. Кровь МЗ РА, 2007, 1(5), с. 19-22.
8. Лапочкина Н.П. Свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, электролитный обмен, липидный спектр эритроцитов у женщин с заболеваниями молочной железы и миомы матки. Вестник Российского научн. центра рентгенодиагностики МЗ России, М., 2006, 6, с.15-38.
9. Лапочкина Н.П. Особенности липидного спектра эритроцитов и их мембраны у женщин с заболеваниями молочной железы и миомы матки. Вестник Российского научн. центра рентгенодиагностики МЗ России, М., 2006, 6, с. 41-45.
10. Надирадзе Н.И., Грекулова А.Н., Ковтарадзе В.Г. Проницаемость мембран эритроцитов для Na^+ и K^+ и их фосфолипидный состав у больных гипертонической болезнью. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1993, т. 125, 2, с. 135.
11. Светашев В.И. Микротехника анализа липидов и ее использование. Автореф. дис. ... канд. хим. наук, Владивосток, 1973.
12. Слюсарь Н.Н. Роль фосфоинозитидов и их метаболитов в онкогенезе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук, СПб., 1993.
13. Хроматография в тонких слоях/Под ред. Штала Э. М., 1965.
14. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis, Free Radical Biol. and Med., 1990, 8, p.583-599.

УДК 613.953+ 614.2

Оценка физического и нервно-психического развития детей первых трех лет жизни по данным г. Еревана

Г. Г. Саканян

*Кафедра общественного здоровья и здравоохранения
ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: дети, первые три года жизни, показатели здоровья, физическое развитие, нервно-психическое развитие

В переходном периоде социально-экономического развития, который переживает Республика Армения, наблюдается значительное снижение уровня жизни населения. В этих условиях в первую очередь страдают дети первых трех лет жизни, которые, как известно, среди всех возрастных групп детского населения являются наиболее восприимчивыми к вредным воздействиям различных факторов. Дети именно этой возрастной группы в значительной степени определяют уровень детской смертности, заболеваемости, контингент часто и длительно болеющих детей, низкий индекс здоровья, отклонения в физическом и нервно-психическом развитии [1,3].

В настоящей работе приведены отдельные фрагменты наших исследований по изучению некоторых показателей состояния здоровья детей первых трех лет жизни в г. Ереване.

Материал и методы

Сведения о физическом и нервно-психическом развитии детей были получены посредством выкопировки данных из медицинской документации трех детских поликлиник г. Еревана, расположенных в различных районах города: в Кентроне и Норк-Мараше, в Шенгавите и Юго-западном массиве. В разработку вошли 840 детей 1999 г. рождения, постоянно проживающих в г.Ереване.

Возрастная группировка детей и последующая оценка их физического развития осуществлялись согласно общепринятой методике антропометрических измерений [5]. Определялись длина и масса тела.

Оценка уровня физического развития детей изученной группы

была проведена центильным методом, по схеме, предложенной Барановым А.А., Кучмой В.Р. [2]. Все дети были разделены на три группы: а) с нормальным физическим развитием; б) относящиеся к группе риска; в) с отклонениями в физическом развитии. К группе детей, имеющих нормальное физическое развитие, были отнесены дети с показателями, относящимися к 4 и 5 центильным интервалам, а также дети, имеющие повышенную или пониженную длину тела (3 и 6 интервалы) при средней массе тела (4 и 5 центильные интервалы номограммы). Дети, показатели физического развития которых оценивались по 2 или 7 центильным интервалам, отнесены в группу риска. Отклонениями в физическом развитии считалось нахождение соматометрических признаков в 1 и 8 интервалах.

Нервно-психическое развитие оценивалось по методике, разработанной Пантюхиной Г.В. и Печорой К.Л. [4]. При этом все дети были разделены на 4 группы. К первой группе нервно-психического развития были отнесены дети, имеющие нормальное развитие, т.е. когда все показатели соответствовали календарному возрасту или имело место опережение в развитии; вторую – составили дети с первоначальной задержкой в развитии на один эпикризный срок; третью – дети с более глубокой задержкой – на два эпикризных срока; четвертую группу – с еще большей задержкой – на три эпикризных срока.

Результаты и обсуждение

Согласно нашим данным, 74,9% новорожденных детей имели нормальное физическое развитие, 18,7% – были отнесены в группу риска и остальные 6,4% имели отклонения в физическом развитии.

К концу первого года жизни удельный вес детей, имеющих нормальное физическое развитие составил 74,2% (табл. 1). В двухлетнем возрасте удельный вес детей с нормальным физическим развитием уменьшился до 61,7% ($p < 0,05$) (табл. 2) в основном за счет увеличения доли детей как со сниженной длиной тела при нормальной массе, так и со сниженной массой тела при нормальном росте, а также детей с низким ростом и низким ростом и массой тела ($p < 0,05$). К трехлетнему возрасту удельный вес детей с нормальным физическим развитием составил 62,3% (табл. 3). Разница между 2-м и 3-м годами жизни статистически не достоверна.

Удельный вес детей первых трех лет жизни, имеющих отклонения в физическом развитии, наименьший на первом году жизни – 8,4%, наибольший на втором году – 13,8%, к третьему году он несколько снижается, составляя 11,5%. Разница статистически достоверна только между первым и вторым, первым и третьим годами жизни ($p < 0,05$). Среди детей с отклонениями в физическом развитии преобладают дети с высокой массой тела. Их удельный вес на первом году жизни состав-

лял 4,6%, на втором – 4,8% и на третьем – 4,5%. Второе место в структуре отклонений в физическом развитии занимали: на первом году жизни – дети с низкой массой тела (1,7%), на втором году – дети с низкой длиной тела (3,8%), на третьем – дети с низкой массой (2,9%). Следует отметить, что на втором году жизни мальчиков с низкой длиной тела было больше, чем девочек ($p < 0,01$). На третьем году жизни удельный вес девочек с низкой массой тела был достоверно ниже, чем мальчиков ($p < 0,01$).

Таблица 1

*Уровень физического развития годовалых детей
изученной группы*

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ	МАЛЬЧИКИ		ДЕВОЧКИ		ОБА ПОЛА	
	число	%	число	%	число	%
Нормальное	316	74,7	307	73,6	623	74,2
Группы риска						
Всего	73	17,3	73	17,6	146	17,4
Сниженная длина тела	5	1,2	17	4,1	22	2,6
Высокая длина тела	9	2,1	5	1,2	14	1,7
Сниженная масса тела	19	4,5	22	5,3	41	4,9
Повышенная масса тела	40	9,5	29	7,0	69	8,2
Отклонения в физическом развитии						
Всего	34	8,0	37	8,8	71	8,4
Низкая длина тела	3	0,7	7	1,7	10	1,2
Низкая масса тела	11	2,6	3	0,7	14	1,7
Низкая длина, масса тела	2	0,4	6	1,4	8	0,9
Высокая масса тела	18	4,3	21	5,0	39	4,6
Всего	423	100,0	417	100,0	840	100,0

Группу риска составили 17,4% детей первого года жизни, 24,5% – второго и 26,2% детей третьего года жизни. На первом году жизни группа риска складывалась в основном из детей, имевших повышенную массу тела (8,2%), на втором году жизни – из детей со сниженной массой тела (12,2%) и сниженной длиной тела (9,2%) и на третьем – из детей со сниженной длиной тела (13,4%) и сниженной массой тела (7,7%). Следует отметить, что на первом году жизни девочек со сниженной длиной тела было достоверно больше, чем мальчиков ($p < 0,05$).

Таблица 2

*Уровень физического развития двухлетних детей
изученной группы*

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ	МАЛЬЧИКИ		ДЕВОЧКИ		ОБА ПОЛА	
	число	%	число	%	число	%
Нормальное	276	65,2	242	58,0	518	61,7
Группы риска						
Всего	95	22,5	111	26,6	206	24,5
Сниженная длина тела	41	9,7	36	8,6	77	9,2
Высокая длина тела	7	1,7	2	0,5	10	1,1
Сниженная масса тела	45	10,6	58	13,9	102	12,2
Повышенная масса тела	2	0,5	15	3,6	17	2,0
Отклонения в физическом развитии						
Всего	52	12,3	64	15,4	116	13,8
Низкая длина тела	27	6,4	5	1,3	32	3,8
Низкая масса тела	3	0,7	17	4,1	21	2,5
Низкая длина, масса тела	12	2,8	11	2,6	23	2,7
Высокая масса тела	10	2,4	31	7,4	40	4,8
Всего	423	100,0	417	100,0	840	100,0

Таблица 3

*Уровень физического развития трехлетних детей
изученной группы*

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ	МАЛЬЧИКИ		ДЕВОЧКИ		ОБА ПОЛА	
	число	%	число	%	число	%
Нормальное	280	66,2	244	58,4	524	62,3
Группы риска						
Всего	101	23,8	119	28,6	220	26,2
Сниженная длина тела	62	14,7	50	12,1	112	13,4
Высокая длина тела	7	1,5	4	1,0	11	1,3
Сниженная масса тела	22	5,2	43	10,2	65	7,7
Повышенная масса тела	10	2,4	22	5,3	32	3,8
Отклонения в физическом развитии						
Всего	42	10,0	54	13,0	96	11,5
Низкая длина тела	15	3,5	8	1,9	23	2,7
Низкая масса тела	4	0,9	20	4,8	24	2,9
Низкая длина, масса тела	7	1,7	5	1,2	12	1,4
Высокая масса тела	16	3,9	21	5,1	37	4,5
Всего	423	100,0	417	100,0	840	100,0

Сравнительный возрастной анализ уровня нервно-психического развития исследуемого контингента выявил некоторые возрастные различия. Так, на первом году жизни дети первой группы составили 74,1%, второй – 23,2% и третьей – 2,7%. На втором году жизни детей первой группы развития было 65,6% ($p < 0.05$), с отставанием на один эпикризный срок – 29,6% ($p < 0.05$), а детей третьей группы – 4,8% ($p < 0.05$). На третьем году жизни несколько выросло количество детей без отставания в нервно-психическом развитии по сравнению со вторым годом жизни – 70,7% ($p < 0.05$), удельный вес детей второй группы составил 25,6%, третьей – 3,6%. Были выявлены дети (0,1%) с отставанием в развитии на три эпикризных срока, таких детей не было ни на первом, ни на втором годах жизни.

Нами было проанализировано, по каким показателям отмечалась задержка нервно-психического развития детей: чаще наблюдалась задержка активной речи и сенсорного развития, реже по пониманию речи и действиям с предметами.

На наш взгляд, увеличение числа детей с отставанием в нервно-психическом развитии с возрастом обусловлено недостаточным педагогическим воздействием семьи на ребенка.

Таким образом, своевременная оценка возникающих нарушений нервно-психического развития детей первых трех лет жизни позволит осуществить комплекс корригирующих и профилактических мероприятий в условиях детской поликлиники с привлечением педагогов, психологов и предупредить более глубокие нарушения психической сферы ребенка в будущем.

Поступила 25.01.08

Երևան քաղաքում բնակվող մինչև երեք տարեկան երեխաների ֆիզիկական և նյարդահոգեբանական զարգացման գնահատումը

Գ.Հ. Սականյան

Հետազոտության նպատակն էր մինչև երեք տարեկան երեխաների ֆիզիկական և նյարդահոգեբանական զարգացման գնահատումը: Անհրաժեշտ տվյալները վերցվել են Երևան քաղաքի պոլիկլինիկաներում եղած վիճակագրական փաստաթղթերից:

Ըստ հետազոտության արդյունքների, ուսումնասիրված խմբի երեխաների ֆիզիկական զարգացումը հիմնականում համապատասխանում է տվյալ տարիքային խմբին բնորոշ ֆիզիոլոգիական օրինաչափություններին: Սակայն անբարենպաստ է համարվում ցածր քաշով և հասակով երեխաների գերակշռումը ռիսկի խմբում և բարձր քաշով երեխաների գերակշռումը ֆիզիկական զարգացման շեղումներով խմբում: Նշված շեղումների հիմնական պատճառն է հանդիսանում երեխաների սնուցման և օրվա ռեժիմի խախտումը:

Երեխաների նյարդահոգեբանական գնահատումը ցույց տվեց, որ տարիքի հետ նյարդահոգեբանական խանգարումներով երեխաների տեսակարար կշիռն աճում է, ինչը կարելի է բացատրել երեխայի վրա ընտանիքի ոչ բավարար մանկավարժական ազդեցությամբ:

Assessment of physical and neurologic-and-behavioral maturation of children under three years of age in Yerevan

G.H. Sakanyan

The aim of the study was to assess the physical and neurologic-and-behavioral development of children under three years of age in Yerevan. The necessary information was obtained from medical records at children outpatient clinics.

The study showed that in general the physical development of the mentioned group of children fits with the main physiological mechanisms of development in this age group. At the same time, the high prevalence of low weight and height children in the risk group and overweight children in the group with deviations of physical development indicates unfavorable situation caused mainly by irregularity of dietary habits and day regimen of children.

The assessment of neurologic-and-behavioral maturation indicated an increased developmental lagging prevalence in children with age, caused by insufficient educational influence of families on children.

Литература

1. Алферов В.П., Конюхов А.В., Колмо Е.А., Бандурина Т.Ю. Подготовка семейного врача по педиатрии. Российский семейный врач, 2000, 4, с.18-20.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге. М., 1999.
3. Макарова З.С. Значение степени отягощенности наследственности в оценке состояния здоровья детей раннего возраста. Здоровоохранение Российской Федерации, 1992, 1, с. 8-9.
4. Пантюхина Г.В., Печора К.Л. Диагностика нервно-психического развития детей первых трех лет жизни. М., 1993.
5. Ставицкая А.Б., Арон Д.М. Методика исследования физического развития детей. М., 1958.

Վիրտուալ պրոթեզների ներդրումային կառավարում

Հ. Հ. Դավաթյան

*Հայաստանի պետական ճարտարագիտական համալսարանի
միկրոէլեկտրոնիկայի և Կ/Բ սարքերի ամբիոն*

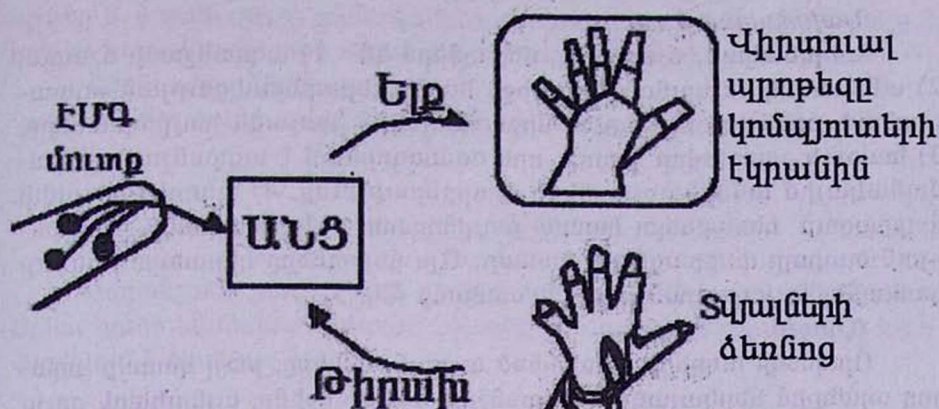
0009, Երևան, Տերյան փ., 105

*Բանալի բառեր. էլեկտրոմիոգրաֆիա, արհեստական ներդրումային
ցանց, ուժեղացուցիչ, փոխանջատվող ֆիլտր, ամպլի-
տուդա, մակերևութային էլեկտրոդներ*

Պրոթեզների կառավարման ամենաբնական ուղին պետք է նույնը լինի, ինչ-որ ձևերի կառավարման ժամանակ, այսինքն՝ ներդրումային կառավարումով այն նյարդերի օգնությամբ, որոնք ստեղծված են ձեռքի կամ դաստակի կառավարման համար: Համակարգը, որը ներկայացված է այստեղ կառավարման մեծ տիպի իրականացում է, որը ցույց է տալիս, որ ձեռքի կտրված մասի մկանային ակտիվությունը համահարաբե-րակցվում է պրոթեզի ցանկալի գործունեությանը: Ձեռքի վրա տեղադրված տարրեր մակերևութային էլեկտրոդներից գրանցումներով հնարավոր է դառնում կանխագուշակել ձեռքի համապատասխան շարժումը՝ օգտագործելով *արհեստական ներդրումային ցանցը* (ԱՆՑ):

Թիվ 1 նկարը ցույց է տալիս համակարգի աշխատանքի սկզբունքը: Ութ էլեկտրոդներ գրանցում են էլեկտրոմիոգրաֆիկ (ԷՄԳ) ազդանշանները վերջույթից: Սրանք տրվում են այնուհետև նախնական մշակման փուլ, ապա՝ ինքնակարգավորվող տարրեր բնութագրերի քարտեզին, որը սովորում է ճանաչել մկանային պատկերների կատեգորիաները: Այդ կատեգորիաները այնուհետև կապվում են համապատասխան շարժիչային գործողության հետ, որը գրանցվել է տվյալների ձեռնոցից:

Մակերևութային էլեկտրոդների օգտագործումը առավել մաշտակահարմար է, քանի որ նրանց տեղադրումը հեշտ է և չի պահանջում վիրաբուժական միջամտություն: Կօգտագործենք ձեռքի մոդելը կոմպյուտերի էկրանի վրա, որը գեներացված է OPENGL միջավայրում: Այս ձևերը ցույց է տալիս ներդրումային ցանց ուղարկված ԷՄԳ պատկերներից համապատասխան վիրտուալ պրոթեզի շարժումները:



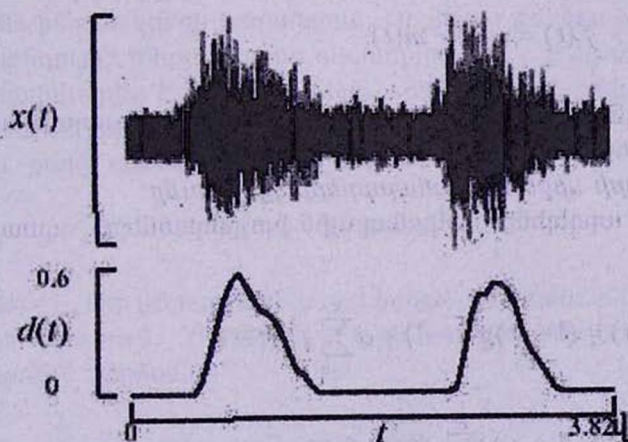
Նկ.1. Վիրտուալ պրոթեզների կառավարումը մեյրոնային ցանցի կողմից

ԷՄԳ ազդանշանների գրանցումը:

ԷՄԳ ազդանշանները գրանցվում են տասնվեց էլեկտրոդներից և ուղարկվում են հատուկ պատրաստված ութ կանալանի միաբևեռ ուժեղացուցիչ: Ուժեղացուցիչը օգտագործում է 50 Հց-ոց փոխանջատվող ֆիլտր: Ազդանշանները այնուհետև թվայնացվում են համակարգչի վրա ստանդարտ անալոգաթվային փոխակերպիչի օգնությամբ:

Թիվ 2 նկարում (վերև) ցույց է տրված հաճախորդի վերին վերջույթի վրա տեղադրված էլեկտրոդներից հավաքված ազդանշանները: Ցուցանատը չափման ընթացքում երկու անգամ շարժվում է հետ և առաջ:

Այնուհետև փոքրացնում ենք տվյալները, ինչքան որ հնարավոր է, որպեսզի ստանանք հարթ ֆունկցիա ժամանակային փոքր ընդհատումներով (նկ 2, ներքև):



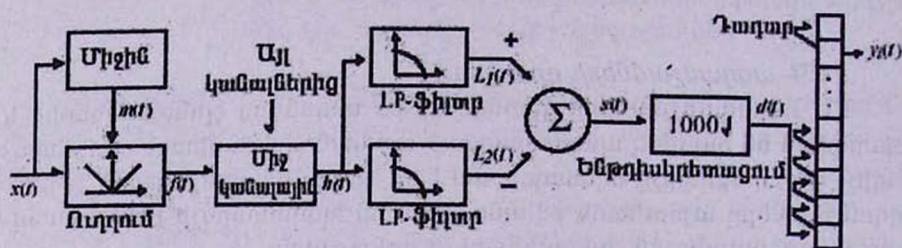
Նկ.2. Բուժվող հիվանդի վերջույթից վերցված ազդանշան:

Նախնական մշակում:

Նախնական մշակման մեթոդներն են՝ 1) ազդանշանի ճշտում, 2) անհատական կանալների միջև համահարաբերակցության օգտագործում, որպեսզի հեռացվեն միջկանալային խաչաձև խոչընդոտները, 3) հատուկ շերտավոր ֆիլտր, որն օգտագործում է ազդանշանում ժամանակային ամպլիտուդաների տարբերությունը, 4) պատկերի չափի փոքրացում՝ հեռացնելու համար խոչընդոտող ինֆորմացիան և հիշողության ծավալը փոքրացնելու համար: Այս մեթոդները կիրառվում են ութ կանալներից յուրաքանչյուրի նկատմամբ (նկ. 3):

Ճշտում:

Որպեսզի ուղղենք գրանցված ազդանշանները, թույլ կտանք լողացող արժեքին ներկայացնել ազդանշաններից միջինը, այնուհետև ցույց կտանք դրա շուրջ ակտիվությունը:



Նկ. 3. ԷՄԳ ազդանշանների նախնական մշակումը:

Դա անհրաժեշտ է այնքան ժամանակ, քանի դեռ մկանային ազդանշանները պարունակում են թե՛ դրական, և թե՛ բացասական պիկեր [3]: Այս մեթոդի օգնությամբ մենք ստանում ենք ազդանշանի համար ադեկվատ ամպլիտուդա: Բանաձևը հետևյալն է.

$$f(t) = |x(t) - m(t)|, \quad (1)$$

որտեղ $x(t)$ -ն ընտրված արժեքն է և $m(t)$ -ն օրիգինալ ազդանշանի լողացող միջին արժեքն է:

Կանալների միջև համահարաբերակցությունը:

Որպեսզի արգելենք միջկանալային խոչընդոտները՝ օգտագործենք ալգորիթմը.

$$g(t) = (1 - \alpha)g(t-1) + \alpha \sum_{k=0}^K f_K(t-1) \quad (2)$$

$$h_K(t) = f_K(t) \left(\sum_{k=0}^K f_K(t) \right)^{-1} g(t), \quad (3)$$

որտեղ K -ն կանալների քանակն է, α -ն հաստատուն է և $g(t)$ -ն ցույց է տալիս ազդանշանի լրիվ ակտիվության լողացող միջին արժեքը:

Շերտավոր ֆիլտրացիա:

Հաջորդ քայլը ազդանշանների շերտավոր ֆիլտրացիան է.

$$\begin{aligned} L^0(t) &= h(t) \\ L^{i+1}(t) &= \gamma L^i(t) + (1-\gamma)L^i(t-1) \end{aligned} \quad (4)$$

Ազդանշանը բաժանվում է երկու մասի տարբեր պարամետրերով: Երկու ցածր հաճախականային ֆիլտրների միջև տարբերությունը հաշվարկվում է հետևյալ ձևով.

$$S(t) = L_{\gamma_1}^3(t) - L_{\gamma_2}^3(t) \quad (5)$$

γ_1 և γ_2 երկու ցածր հաճախականային ֆիլտրներում առաջացնում են տարբերություններ և մենք հանգում ենք շերտավոր ֆիլտրի գաղափարին: Որպեսզի փոքրացնենք հիշողության ծավալը առանց ինֆորմացիայի կորստի կօգտագործենք հետևյալ բանաձևը.

$$d(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} g(tN+i): \quad (6)$$

ԷՄԳ պատկերների դասակարգումը:

Դասակարգման համար օգտագործում ենք ինքնակարգավորվող բնութագրերով քարտեզը՝ առաջարկված Դե Սիենոյի կողմից [1]: Հավելենք յուրաքանչյուր մուտքային ազդանշան ցանցին այդ ազդանշանի ենթադրվող տարբերությամբ այնպես, որ փոքր տարբերությամբ ազդանշանը մեծ ազդեցություն ունենա կատեգորիայի վրա:

Մեխանիզմի սկզբունքն այն է, որ բոլոր հանգույցները պետք է օգտագործվեն բնութագրերի քարտեզում: Որպեսզի սա հնարավոր դառնա, հաղթող հանգույցի ընտրությունը օգտագործվում է այնքանով, որքանով որ այն ակտիվացվել է: Հանգույցները, որոնք չեն ակտիվացվել, չեն օգտագործվում: Այնուհետև հաշվում ենք այն բանի f գնահատականը, թե հանգույցը քանի անգամ է հաղթել մրցման մեջ:

$$f_i(t+1) = f_i(t)(1-\beta) + \beta z_i(t), \quad (7)$$

որտեղ $z_i(t)=1$, երբ i -երորդ հանգույցը հաղթել է t ժամանակում և $z_i(t)=0$, հակառակ դեպքում: β պարամետրը ցույց է տալիս մեխանիզմի ժամանակային հորիզոնը:

$$bias_i(t) = \lambda \left(\frac{1}{N} - f_i(t+1) \right), \quad (8)$$

որտեղ $Bias$ - սխալն է, N - ցանցում հանգույցների քանակն է, λ -ն

հաստատուն: Հաղթող հանգույցի հեռավորությունը հաշվարկվում է հետևյալ կերպ.

$$dist_i(t) = \sqrt{\sum_{i=0}^{N-1} (x_i(t) - w_i(t))^2 (1 - v_i(t)) - bias_i(t)}, \quad (9)$$

որտեղ v_i – լողացող արժեքի գնահատականն է.

$$v_i(t+1) = \gamma(x_i - w_i)^2 + (1 - \gamma)v_i(t): \quad (10)$$

Այս ձևով յուրաքանչյուր հանգույց որոշում է, թե ինչ կարևորություն ունի յուրաքանչյուր մուտք: Ի վերջո, յուրաքանչյուր հանգույց ցանցում կապված է ձեռքի համապատասխան շարժման հետ: Կրկնվող կանալների ժամանակ, այդ ազդանշանները կանխորոշում են վիրտուալ պրոթեզի կատարվելիք շարժումները:

Աշխատանքից հետևում է, որ նեյրոնային ցանցերը ունակ են դասակարգել ԷՄԳ պատկերները: Մեթոդը տալիս է լայն հնարավորություններ ձեռքի պրոթեզների հետագա ուսումնասիրության և զարգացման համար:

Нейронное управление виртуальным протезом

А.А.Даллакян

В настоящее время способности протезной руки ограничиваются открыванием или закрыванием. Для более совершенного протеза, обладающего большей свободой движения и ловкостью, необходимы передовые механические решения с использованием нейронного управления.

Neural control of virtual prosthesis

Н.Н. Dallakyan

The abilities of the currently existing hand prostheses are mainly limited to opening or closing of the hand. This limits the usefulness of the prosthesis considerably compared to the intact hand. In order to develop more sophisticated hand prostheses it is necessary to find out more advanced mechanical solutions resulting in higher freedom and additional dexterity of such prostheses.

Գրականություն

1. *DeSieno D.* Adding a conscience to competitive learning. IEEE International Conference on Neural Networks, IEEE Press, New York, 1988, vol. 1, p 117—124.
2. *Deutch, S., Deutch A.* Understanding the Nervous System. IEEE Press, New York, 1992.
3. *Kohonen T.* Self-organization and associative memory. Springer-Verlag, Berlin, 1984.
4. *Montelius L., Sebelius F., Eriksson L., Holmberg H. et al.* Pattern recognition of nerve signals using an artificial neural network. Proceedings of the 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1996.

УДК 615.014+614.27+33

Структуризация типов и категорий лояльности как инструмент построения взаимовыгодных отношений с посетителями аптек

М.Г. Райсян, Е.А. Максимкина

*Кафедра управления и экономики фармации ФППО провизоров
ММА им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр. 2*

Ключевые слова: лояльность, приверженность, удовлетворенность потребителя, типы и категории лояльности, классификация лояльности, эмоциональные и рациональные факторы, аптечная организация

С каждым годом в нашей стране покупатели становятся всё более требовательными: они обращают внимание на внешний и внутренний вид торговых точек, на качество товаров и уровень обслуживания. В России с понятием «конкуренция» аптеки столкнулись в конце XX в., когда законодательно были закреплены три формы собственности: частная, муниципальная и государственная [1,8].

За относительно короткий период в Москве появились сотни новых аптек, аптечных пунктов и аптек самообслуживания, что привело к жесткой конкурентной борьбе в розничном звене фармацевтического рынка. С другой стороны, покупатель становится все более разборчивым и требовательным, а проблема удержания покупателя — все более актуальной. Складывающаяся рыночная ситуация для сохранения и увеличения объемов продаж требует помимо гибкой ценовой политики и благожелательности в общении с посетителями иных маркетинговых решений, связанных с формированием покупательской лояльности. Часто лояльность проявляется в том, что потребитель может совершать повторные покупки одновременно в нескольких конкурирующих между собой аптеках на протяжении довольно длительного периода времени с определенной регулярностью [2]. С другой стороны, существует рациональный компонент лояльности. Рациональные потребители принимают решение о покупке обдуманно, свой выбор они делают на основе объективных критериев, определяя не только цены, но и другие качественные характеристики. В определенном смысле это устойчивая лояльность, поскольку формируется она на основе конкурентных преимуществ именно данной аптеки. Но ни повторная покупка, ни «рациональная преданность» не объясняют природу лояльности [6].

Некоторые авторы наряду с выявлением рационального компонента лояльности, указывают на наличие эмоциональной составляющей лояльности. По их мнению, потребитель следует схеме повторной покупки, потому что именно эта аптечная организация хорошо удовлетворяет его потребности или потому что у него формируется личная привязанность к организации, персоналу. Эмоциональная лояльность, в отличие от рациональной, развивается на основе накопившегося опыта удовлетворения, что отражает измерение удовлетворения добровольным совершением покупки. Лояльность этой группы потребителей поддерживается практически неосознанными факторами[1,6,9].

Объектами исследования являются аптечные организации и факторы, влияющие на лояльность покупателей к аптечной организации.

В качестве информационной базы исследования использованы публикации в периодической печати и специальная литература по данному вопросу. Часть первичной информации была собрана при помощи анкетирования, проведенного нами в аптечных организациях, и социологического исследования фармацевтических работников и конечных потребителей аптечных организаций.

В процессе исследования используются: системный, логический и исторический виды анализа, социологический метод исследования.

В ходе контент-анализа были выявлены классификации лояльности разных авторов. D.Aaker определяет лояльность как «меру приверженности потребителя к данной организации». По мнению автора, лояльность показывает степень вероятности переключения потребителя на другую организацию, в особенности, когда эта организация претерпевает изменения по ценовым или каким-либо другим показателям. При возрастании лояльности снижается склонность потребителей к восприимчивости действий конкурентов[10-12].

Интересный подход к пониманию природы лояльности демонстрируют исследователи Jan Hofmeur и Butch Rice. Они определяют лояльность как *«устойчивую поведенческую реакцию»* в отношении данной организации, возникшую в результате психологического процесса оценки, тенденцию какого-либо потребителя делать покупки в аптеке снова и снова, потому что потребитель предпочитает ее всем остальным. По их мнению, поведенческая лояльность проявляется при посещении аптеки на постоянной основе, но при отсутствии привязанности, поэтому при первой возможности они с легкостью переходят к другой аптечной организации.

Hofmeur и Rice определяют «лояльность, связанную с отношением» как «приверженность». Лояльность-приверженность можно определить как полное вовлечение потребителя в ваше предприятие — потребитель испытывает сильную эмоциональную привязанность к этой торговой точке и не видит ей альтернатив в течение какого-то длитель-

ного промежутка времени; он регулярно совершает покупки и не чувствителен к действиям конкурентов. Все организации торговли должны стремиться сформировать лояльность-приверженность к себе [14].

На основании размежевания понятий «лояльность» и «приверженность», авторы вводят еще два понятия: «лояльность без приверженности» и «приверженность без лояльности».

Лояльность без приверженности наблюдается в ситуациях, когда потребитель не удовлетворен аптечной организацией, либо относится с безразличием, но несмотря на это вынужден посещать аптеку по причине отсутствия «идеальной» организации либо экономического характера. Поэтому, при первом удобном случае, подобный потребитель сразу же перестанет посещать данное предприятие и перейдет к другому, к которому он демонстрирует чувство привязанности.

Приверженность без лояльности диаметрально противоположна лояльности без приверженности и встречается тогда, когда потребитель высоко оценивает аптеку, удовлетворен ею, демонстрирует заинтересованность в ней и эмоциональную привязанность, но не имеет возможности часто посещать ее. При появлении такой возможности, он посещает именно ее. Таким образом, в данном подтипе лояльности потребитель демонстрирует приверженность к данной аптечной организации, которую он регулярно посещает, но к которой он, по сути, не лоялен. Вслед за авторами мы можем сделать вывод в том, что этот подтип лояльности тяготеет к приверженности.

Авторы также описывают ситуацию, при которой покупка происходит на постоянной основе и при наличии эмоциональной привязанности. Такой тип лояльности они называли «смешанным» (приверженность + лояльность), так как в нем присутствует и элемент рациональности, и эмоциональная вовлеченность (табл. 1).

К явным достоинствам этого подхода можно отнести следующее:

- четкое разграничение понятий «приверженность» и «лояльность»,
- выделение подтипов лояльности (лояльность без приверженности, приверженность без лояльности),
- утверждение, что лояльность по длительности посещения аптечной организации может относиться к разным типам лояльности — поведенческой лояльности и приверженности.

К недостаткам этого подхода можно отнести сложность этой классификации, а также сложность методологии оценки типов лояльности. Несмотря на эти недостатки, мы в типологии лояльности будем придерживаться различий между «приверженностью», т.е. состоянием эмоциональной вовлеченности, и «лояльностью» — поведенческой переменной. В литературе имеются другие классификации лояльности. Для нас представляют интерес следующие три типа лояльности [9].

Таблица 1

Типы лояльности по Jan Hofmeyr and Butch Rice

Тип лояльности	Основные характеристики
1. Приверженность	Лояльность, связанная с отношением, проявляется как заинтересованность потребителя именно к данной аптеке, предполагает эмоциональную вовлеченность, привязанность и полное удовлетворение фармацевтической организацией в течение неограниченного времени.
1.1. Приверженность без лояльности	Потребитель высоко оценивает аптеку, доволен ею, демонстрирует заинтересованность и эмоциональную привязанность, но не имеет возможности часто посещать ее. При появлении такой возможности он посещает именно ее
2. Поведенческая лояльность (лояльность без приверженности)	Поведенческая лояльность проявляется при посещении аптеки на постоянной основе, но при отсутствии привязанности. Потребитель либо не удовлетворен аптекой, которую он посещает, либо относится к ней с безразличием, но, несмотря на это, вынужден посещать аптеку по причине отсутствия «идеальной» организации либо по причинам экономического характера
3. Смешанный тип (приверженность + лояльность)	Потребитель посещает аптеку постоянно и демонстрирует при этом эмоциональную привязанность и глубокую удовлетворенность аптекой

1. Транзакционная (поведенческая) лояльность (transactional loyalty) – рассматривающая изменения в поведении покупателей (например, показатели повторной покупки, посещаемость), при этом не указываются факторы, вызывающие данные изменения [13].

Поведенческий подход побуждает потребителей действовать избирательно, на основании рациональных причин. В связи с этим потребитель может быть лоялен одновременно к нескольким товарам или фирмам, являющимся конкурентами. Это наиболее популярная точка зрения на лояльность. Несмотря на легкость оценки, подход имеет явный недостаток: он учитывает только результаты поведения (повтор-

ные покупки), но не раскрывает причины, по которым потребитель делает выбор в пользу того или иного поставщика.

Основные показатели поведенческой лояльности: перекрестные продажи; увеличение размера покупок (в денежном или процентном выражении) за определенный промежуток времени; относительное постоянство суммы, истраченной на покупку одного и того же товара за определенный промежуток времени.

Основная опасность восприятия лояльности с этой точки зрения заключается в том, что повторная покупка может не отражать истинного положения дел, поскольку покупки могут совершаться по случайности, из-за удобства [18]. Но, несмотря на это, транзакционная лояльность считается наиболее популярным углом зрения на лояльность, поскольку ее поведенческий аспект тесно связан с экономическими результатами компании.

Поведенческая лояльность включает в себя следующие подтипы:

- а) ложная (инертная) лояльность, проявляющаяся в случае покупки из данной аптеки в силу недоступности другой;
- б) рациональная лояльность, предполагающая выбор потребителем аптечного предприятия на основании анализа характеристик;
- в) лояльность в силу удобства, основанная на удобстве покупки;
- г) лояльность на основании стоимости, предполагающая совершение покупки на основании приемлемой стоимости лекарства.

2. Перцепционная (воспринимаемая) лояльность (perceptual loyalty) – главными аспектами здесь являются субъективные мнения и оценки покупателей, которые включают в себя достаточно широкий спектр чувств по отношению к организации, таких как: удовлетворенность, заинтересованность, хорошее отношение, чувство гордости, дружба, доверие [9]. По мнению Lee, перцепционная лояльность – это «образно положительное отношение потребителей ко всему, что касается деятельности организации, лекарственных средств и услуг, производимых, продаваемых или оказываемых организацией, персоналу и имиджу организации» [6].

По Ph.Kotler, лояльность рассматривается как предпочтение потребителей, формирующееся в результате обобщения чувств, эмоций, мнений относительно организации или услуги. Ее наличие является основой для стабильного объема продаж. Вместе с тем часто перцепционные индикаторы рассматриваются как более значимые, нежели транзакционные, поскольку они содержат определенную диагностическую и прогнозную информацию, позволяющую с помощью опросов покупателей ответить на вопросы: что вызывает лояльность, как повысить лояльность.

Воспринимаемая (перцепционная) лояльность определяется двумя основными факторами – удовлетворенностью и осведомленностью. Понятие «удовлетворенность», по Ph.Kotler, – это «ощущение довольст-

ва или чувство разочарования, возникающие у человека, сравнивающего свои предварительные ожидания и реальные услуги, предоставленные организацией» [5,15]. Согласно R. Oliver, удовлетворенность – это «смысл потребления, ощущение удовлетворения желания или потребности». Под «осведомленностью» же понимается известность организации среди потребителей. Кроме того, осведомленность можно рассматривать как количество рекомендаций существующих клиентов, ведущих к привлечению новых клиентов [16].

Воспринимаемая лояльность состоит из следующих групп:

а) эмоциональная лояльность, связанная сильным впечатлением, создающим сильную эмоциональную связь с организацией, ее персоналом;

б) отождествленная лояльность, предполагающая посещение данной аптеки в качестве отражения социального статуса, индивидуальности, становится частью личности потребителя;

в) договорная лояльность, возникающая, когда потребитель убежден, что его приверженность заслуживает особого отношения к нему или что провизор очень старается сохранить потребительскую приверженность;

г) лояльность в силу осведомленности, являющаяся результатом поверхностной осведомленности об аптеке.

3. Комплексная лояльность (complex loyalty) – рассматривается комбинация двух указанных выше аспектов покупательской лояльности. Более комплексный взгляд на лояльность, учитывающий оба ее основных аспекта, отражен в следующей матрице «лояльность/удовлетворенность» [17]. Использование этой классификации, позволяет производителю проводить направленную программу формирования и поддержания лояльности (табл. 2).

Таблица 2

Матрица «лояльность/удовлетворенность»

Поведенческая лояльность \ Удовлетворенность	Высокая удовлетворенность организацией	Низкая удовлетворенность организацией
	Истинная лояльность (а)	Ложная лояльность (б)
Повторные покупки		
Покупки фирм-конкурентов	Латентная лояльность (в)	Отсутствие лояльности (г)

Истинная лояльность (а): потребитель удовлетворен организацией и делает покупки постоянно. Это наиболее устойчивая часть клиентуры, которая наименее чувствительна к действиям конкурентов

(снижение цен, введение дополнительных услуг и др.), так как эмоциональные и рациональные компоненты ее одинаково сильны.

Ложная лояльность (б): потребитель не удовлетворен аптечной организацией, однако делает повторные покупки – по причинам, не связанным с эмоциональной приверженностью и вовлеченностью к аптеке. Ложную лояльность можно определить как доминирование рациональных факторов. Данная группа покупателей посещает конкретную аптеку в связи с сезонными или накопительными скидками, временной недоступностью конкурирующей организации, высокими затратами на переключение на конкурирующую фирму, недостаточной осведомленностью об альтернативных предложениях и т.д. Это те покупатели, которые уйдут к конкурентам при малейших изменениях ситуации на рынке (например, если конкурент предложит более значительные скидки). Для удержания потребителей, демонстрирующих такой тип лояльности, необходимо обязательное усиление воспринимаемой лояльности.

Латентная (скрытая) лояльность (в): потребитель высоко оценивает торговую точку, удовлетворен ею, испытывает заинтересованность и эмоционально в нее вовлечен, но не имеет возможности часто ее посещать. Например, покупателю очень нравится совершать покупки в сети аптек “Ригла”, но он не может делать это постоянно и покупает там очень редко и нерегулярно. На это может быть несколько причин: удаленность от места жительства, наличие пробок на дорогах и др. Кроме этих причин, влияющих на частоту посещения аптеки, нельзя не учитывать ценовой аспект. Многие покупатели не в состоянии постоянно совершать какие-то покупки в силу дороговизны товаров. Более того, проблемы с поставками и отсутствие некоторых препаратов в аптеке также могут привести к появлению латентной лояльности. Покупателей с этим типом лояльности можно рассматривать как потенциально лояльных – тех, с которыми нужно работать.

Отсутствие лояльности (г): потребитель не удовлетворен организацией и не посещает ее. Сюда относятся лояльные потребители конкурентов. В этой ситуации наблюдаются минимальные возможности для удержания клиентов. Поэтому следует либо отказаться от удержания этой части потребителей, либо предпринять специальные меры для повышения прежде всего воспринимаемой лояльности.

Основываясь на произведенном сравнительном анализе типов лояльности, мы выделяем следующие типы лояльности, представляющие интерес для компаний, такие как:

- лояльность-приверженность,
- ложная лояльность,
- истинная лояльность,
- латентная лояльность.

Типы лояльности выделяются на основании следующих условий:

а) эмоциональная привязанность потребителя к организации, устойчивые предпочтения – вовлеченность потребителя к аптечной организации;

б) нечувствительность к действиям конкурентов;

в) регулярность посещения аптеки;

г) временной фактор.

Таблица 3

Типология лояльности

Лояльность – приверженность	Истинная лояльность	Латентная лояльность	Ложная лояльность
• Доминируют эмоциональные факторы • Покупка происходит при эмоциональной вовлеченности • Покупатель испытывает полное удовлетворение данной аптекой • Потребитель не ищет альтернатив • Потребитель не обращает никакого внимания на конкурентов • Потребитель совершает повторные покупки на основе вовлеченности и удовлетворенности в течение длительного периода	• Доминируют эмоциональные факторы, но сильны также и рациональные • Покупка происходит при эмоциональной вовлеченности • Потребитель испытывает полное удовлетворение аптекой • Потребитель, тем не менее, ищет и использует альтернативы • Повторные покупки, как в данной аптеке, так и в аптеке конкурентов на основе вовлеченности в течение долгого периода времени	• Доминируют эмоциональные факторы • Покупка происходит при эмоциональной вовлеченности • Покупатель испытывает полное удовлетворение аптекой • Потребитель редко совершает повторные покупки или вообще не совершает их • Потребитель не в состоянии посещать аптеку постоянно в силу разных причин	• Доминируют рациональные факторы • Покупка происходит без эмоциональной вовлеченности • Для покупателя не имеет значения, какую аптеку посещать • Потребитель всегда видит альтернативы • Потребитель совершает повторные покупки во избежание затрат на переключение – он не желает тратить время на выбор других аптек • Потребитель "перейдет" в другую аптеку, как только найдет более подходящий вариант

Лояльность-приверженность является высшим проявлением лояльности, к которой в идеале должны стремиться все компании. «Лояльность-приверженность» можно определить как полное вовлечение потребителя в ваше предприятие, испытывающего сильную эмоциональную привязанность по отношению к этой торговой точке и не видящего никаких других альтернатив ей в течение определенного временного промежутка, регулярно совершающего покупки, не чувствительного к действиям конкурентов. Данный тип лояльности, безусловно, заслуживает внимания, но имеет один существенный недостаток [3,4]. Он не учитывает рационального аспекта лояльности. На практике можно очень редко встретить подобную категорию потребителей, которые бы испытывали лояльность-приверженность (т.е. полную вовлеченность) к вашему предприятию в течение очень длительного времени. Во многих исследованиях, посвященных этой проблеме, отмечается, что потребители склонны менять аптеку время от времени, независимо от степени удовлетворенности или вовлеченности. К этому типу лояльности надо стремиться, хотя на практике его нелегко достичь.

Но существуют ситуации, о которых мы упоминали выше, при которых потребитель, может совершать покупки одновременно из нескольких аптек, в течение длительного периода времени и на регулярной основе, при этом чувствуя эмоциональную вовлеченность ко всем аптекам. Такой тип лояльности мы назовем «истинная лояльность», так как в этом случае доминируют эмоциональные факторы, но также сильны рациональные факторы. Таким образом, «**истинная лояльность**» может быть определена как состояние вовлеченности потребителя, испытывающего сильную эмоциональную привязанность и удовлетворенность по отношению к нескольким организациям одновременно, не видящего альтернатив этим предприятиям и не реагирующего на действия конкурентов в течение определенного периода времени, совершающего покупки с определенной регулярностью во времени. Этот тип лояльности, по нашему мнению, должен быть «отправной точкой» в работе с потребителями, так как в реальности встречаются потребители, которые проявляют лояльность согласно данной модели.

Можно выделить еще один тип лояльности – так называемую «**латентную лояльность**». Она наблюдается в ситуациях, когда потребитель высоко оценивает аптеку, удовлетворен ею, демонстрирует заинтересованность в ней и эмоциональную вовлеченность, но не имеет возможности часто посещать и делать покупки. J.Hofmeyz и B.Rice определили этот тип как «приверженность без лояльности». Таким образом, мы определяем «латентную лояльность», как состояние вовлеченности потребителя, испытывающего сильную эмоциональную привязанность к организации, удовлетворенность, но имеющего

реальные альтернативы данной аптеке, и регулярно совершающего покупки в аптеках конкурентов в данный период времени[14]. Это происходит по причинам экономического характера либо по причинам отсутствия какого-то товара. Потребители, которые соответствуют этому типу лояльности, могут быть рассмотрены в качестве потенциальных потребителей.

Ложную лояльность можно определить как состояние отсутствия вовлеченности и эмоциональной привязанности по отношению к предприятию, чувствительности к действиям конкурентов, посещающих данную аптеку с определенной регулярностью, в течение определенного периода времени. Этот тип лояльности представляет определенную опасность, так как потребители регулярно совершают покупки, но при этом могут с легкостью перейти к другой организации, к которой демонстрируют привязанность либо когда конкуренты предстают в более выгодном свете (ценовые характеристики, качество и т.д.). Компании, проводя исследования по измерению лояльности, очень часто не учитывают этого и получают искаженное представление[3,4,7]. Более того, очень часто они не могут объяснить причины ухода от них, казалось бы, лояльных потребителей.

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно сделать несколько выводов:

1. Данные типы лояльности наиболее четко выражают ситуации, с которыми сталкиваются компании в повседневной деятельности.

2. На основании имеющихся данных, компании могут строить отношения с потребителями, испытывающими разные типы лояльности, а именно:

а) отношения с потребителями, которые принадлежат к типам «лояльность-приверженность» и «истинная лояльность», должны строить на основе поддержания их взглядов к аптечной организации;

б) с потребителями, чья лояльность относится к типу «ложная», отношения должны строиться на поддержании присутствия на рынке и улучшения имиджа;

в) с потребителями, чья лояльность относится к типу «латентная», необходимо убрать барьеры, к которым относятся ценовые факторы, качество обслуживания, так как эти потребители могут перейти в разряд «истинно лояльных» или даже «приверженных»;

г) если компания сталкивается с нелояльными потребителями, лучшей стратегией будет игнорирование.

3. Лояльность по длительности и частоте/регулярности потребления может относиться ко всем типам лояльности.

Поступила 14.01.08

Լոյալության տեսակների և կատեգորիաների ստրուկտուրիզացիան որպես փոխահավետ հարաբերությունների կառուցման գործիք դեղատոմսերի հաճախորդների հետ

Մ.Գ. Ռայիսյան, Ե.Ա. Մակսիմկինա

Համակարգային, պատմական և տրամաբանական վերլուծության հիման վրա որոշված են լոյալության հիմնական տեսակները և կատեգորիաները դեղատոմսերի հաճախորդների հետ փոխահավետ հարաբերությունների կառուցման համար: Լոյալության բնույթի մասին հետաքրքիր մոտեցում են ցուցաբերում որոշ հետազոտողներ: Այդ մոտեցման բացահայտ առավելությունը նվիրվածություն և լոյալություն հասկացությունների միջև հստակ սահմանագծումն է, իսկ թերություններին կարելի է դասել այդ դասակարգման, ինչպես նաև լոյալության տեսակների գնահատման մեթոդաբանության բարդությունը: Հիմնվելով լոյալության տեսակների կատարված համեմատական վերլուծության վրա՝ մենք առանձնացնում ենք լոյալության հետևյալ տեսակները՝ լոյալություն-նվիրվածություն, կեղծ լոյալություն, իրական լոյալություն և թաքնված լոյալություն:

Structure of loyalty types and categories as a tool for construction of mutually beneficial relations with drugstore customers

M.G. Rayisyan, E.A. Maksimkina

On the basis of the systemic, historical and logical analyses there are defined basic types and categories of loyalty for construction of mutually beneficial relationships with drugstore customers. Some researchers have demonstrated a very interesting approach to the nature of loyalty. The obvious advantage of this approach is the exact differentiation between ideas of loyalty and adherence, and the disadvantage is the complicated character of the classification. Based on the comparative analysis of the types of treatment we distinguish the following types of loyalty – loyalty-adherence, false loyalty, true loyalty and hidden loyalty.

Литература

1. Васин Ю.В., Лаврентьев Л.Г., Самсонов А.В. Эффективные программы лояльности. Как привлечь и удержать клиентов. М., 2006, с. 17.
2. Гембл П., Стоун М., Вудкок М. Маркетинг взаимоотношений с потребителями. М., 2002, с. 250-252.
3. Ким Д. От покупательской удовлетворенности к лояльности. Российские аптеки, 2006, 8, с.17-18.
4. Ким Д. Персонализация, или как удивить покупателя. Новая аптека, 2006, с. 76-78.

5. Котлер Ф. Маркетинг менеджмент. СПб., 1999, с. 866-870.
6. Райсян М. Подходы к формированию и оценке лояльности покупателей к аптечной организации. В сб.: Конгресс молодых ученых и специалистов. Наука о человеке. Томск, 2007, с. 235-237.
7. Стефан А. Бутчер. Программы лояльности и клубы постоянных клиентов. М., 2004, с. 22-23, 143-144.
8. Урусова Т.И., Хмелевская И.Г. Какую аптеку предпочтет потребитель. Новая аптека, 2005, 9, с. 17.
9. Цысарь А.В. Лояльность покупателей: основные определения, методы измерения, способы управления. Маркетинг и маркетинговые исследования, 2002, 5, с. 57.
10. Aaker D. Managing Brand Equity. N.Y., Free Press, 1991, p. 15-39.
11. Aaker D. Managing Brand Equity: Capitalizing on the Value of a Brand Name. N.Y., Free Press, 2000, p. 15-20.
12. Aaker D., Joachimsthaler E. Brand Leadership: The Next Level of the Brand Revolution. N.Y., Free Press, 2000, p. 17.
13. Feldwick. What is Brand Equity Anyway, and How Do You Measure it? J. of the Market Research Society, 1996, 38, 2, p. 76.
14. Hofmeyr J. and Rice B. Commitment - Led Marketing. John Wiley and Sons, 2000, p. 21-24.
15. Kotler Ph. Marketing Management. N.Y., 2000.
16. Oliver Richard L. Whence Consumer Loyalty? J. of Marketing, 63, Special Issue, 1999, p. 34-44.
17. Pringle and Thompson M. Brand Spirit. John Wiley and Sons, 2001.
18. Reichheld F.F. The Loyalty Effect. Harvard Business Press, 1996.

Академик Л.А.Пирузян и развитие медицинской биофизики

Ознакомившись с двухтомником «Медицинская биофизика. Биологические испытания химических соединений» (Издательство «Медицина», 2005, 2006 гг.), я испытал чувство огромного уважения к титанической научно-организационной деятельности заведующего отделом медицинской биофизики Института химической физики АН СССР, директора Научно-исследовательского института по биологическим испытаниям химических соединений, генератора научных идей академика Пирузяна Льва Арамовича.

На основе традиционных идей и научных подходов Института химической физики АН СССР, возглавляемого выдающимся ученым современности, лауреатом Нобелевской премии, академиком Николаем Николаевичем Семеновым, Л.А.Пирузяном было создано новое научное направление — медицинская биофизика и в 1970г. на базе лаборатории биофизики рака был организован отдел медицинской биофизики, основной задачей которого являлось изучение с позиций физики и химии первичных механизмов развития патологических процессов, молекулярных и клеточных механизмов поражающего и нормализующего действия физических факторов внешней среды. В отделе интенсивно развивались работы по исследованию действия физических факторов на живые организмы с целью создания новых эффективных методов лечения и диагностики патологических состояний, в частности, анализ механизмов биологического действия лазерного излучения и поиск магнитобиологических эффектов. По этим направлениям под непосредственным руководством Л.А.Пирузяна и при его активном участии проведен большой ряд первоклассных работ, опубликованных во многих престижных международных журналах.

В 1970 г. Совет Министров СССР принял важное постановление о создании государственной системы регистрации и биологических испытаний синтезируемых в СССР химических соединений и с 1972 г. под руководством Л.А.Пирузяна начал действовать Научно-исследовательский институт по биологическим испытаниям химических соединений (НИИ по БИХС). Ознакомившись с научными коллективами различных лабораторий НИИ по БИХС, понимаешь, какую огромную работу провел тогда еще молодой новатор науки, избранный в 1974 г. членом-корреспондентом АН СССР, Лев Арамович Пирузян по подбору молодых талантливых ученых. Л.А.Пирузян не только организовал этот институт, насчитывающий около 5000 сотрудников, но и заранее разработал его научное направление — физико-химические исследования испытываемых химических соединений. Лев Арамович, будучи одним из ведущих ученых в системе комплекса Института химической физики АН СССР, удачно перенес лучшие научные традиции и достижения физико-химической биологии и биофизики в НИИ по БИХС для научно обоснованного анализа лекарственных препаратов.

Идея создания высококвалифицированного научного центра по скринингу химических веществ, претендующих быть лекарственными соединениями, — важная государственная задача. К примеру, я, в течение 45 лет работая над созданием природных нейрогормональных препаратов (кардиотропных и иммуотропных нейрогормонов мозга), постоянно испытывал необходимость полного и всестороннего фармакологического анализа открытых мною новых нейрогормонов и цитокинов мозга.

К сожалению, этот весьма результативно работающий в течение 12 лет научный центр с большим высококвалифицированным коллективом, объединяющим химиков, физиков, биофизиков, биохимиков, фармакологов, клиницистов и других специалистов, как ни странно, в результате происков влиятельных сил, не руководствующихся государственными интересами, в 1984 г. был расформирован. Разрушить подобный институт означало морально уничтожить научные кадры, уже проявившие себя в науке.

В 2000г. Лев Арамович Пирузян был избран академиком Российской Академии наук. За последние годы он организовал Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН и является его директором. В настоящее время важнейшая область научных интересов академика Л.А.Пирузяна — фармакогеномика, главная задача которой является переход от принципа лечения болезни к принципу лечения больного.

Все усилия Л.А.Пирузяна выглядели бы перед учеными и государством склонностью к организации гигантских научных центров (тяжелым бременем для государства), если бы он не был подготовлен аргументировать идеи по фундаментальным проблемам современной физико-химической биологии, охватывающей не только вопросы фармакологических исследований, но и способствующей решению фундаментальных задач теоретической и практической медицины. Эти соображения я привел на Общем собрании Национальной Академии наук Армении, когда рассматривалась кандидатура Л.А.Пирузяна для избрания иностранным членом НАН РА.

Думается, что появление 2-томника, посвященного деятельности академика Л.А.Пирузяна — это призыв к руководству РАН и Правительству Российской Федерации глубоко проанализировать важность таких научных учреждений, как Научно-исследовательский институт по биологическим испытаниям химических соединений, и избежать в будущем подобных потерь.

*Председатель Научного совета
НАН РА по медико-биологическим наукам,
главный редактор журнала
«Нейрохимия» РАН и НАН РА,
академик Национальной Академии наук
Республики Армения и международной
Академии наук
Галоян Армен Анушаванович*

Բովանդակություն

Ակնարկներ

Աղամյան Կ. Գ., Նարգիզյան Ա.Բ., Թումասյան Լ.Ռ. Անգիոտենզին վերակերպող ֆերմենտի արգելակիչների կիրառումը սրտա- մկանի ինֆարկտի և սրտի իշեմիկ հիվանդության երկրորդային կանխարգելման ժամանակ	3
---	---

Քեշիշյան Ա. Շ., Ալեքսանյան Յու. Թ. Մարարիան Հայատումում	26
--	----

Տեսական և կանխարգելիչ բժշկություն

Թումասյան Մ. Ս., Խաչատրյան Գ. Ս., Միմոնյան Ռ. Մ., Բորոյան Ռ. Ղ., Միմոնյան Մ. Ս. Առնետի հյուսվածքների հակաօքսիդանտային և պրոօքսիդանտային մետա- ղապրոտեինների մակարդակների և ակտիվությունների փոփոխությունները Լ-արգի- նինի ազդեցության ներքո	35
---	----

Մնացականյան Մ. Ս. 1,3-Դիքլորոթեն-2-ի հեռավոր ազդեցությունների ուսումնասիրությունը փորձ- նական սպյամաններում	47
---	----

Մելիքյան Լ. Ա., Իվանովա Ռ. Ա., Դասկալյուկ Ա. Պ., Ալեքսանյան Հ. Պ., Հովհաննիսյան Ա. Ս., Գաբրիելյան Է. Ս., Մակահ Պ., Մակահ Շ.	
--	--

Հայկական, հունգարական և հնդկական <i>Trigonella foenum-graecum</i> L. սերմերի հանուկների հակառադիկալային ակտիվության համեմատական ուսումնասի- րություն	55
--	----

Կլինիկական բժշկություն

Թումասյան Լ. Ռ. Սրտի աջ հատվածների և ձախ ճախարտի կանխագուշակիչ նշանակությունը քրոնիկ ձախ փորքային անբավարարության ժամանակ	62
---	----

Աղաջանյան Մ. Գ., Շշմարիտյան Մ. Վ. Սեռահասակների ֆունկցիոնալ թեստավորման անցկացման մեթոդաբանական առանձնահատկությունները	70
--	----

Աբրահամյան Զ. Է., Օկուն Գ. Գ., Ղազարյան Պ. Ա., Սահակյան Լ. Ս. Արգանդի միոմայով պերիմենոպաուզալ տարիքի կանանց մոտ կենսաբա- ղանքների վիճակի խանգարման մեխանիզմների մասին	79
--	----

Սականյան Գ. Հ. Երևան քաղաքում բնակվող մինչև երեք տարեկան երեխաների ֆիզիկական և նյարդահոգեբանական զարգացման գնահատումը	85
---	----

Դալլաքյան Հ. Հ. Վիրտուալ պրոթեզների ներդրումը կառավարում	92
---	----

Ռայիսյան Մ. Գ., Մակսիմկինա Ե. Ա. Լոյալության տեսակների և կատեգորիաների ստրուկտուրիզացիան որպես փոխադասարկում հարաբերությունների կառուցման գործիք դեղատոմսերի հաճա- խորդների հետ	98
--	----

Ձանագան մյուսեր

Գալոյան Ա. Ա. Ակադեմիկոս Լ. Ա. Փիրուզյանը և բժշկական կենսաֆիզիկայի զարգացումը ...	110
--	-----

Содержание

Обзоры

<i>Адамян К.Г., Наргизян А.Б., Тумасян Л.Р.</i> Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при инфаркте миокарда и вторичной профилактике ишемической болезни сердца	3
<i>Кешишян А.Ш., Алексанян Ю.Т.</i> Малярия в Армении	26

Теоретическая и профилактическая медицина

<i>Товмасян М.С., Хачатрян Г.С., Симонян Р.М., Боросян Р.Г., Симонян М.А.</i> Изменение уровня и активности антиоксидантных и прооксидантных металло- протеинов тканей крыс под влиянием L-аргинина	35
<i>Мнацаканян М.С.</i> Изучение отдаленных эффектов 1,3-дихлорбутена-2 в эксперименте	47
<i>Меликян Л. А., Иванова Р. А., Даскалюк А.П., Алексанян Р.П., Оганесян А.С., Габриелян Э.С., Макаш П., Макаш Ш.</i> Сравнительное исследование антирадикальной активности экстрактов семян <i>Trigonella foenum-graecum L.</i> венгерских, индийских и армянских образцов	55

Клиническая медицина

<i>Тумасян Л.Р.</i> Прогностическая значимость функциональных параметров правых отделов сердца и левого предсердия при хронической левожелудочковой недостаточности	62
<i>Агаджанян М.Г., Чшмаритян М.В.</i> Методологические особенности проведения функционального тестирования взрослого населения	70
<i>Абрамян К.Э., Окоев Г.Г., Казарян П.А., Саакян Л.С.</i> О механизмах нарушения состояния биомембран у женщин перименопаузаль- ного возраста с миомой матки	79
<i>Саканян Г. Г.</i> Оценка физического и нервно-психического развития детей первых трех лет жизни по данным г. Еревана	85
<i>Даллакян А.А.</i> Нейронное управление виртуальным протезом	92
<i>Райсян М.Г., Максимкина Е.А.</i> Структуризация типов и категорий лояльности как инструмент построения взаимовыгодных отношений с посетителями аптек	98

Разное

<i>Галоян А.А.</i> Академик Л.А.Пирузян и развитие медицинской биофизики	110
---	-----

Contents

Reviews

<i>Adamyany K.G., Nargizyan A.B., Toumasyan L.R.</i> The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in myocardial infarction and for secondary prevention of ischemic heart disease	3
<i>Keshishyan A.Sh., Aleksanyan Yu.T.</i> Malaria in Armenia	26

Theoretical and Preventive Medicine

<i>Toumasyan M.S., Khachatryan G.S., Simonyan R.M., Boroyan R.G., Simonyan M.A.</i> The changes in the level and activity of the antioxidative and prooxidative metalloproteins of the rat tissues under the influence of L-arginine	35
<i>Mnatsakanyan M.S.</i> Study of long-term effects of 1,3-dichlorobutene-2 in the experiment	47
<i>Melikyan L.A., Ivanova R.A., Daskaliuk A.P., Alexanyan H.P., Hovhannisyan A.S., Gabrielyan E.S., Makai P., Makai Sh.</i> Comparative study of antiradical activity of <i>Trigonella foenum-graecum</i> L seed extracts from Armenian, Hungarian and Indian samples	55

Clinical Medicine

<i>Toumasyan L.R.</i> Prognostic value of left atrial and right heart functional parameters in chronic left ventricular heart failure	62
<i>Aghajanyan M.G., Tshmarityan M.V.</i> Methodological peculiarities of functional testing in adults	70
<i>Abrahamyan K.E., Okoev G.G., Ghazaryan P.A., Sahakyan L.S.</i> On the mechanisms of biomembranes condition disturbance in women of perimenopausal age with myomas	79
<i>Sakanyan G.H.</i> Assessment of physical and neurologic-and-behavioral maturation of children under three years of age in Yerevan	85
<i>Dallakyan H.H.</i> Neural control of virtual prosthesis	92
<i>Rayisyan M.G., Maksimkina E.A.</i> Structure of loyalty types and categories as a tool for construction of mutually beneficial relations with drugstore customers	98

Miscellaneous

<i>Galoyan A.A.</i> Academician L. Piruzyan and development of medical biophysics	110
--	-----