

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. Գևորգյան
Պատասխանատու քարտուղար Գ.Ռ. Ստամբոլյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Աղամյան, Ա.Վ. Ազմատյան, Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Ի. Աղաջանով, Ս.Ի. Ավդալբեկյան, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր (ԱՄՆ), Է.Ս. Գաբրիելյան, Ա.Ա. Գալոյան, Հ.Մ. Գալստյան, Լ. Դինի (Իտալիա), Դ.Հ. Դումանյան, Ի.Ի. Զինկովիչ (Ուկրաինա), Ռ. Մ. Խանամիրյան, Վ.Պ. Հակոբյան, Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Մ.Ա. Մեյիք-Փաշայան, Ռ.Ս. Սիրոգոյան (Ռուսաստան), Լ.Ս. Սիրոգոյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարուխանյան, Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Ռ.Պ. Ստամբոլյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, 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. Айвазян, 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. Ханамирян

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

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanyan, S.Kh. Avdalbekyan, V.P. Ayvazyan, A.V. Aznauryan, L.G. Barseganyan, A. Brekher (USA), L. Dini (Italy), D.H. Dumanyan, E.S. Gabrielyan, A.A. Galoyan, H.M. Galstyan, V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, M.A. Melik-Pashayan, R.S. Mirzoyan (Russia), L.M. Mkrtychian, 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)

Современные методы лабораторной диагностики перинатальных поражений нервной системы у новорожденных путем определения нейроспецифической енолазы в пуповинной крови

С.Ф. Адамян

*Национальный институт здравоохранения
им. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА
Научно-исследовательский центр охраны здоровья
матери и ребенка
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: новорожденный, психомоторное развитие, нейроспецифическая енолаза, пуповинная кровь

Современные подходы к оценке эффективности различных методов комплексной профилактики и терапии перинатальных поражений нервной системы включают два основных направления: динамическое клинико-инструментальное и лабораторное обследование с первых часов после рождения и до окончания неонатального периода; проспективное пролонгированное наблюдение за темпами психомоторного развития этих детей до препубертатного периода. Динамическое клинико-лабораторное наблюдение позволяет еще до появления различных изменений, выявляемых современными нейровизуализирующими методами (НСГ, КТГМ, МРТ), оценить объем и тяжесть церебральных повреждений.

Современные диагностические технологии (эхо-, электроэнцефалография, доплерометрия и др.) доказали свою эффективность для оценки состояния центральной нервной системы (ЦНС) человека [13,19,20,23]. Однако у новорожденных детей не всегда возможно объективно оценить состояние ЦНС, так как часто тяжесть поражения не соответствует клинической симптоматике, особенно у недоношенных, а проведение функциональной диагностики невозможно из-за необходимости соблюдения щадящего режима. Отсутствие четких критериев оценки тяжести поражения ЦНС затрудняет составление программ

восстановительного лечения. Поэтому у новорожденных детей актуальна проблема разработки диагностических методов, основанных на результатах лабораторных исследований. Согласно современным представлениям, в основе гипоксической энцефалопатии лежат метаболические расстройства (метаболическая катастрофа), приводящие к нарушениям фетоплацентарного кровообращения, а затем к изменениям церебрального кровотока плода.

Исследователи утверждают, что в мозгу новорожденных после перенесенной гипоксии и в силу метаболических расстройств происходит накопление, реже – дефицит тех или иных биохимических субстратов. В течение последних лет выявлены биохимические маркеры, свидетельствующие о повреждениях нервной ткани: молочная кислота, глюкоза, гормон роста, глутамат, глутаминовая кислота, N-метил- D-аспартат, аспартат-аминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, гидроксibuтиратдегидрогеназа, холин, лактат- N-ацетил-аспартат, таурин, арахидоновая кислота и ее метаболиты (6-кето-PGFO-альфа) и другие, интерлейкин-6, метаболиты пурина – гипоксантин, ксантин, неспецифическая креатининкиназа и енолаза, окись азота, нейроспецифические белки и др.

Однако такое обилие маркеров не позволяет отдать предпочтение какому-либо одному. За последние пять лет получили новый импульс исследования молекулярных механизмов гипоксических и цитотоксических повреждений головного мозга в клеточных культурах, а также пароксизмальных и нейродегенеративных форм патологии у детей [1, 6, 8, 11, 14, 17, 18, 26, 29].

Из практики медицины известны способы прогнозирования перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Один из них основан на определении соотношения аденозинтрифосфата (АТФ) к аденозинмонофосфату (АМФ) в крови (А.А. Афонин, Т. С. Длужевская, Т.А. Гогорян, Т.Н. Погорелова, О.Т. Пчельникова «Способ выявления детей с неврологическими нарушениями», авторское свидетельство на изобретение N 1827629, 5 G 01 N 33/52, 1993, N 26). Недостатком упомянутого способа является то, что он базируется на определении количественных показателей, подверженных индивидуальным колебаниям, кроме того, выявление неврологических осложнений осуществляется лишь у контингента детей, родившихся от женщин с индуцированной беременностью. Способ не позволяет провести дифференцировку, какое именно неврологическое нарушение развилось у ребенка, и представляет собой травматичное вмешательство, потенциально опасное инфицированием ВИЧ и вирусом гепатита В, так как сопряжен с забором венозной крови.

Другой способ состоит в оценке газового состава артериальной и венозной крови пуповины (Belay L., Goodwin T.M. et al., 1998) [37]. Недостатком этого способа также является лабильность определяемых

показателей, которые могут колебаться в зависимости от особенностей течения эмбрио-, фетогенеза и родов. Способ позволяет прогнозировать развитие перинатальных поражений ЦНС у новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, но при этом из поля зрения выпадает достаточно обширный контингент с относительно благоприятным течением интранатального периода и удовлетворительной оценкой по шкале Апгар.

Наиболее близким к предлагаемому способу является: «Способ диагностики неврологических осложнений у новорожденных» (В.А. Качан, авторское свидетельство на изобретение N 1830483, 5 G 01 N 33/92, 1993, N 28), состоящий в том, что у детей с перинатальной энцефалопатией с целью раннего прогнозирования определяют содержание общих фосфолипидов в плазме крови в динамике патологического процесса и при нарастании их уровня относительно исходного к месячному возрасту судят о формировании неврологических осложнений.

Однако известный способ имеет следующие недостатки: возможны индивидуальные колебания количественных показателей фосфолипидного спектра организма, зависящие от особенностей течения эмбрио-, фетогенеза, наличия сопутствующей патологии у новорожденного; неврологические нарушения прогнозируются на фоне уже имеющейся перинатальной энцефалопатии; необходимость повторного исследования общих фосфолипидов для оценки их динамики; завершение построения прогноза в отношении неврологических осложнений возможно лишь к окончанию позднего неонатального периода; необходимость нарушения целостности кожных покровов, когда для оценки фосфолипидного спектра приходится брать венозную или капиллярную кровь, что связано с травматичностью и не исключает возможности инфицирования ребенка гепатитом В, ВИЧ-инфекцией.

Изучение роли антигенов системы HLA в развитии перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии представляет определенный интерес, поскольку проливает свет на участие генетических факторов в формировании данной патологии. Направление подобных исследований оправдано, так как в литературе уже имеются упоминания об ассоциативной связи HLA-антигенов с церебральной патологией у новорожденных, в частности, с врожденными пороками ЦНС.

HLA-система является самым полиморфным комплексом из всех известных в настоящее время. Это разнообразие строения главного комплекса гистосовместимости позволяет изучить индивидуальные особенности течения, степени тяжести хронической внутриутробной гипоксии, реализация которой происходит при контакте генетически детерминированных тканевых структур организма плода с многофакторным высокодинамичным воздействием окружающей среды. В качестве такого, порой неблагоприятного, окружения или фона могут рассмат-

риваться самые разнообразные социальные, биологические, генеалогические факторы риска (курение, алкоголизм родителей, отягощенный акушерский анамнез, патологическое течение беременности и родов, наследственные заболевания в роду и др.) [12,15,22,27,32,35].

В отличие от многих клеточных антигенов других систем, именно HLA-антигены в достаточном количестве обнаруживаются в крови, что делает удобным их изучение в пуповинной крови новорожденных с предполагаемым риском развития гипоксически-ишемической энцефалопатии.

С другой стороны, согласно современным представлениям, в основе перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии лежат процессы нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови с развитием структурно-функциональных изменений клеточных мембран. Важнейшим последствием мембранных расстройств является патологическая проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для нейроспецифических белков (НСБ), синтезируемых в астроцитах и обладающих антигенными свойствами. В ответ на их циркуляцию в крови вырабатываются антитела, которые в последующем могут привести к аутоиммунному поражению головного мозга у новорожденных, что может проявиться позднее в виде серьезных нарушений ЦНС, вплоть до инвалидизации.

Перспективным направлением в ранней диагностике церебральных повреждений является иммунохимическое определение НСБ в различных биологических жидкостях [4,10,16,24,31].

Как уже было сказано, наиболее перспективным направлением в ранней диагностике церебральных поражений в настоящее время считают иммунохимическое определение НСБ.

НСБ тканеспецифичны для нервной системы и гистогенетически относятся к нейроэпителиальной ткани. Изучение и использование НСБ в качестве маркеров различных физиологических и патологических состояний в нейробиологии, нейрпатологии и медицине имеют важное практическое значение. Современные иммунохимические методы, используемые для выделения НСБ, их молекулярной идентификации, позволяют с высокой степенью достоверности фиксировать не только факт появления в различных биологических жидкостях тех или иных НСБ, но и отслеживать колебания их концентрации, фиксировать время и динамику изменения титров специфических аутоантител к НСБ. Одним из преимуществ иммунохимического определения НСБ в биологических жидкостях, по сравнению с другими методами диагностики, являются высокая чувствительность, диагностическая точность и малые количества (0,2 – 0,5 мкл) исследуемого материала. В целом ряде исследований [2,21,33,36], выполненных за последние годы, показано, что диагностически значимые изменения уровней НСБ

в ликворе и плазме наступают значительно раньше, чем те повреждения, которые можно выявить другими доступными методами инструментального обследования (ЭЭГ, НСГ, КТГМ, ПЭТ, доплерометрия и др.).

В исследованиях последних лет появились сообщения об информативности раннего определения комплекса биохимических (нейроспецифическая енолаза (НСЕ), основной белок миелина, глиофибрилярный кислый протеин) и иммунологических (неоптерин и интерлейкин-6) показателей в биологических жидкостях детей, перенесших перинатальную гипоксию.

Среди НСБ наиболее изученными с точки зрения биохимии и иммунологии являются глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) – белок глиальных филаментов дифференцированных астроцитов и НСЕ – белок, специфичный для «зрелых» нейронов.

НСЕ – внутриклеточный фермент ЦНС, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах головного мозга и периферической нервной ткани). Как известно, НСЕ существует в виде пяти изоферментов – $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha\gamma$ и $\gamma\gamma$; считается, что наиболее информативным показателем в аспекте повреждения головного мозга является $\gamma\gamma$ -енолаза. В настоящее время НСЕ рассматривается как один из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов и служит индикатором для выявления степени дифференцированности ЦНС (НСЕ обнаруживается на относительно поздних стадиях нейрональной дифференцировки, с началом синаптогенеза, т.е. после 22 нед. беременности) [3,7,28] и является фактически единственно известным в настоящее время общим маркером всех дифференцированных нейронов. Количество НСЕ возрастает параллельно с функциональным созреванием нейронов. Так как НСЕ является цитоплазматическим белком, отделенным от крови собственной мембраной нейрона и мембранами, формирующими ГЭБ, то появление его в сыворотке крови при нарушенной резистентности ГЭБ приводит к появлению анти-НСЕ-антител. При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в спинномозговой жидкости или сыворотке крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности ГЭБ. НСЕ также характеризует степень постишемического повреждения мозга. Установлено, что НСЕ может повышаться и при некоторых других неврологических процессах (эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние). По данным ряда авторов, по сравнению с уровнем НСЕ в нормальной ткани отмечалось повышение ее концентрации в тканях карциномы из островковых клеток поджелудочной железы, карциноидных опухолей, медуллярной карциномы щитовидной железы,

нейробластомы и мелкоклеточных карцином. Возможность определения уровня НСЕ в работе практического врача позволит диагностировать мелкоклеточный рак легкого, который относится к категории наиболее злокачественных опухолей и характеризуется скрытым течением, быстрым развитием, ранним метастазированием и плохим прогнозом. Экспериментальными исследованиями Siciak и Kohler [9,32,36] было показано, что повышение уровня НСЕ зависит от степени тяжести повреждения головного мозга. Этими же авторами при обследовании детей с менингитом и менингэнцефалитом была выявлена корреляционная зависимость между тяжестью патологического процесса мозга и уровнем енолазы в сыворотке крови.

Согласно данным Назаренко Г.И. [19], нормативными показателями при лабораторном определении НСЕ являются:

мужчины	женщины	беременные	дети
<15 мкг/л	< 15 мкг/л	< 15 мкг/л	<7,39мкг/л

Согласно экспериментальным исследованиям, мозг новорожденного ребенка в ответ на повреждение способен образовывать новые нейроны. Ранняя диагностика и своевременное лечение – это залог восстановления функций пораженных органов и систем, так как патологические изменения у маленьких детей лучше поддаются обратному развитию, коррекции; анатомо-функциональное восстановление происходит полнее, чем при запущенных изменениях с необратимыми структурными изменениями. Восстановление функций ЦНС зависит от степени тяжести первичного повреждения. Согласно исследованиям, проведенным в лаборатории клинической биохимии Научного центра здоровья детей РАМН [5], для лабораторной диагностики степени тяжести перинатальных поражений нервной системы у детей в сыворотке крови можно определять содержание особых веществ – «маркеров поражения нервной ткани» – НСЕ, которая содержится в основном в нейронах и нейроэндокринных клетках, и миелин-основного белка, входящего в состав оболочки, окружающей отростки нейронов. Увеличение их концентрации в крови у новорожденных при тяжелых перинатальных поражениях нервной системы объясняется поступлением этих веществ в ток крови в результате процессов разрушения в клетках мозга. Поэтому, с одной стороны, появление НСЕ в крови позволяет подтвердить диагноз «перинатального поражения ЦНС», а с другой – установить степень тяжести этого поражения: чем больше концентрация НСЕ и миелин-основного белка в крови малыша, тем о более тяжелом поражении идет речь.

Таким образом, наиболее перспективным направлением в ранней диагностике церебральных поражений в настоящее время считают иммунохимическое определение НСЕ, строго локализующейся в нейронах и нейроэндокринных клетках и катализирующей одну из ключевых

реакций гликолиза [3,25, 29,34]. По мнению некоторых авторов [5,30, 38], определение нейроспецифической енолазы позволит объективно оценить резервные возможности центральной нервной системы и составить адекватные восстановительные программы, что значительно сократит расходы на лечение.

Поступила 02.12.09

Նորածինների նյարդային համակարգի պերինատալ ախտահարումների ախտորոշման ժամանակակից մեթոդները պորտալարային արյան մեջ նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազայի որոշման միջոցով

Ս.Ֆ. Ադամյան

Ուղեղային ախտահարումների վաղ ախտորոշման առավել հեռանկարային ուղղություն է համարվում նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազայի իմունաքիմիական որոշումը: Վերջինիս առավելությունը ախտորոշման այլ մեթոդների նկատմամբ կայանում է բարձր զգայունության, ախտորոշիչ ճշգրտության և հետազոտվող նյութի քիչ քանակության (0,2-0,5 մլ) մեջ:

Ախտաբանական պրոցեսի մեջ նյարդային հյուսվածքի անմիջական ներգրավմամբ ուղեկցվող հիվանդությունների ժամանակ նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազայի որոշումը ողնուղեղային հեղուկում և արյան շիճուկում տալիս են արժեքավոր տեղեկատվություն հեմատոէնցեֆալիկ բարյերի ամբողջականության խախտման և նեյրոնների ախտահարման արտահայտվածության մակարդակի մասին: Նորածինների մոտ նյարդային համակարգի պերինատալ ծանր ախտահարումների ժամանակ այս սպիտակուցի մակարդակի բարձրացումը բացատրվում է ուղեղային բջիջների քայքայմամբ և հեմատոէնցեֆալիկ բարյերի խախտմամբ:

Modern methods of perinatal pathology diagnostics of the nervous system of newborns with the help of the neurospecific enolase definition in the umbilical blood

S.F. Adamyan

The prospective direction of the early diagnosis of cerebral pathologies in newborns is the immunochemical definition of the neurospecific enolase. Compared with other diagnostic methods, its advantage lies in the heightened sensibility, diagnostic accuracy and low quantity of the researched material (0,2-0,5ml). During the diseases accompanied by a direct involvement of the neural tissue in the pathologic process, the quantity and quality definition of the neurospecific enolase

in cerebrospinal fluid and blood plasma give valuable data on the entire violation of the hematoencephalic barrier and the level of expression of the neurons pathology. In heavy perinatal pathologies of the nervous system of newborns the increase in protein level is explained by the decay of the brain cells and the violation of the hematoencephalic barrier.

Литература

1. *Бабич Г.Н., Белопасов В.В.* Нейроиммунология, 2003, т.1, 1, с. 51-56.
2. *Баканов М.И., Алатырцев В.В., Подкопаев В.Н., Яцык Г.В.* Диагностическое и прогностическое значение нейроспецифических изоферментов креатининкиназы и енолазы при гипоксически - ишемических поражениях мозга у новорожденных детей. Медицинский научный и учебно - методический журнал, 2003, 15, с. 129-131.
3. *Березин В.А., Белик Я.В.* Специфические белки нервной ткани. Киев, 1990, с.17-19.
4. *Гончарова О. В., Баканов М. И., Муталов А. Г., Грешилов А. А., Джумагазиев А. А., Юсупова Э. С.* Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей. Российский педиатрический журнал, 2007, 4, с. 12-16.
5. *Гончарова О.В.* Система диагностических и корригирующих технологий у детей с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС. Автореф. дис.... докт. мед.наук. М., 2008, с. 48.
6. *Горбенко Е.В., Кореновский Ю.В.* Маркеры оксидативного стресса в околоплодных водах при перинатальной гипоксии новорожденных. Мат. IV Всероссийской унив. научно-практ. конф. молодых ученых и студентов. Тула, 2005, с. 35-36.
7. *Гребенкин Б.Е., Митенькина Е.В., Ширинкина Е.В.* Диагностические критерии тяжелого гестоза у беременных с дефицитом йода. Мат. IV Рос. форума «Мать и дитя», ч.1, М., 2002, с. 244-245.
8. *Зыков В.П., Ширеторова, Д.Ч., Шадрин В.Н. и др.* Методы исследования в детской неврологии. М., 2004, с. 127.
9. *Кира Е.Ф., Гайворонских Д.И., Рябинин Г.Б.* Автоматизированный мониторинг гемодинамических показателей у беременных с гестозами. Мат. IV Рос. форума «Мать и дитя», ч.1, М., 2002, с. 50.
10. *Кореновский Ю. В. и др.* Способ ранней диагностики перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных. Патент Российской Федерации RU2289136. 2006.12.10.
11. *Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И.* Нейроиммунопатология: Руководство. М., 2003, с.48-50.
12. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Демидов В.Н., Бахарев В.А.* Алгоритм перинатального мониторинга. Акуш. и гинек., 2000, 5, с.56-59.
13. *Кулаков В.И., Барашнев Ю.И.* Новорожденные высокого риска (новые диагностические и лечебные технологии). М., 2006, с. 44- 151.
14. *Манелис Э.С., Калакутский Л.И., Родкина Ю.М.* Фетальная экспресс-пульсоксиметрия. Мат. 4-го Российского научного форума "Охрана здоровья матери и ребенка, 2002", М., 2002, с. 233-234.
15. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. М., 2001, с.499-544.
16. *Марков И.О.* Лабораторный скрининг нарушения развития плода во время беременности. <http://www.art-med.ru/>.
17. *Маршал Б.Д.* Клиническая биохимия. Пер. с англ. СПб., 2000, с. 368-370.
18. *Мурашко Л.Е., Серов В.Н., Ахмедова Е.М. и др.* Динамика уровня гомоцистеина у беременных с гестозом различной степени тяжести. Мат. V Рос. форума «Мать и дитя». М., 2003, с.143-144.

19. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М., 2006, с.345.
20. Озерова О.Е., Кудашов Н.И., Орловская И.В. и др. Роль эхоэнцефалографии в оценке структурных изменений головного мозга у новорожденных с внутриутробной герпес-цитомегаловирусной инфекцией. Ультразвуковая диагностика в акуш., гинекологии и педиатрии, 2000, 3, с. 201-211.
21. Павлова Н.Г. Антенатальная диагностика, профилактика и лечение функциональных нарушений развития ЦНС плода. Автореф. дис... докт. мед. наук. СПб., 2000, с. 36.
22. Павлова Н.Г., Фоменко Б.А., Русина Е.И. Значение функциональных и биохимических маркеров развития центральной нервной системы в антенатальном периоде для прогноза тяжести неврологических нарушений у новорожденного. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1999, 6, с.4-9.
23. Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л. Диагностика нервно-психического развития детей раннего возраста. Под ред. Доскина В.А. М., 1995, с.36-44.
24. Рогаткин С.О., Турина О.Н., Володин Н.Н. Перспективы иммунологического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. Педиатрия, 2001, 4, с.35-43.
25. Смирнов И.Е. Современные лабораторные технологии в фундаментальных и прикладных исследованиях в педиатрии. Доклад на итоговой научной конференции, посвященной юбилею ГУ НЦЗД РАМН. М., 2005.
26. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М., 2000, с. 93.
27. Шифман Е.М., Гуменюк Е.Г., Ившин А.А. Диагностика поражений головного мозга у беременных с преэклампсией и эклампсией. Акуш. и гинек. 2004, 6, с. 6-8.
28. Эдокова А.Б. Функциональное состояние плода в родах при фетоплацентарной недостаточности. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001, с. 46.
29. Abdel-Mageed A., Agrawal K.C. Antisense down-regulation of metallothionein increases growth arrest and apoptosis in human breast carcinoma cells. *Cancer Care Ther.*, 1997 4:3; p.199-207.
30. Andersen M. H., Scrama D., Thorstraten P., Becker J.C. Cytotoxic T cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126:1: p. 32 -41.
31. Beyaert R., Van Loo G., Heyninck K., Vandeenabeele P. Signaling to gene activation and cell death by tumor necrosis factor receptors and FAS. *Int. Rev. Cytol.*, 2002., 214: p.225 -272 .
32. Kohler L.B., Berezin V., Bock E., Penkowa M. The role of metallothionein in neuronal differentiation and survival. *Brain Res.*, 2003; 992:1: p. 128 - 136.
33. Norwitz E.R. et al. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin. Perinatol.*, 2001, vol. 25(4), p.223-235.
34. Nishita N., Sugawara T., Hayashi T. et al. Cooper / zinc superoxide dismutase attenuates neuronal cell death by preoxygenating extracellular signal - regulated Kinase activation after transient focal cerebral ischemia in mice. *J. Neurosci.*, 2002; 22: p. 7923 - 7930.
35. Oberhansli J., Extermann P., Jaggi E., Pfizenmaier M. Fetal echocardiography in pregnancies of women with congenital heart disease - clinical utility and limitations. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000, vol.48, 6, p.323 - 327.
36. Siciak A. et al Urinary thiobarbituric acid- reacting substances as potential biomarkers of intrauterine hypoxia. *Arch. Pediat. Adolesc. Med.*, 2001; 155: p. 718-722.
37. Vogl M., Muller M. Tumor Markers: Review and Clinical Application (IFCC Series), 2002,
38. Wu A. Tietz Clinical guide to laboratory tests. Saunders, 2006, p.358-359.

Functional genomics of adenosine deaminase in immune response

H.S. Snkhchyan², K.E. Danielyan^{1*}

1. H. Buniatian Inst. of Biochemistry, NAS RA, Yerevan, Armenia

2. Yerevan State University, Department of Genetics, Armenia

P. Sevak st., 5/1, 0014, Yerevan

Key words: adenosine deaminase, isoenzymes, genetics, genomes, mutations, immune system, polymorphism, interleukines

Adenosine deaminase (ADA) [1] is a key enzyme in metabolism of purines. It catalyzes the irreversible hydrolysis of adenosine into inosine and ammonia. It has a certain role in maintaining immune competence. The consequence of some point mutations in active catalytic center of ADA resembles a phenotypical representation of Severe Combined Immunodeficiency Syndrome (SCID). According to Wilson, D.[2] the 6-hydroxyl-1,6-dihydropurine ribonucleoside (HDPR) and zinc ion are bound in the deep pocket and located at the COOH-terminal end of the β barrel. ADA has a 8 barrel structural motif and it is a metallo-enzyme (β/α), containing Zn atom in the catalytic pocket, which is coordinated by five atoms: three $N\epsilon 2$ atoms of His15, His17, and His 214, the O $\delta 2$ of Asp 295, and the O-6 of HDPR. Three $Nr2$ atoms exhibit tetrahedral geometry with O $\delta 2$ and O-6 sharing the remaining site.

It was shown that in humans ADA activity occurs mainly in two distinct isoenzymes and they are referred to as adenosine deaminase 1 (ADA*1) and adenosine deaminase 2 (ADA*2). ADA*1 exists in two major forms: a monomer of molecular weight 33,000 (small form) and a dimer-combining protein complex with a total molecular weight of 280,000 (large form), earlier called ADA-S and ADA-L. This complex has no significant influence on its catalytic activity. ADA*2 exists only as a monomer with molecular weight of 100,000 [3,4].

It is worthy to mention the diagnostic role of ADA activity in diseases. One of the most pronounced increase of enzymes activity was discovered by the group from H. Buniatian Institute of Biochemistry, NAS RA leaded by Mardanian S.S[5].

Expression of ADA in accordance with the first path of the literature is controlled by locus with 2 codominant alleles ADA*1 and ADA*2 located on the long arm of chromosome 20. Each allele is responsible for production of one from two of existing ADA isoenzymes, ADA*1 and ADA*2, which have different cellular and tissue distribution, as well as kinetic parameters [6].

The other group of the investigators (and they are multiple) think that ADA*1 and ADA*2 are located within the same gene locus [7-9].

And, finally, there is one highlighted publication, included into the NIH Gene database (CECR 1 gene) evidencing about different chromosome localization of ADA*1 and ADA*2 [10]. However, it is necessary to mention, that this single publication wasn't supported by other scientists in this field after 2005.

The most pronounced functional representation of ADA Single Nucleotide Polymorph (SNP) mutations is the SCID, as it was mentioned above. This phenomenon makes ADA a desirable molecule for the research and treatment of SCID. Missense mutations of ADA active center amino acids make this molecule biochemically not active, which serves as a basis not only for the development of SCID but also in a variety of other diseases including acquired immunodeficiency syndrome, anemia, various lymphomas, and leukemias [4, 11-13]. ADA gene therapy is the first trial which was carried out in the patients with SCID caused by the defect of ADA gene. Also it is necessary to mention that ADA is used alone or in combination with the other drugs, as antimetabolic, antineoplastic, and antibiotic agents [14, 15].

The main immunological function of ADA is regulation of T, B- cells differentiation as well as B-cells proliferation [3]. These processes occur in complex ways, when the other enzymes, such as kinase and phosphatases, are activated. It is necessary to mention that interleukins, which have peptidic nature, are involved into this process.

However, the main functional interaction of ADA gene with the ILs or other immune response representative genes are not fully determined and utility of collective bioinformatical data approaches might highlight and fulfill these gaps.

The most of the analyzed data are related with the ADA gene located on the 20th chromosome.

Methods

To analyze the functional genomes of ADA and its relevance with the functional immune system, to reveal its point mutational associative diseases, we have used series of the web-sites and databases. The main source of identifications was performed by utility of genome bioinformatic resource [16]. Functional properties of such point mutations were withdrawn by the utility of the web-site [17], which was created by Indiana University and was called as Center for Computational Biology and Bioinformatics. It is necessary to mention, that entire analysis of ADA functional genomics was performed with human genome based databases. To reveal the functional relevance of ADA with the other immune responses representing genes we have worked with OMIM [18]. Expression profile of ADA in immune representing cells was appreciated by newly developed web-site [19]. Moreover, this web-site helps to find out the relevance of ADA with the genes of kinases and phosphatases as well as transcriptional factors. RAPID [20] allowed to determine possible functional connection between Primarily Immunodeficiency Genes (PID) [3], which was ADA in our work, non PID Genes, but expressed in immune cells, non PID Genes but expressed in non immune cells,

as well to understand the lethality and/or immune/hematopoietic phenotype. The general [21] web-site served to classify the general cell biological functions, where ADA has an undoubted role. We have worked with the LIB & DAVID Bioinformatics [22] to find out the functionally relevant genes of Immune Response, mainly cytokines, with ADA.

Results and Discussion

ADA SNPs. ADA, a protein whose deficit leads to severe combined immunodeficiency, binds to the cell surface by means of CD 26, A1 adenosine receptors, or A2B adenosine receptors.

To evaluate SNPs of ADA we have used the primary repository for SNPs data of NIH [16, 23]. This web-site allowed appreciating the entire spectrum of ADA missense mutations. After all, we have used the data base created by Indiana University Center for Computational Biology and Bioinformatics (see methods part) to evaluate deleterious functional abilities of ADA SNPs. Authors characterized SNPs by probability value based on sequence homology and conservation. This value serves as a prediction for clarification whether the mutation will be deleterious or not [24]. Those values colored red on this web-site predict deleterious, those in green are tolerated phenotype. The results of our on-line analysis pointed to the fact that the most of exonic SNPs (73.4%) served as a basis for phenotypical SCID manifestation. It was interesting that after precise comparison of the mentioned on this web-site outcome of the analysis of existing for ADA SNPs and much more earlier published paper, mentioned above, about ADA active center main amino acids' SNPs, we couldn't find any identical matches (SNPs). Thus, to have a clear view of the entire information related with missense mutation it is necessary to analyze all of the existing databases, which might be even not a guarantee for such a new scientific direction, which is Bioinformatics.

ADA Relevant Genes. To analyze genetic relevance of ADA with the main molecules of Immune Response-cytokines, we have tried to utilize specialized for immune response as well as not specialized web-sites. Submission of 35 genes symbols of cytokines and ADA, LIB & DAVID Bioinformatics (see the link in part-methods) didn't bring any correlation between them. DAVID database helped to identify pathways and functional categories, where cytokines and ADA were involved (percentage of the involvement of the genes calculated from the total amount of them). However, we couldn't find any of the pathways where there were involved any from the cytokines and ADA; it wasn't noticed any pathway indicating the correlation between ADA and the other 35 cytokine representing gene symbols (Fig.1).

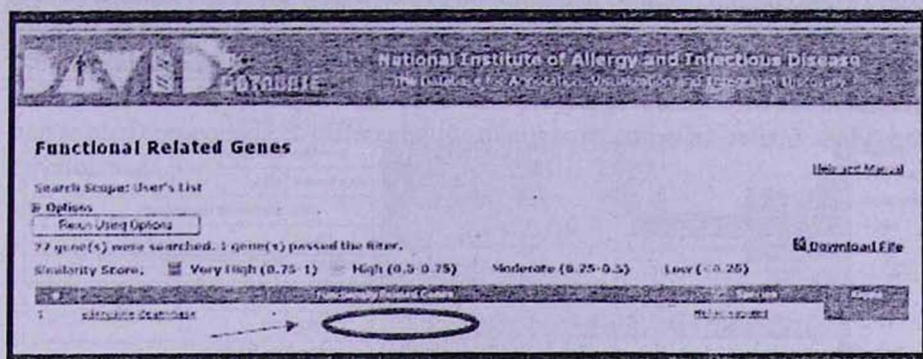


Fig.1. Utility of DAVID Bioinformatics to find out ADA relevant genes.

Relevance of ADA with genes of kinases and phosphatases transcriptional factors as well as cytokines, their interactive connections were analyzed by the Immunogene web-site (see, please, the link in methods part). Unfortunately, as with the non-immune response-specified database, DAVID, by utility of Immunogene we were not successful enough to find any relation of ADA with cytokines. Authors explain it in their publication that ILs (interleukins) are expressed in negligible amount which makes it almost undetectable in immune cells by the general tools utilized by them [25].

However, utility of Immunogene was beneficial to determine the expression profile of ADA in immune representing cells (Fig. 2). It is clear from analysis that the most pronounced amount of ADA is synthesized or accumulated by/in human cord blood-derived mast cells differentiated over 7-10 weeks using IL-10, IL-6 and stem cell factor; macrophages differentiated from isolated monocytes in the presence of GM-CSF; LPS-stimulated for 4 h., peripheral blood natural killer cells; unstimulated.; unstimulated basophils; human peripheral blood effector memory T cells; human peripheral blood central memory T cells; human Th1 cells.

RAPID [20] allowed to determine possible functional connection between Primarily Immunodeficiency Genes [3], which were in our case ADA, non PID Genes but expressed in immune cells, non PID Genes – not expressed in immune cells, as well as to understand the lethality and/or immune/hematopoietic phenotype in mice.

This is one of those rare newly developing, even not completed web-sites, which is devoted to the genomics of Immune System. However, even in this database we couldn't find completed source of information related with interaction of ADA gene with the other, immune response related genes. For instance, there was no any information about possible relation of ADA and cytokines; any of them. Thus, the main source of information for today, as we know, is the analysis of the literature through PUBMED and OMIM.

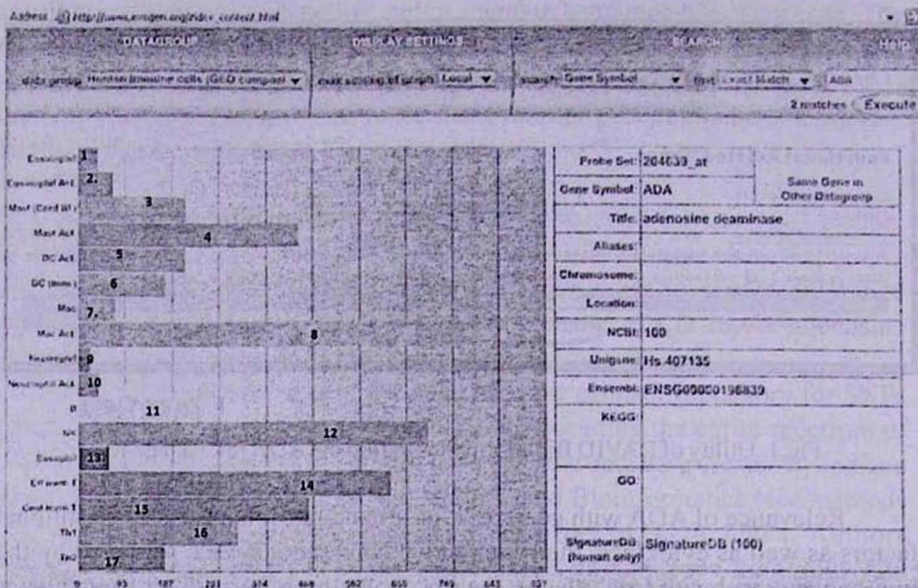


Fig.2. ADA expression profile in Immune Response representative cells. ADA expression profile in every cell type is demonstrated as a separate column. 1. **Eosinophil.** Human peripheral blood purified eosinophils. 2. **Eosinophil Act.** Human peripheral blood purified eosinophils (PMA-stimulated for 2 hours). 3. **Mast.** Human cord blood-derived mast cells differentiated over 7-10 weeks using IL-10, IL-6 and stem cell factor; unstimulated. 4. **Mast Act.** Human cord blood-derived mast cells differentiated over 7-10 weeks using IL-10; IL-6 and stem cell factor; IgE-stimulated for 2 hours. 5. **DC Act.** Human peripheral blood dendritic cells differentiated from CD14+ peripheral blood monocytes using IL-4 and GM-CSF; then stimulated for 48 hours with LPS. 6. **DC (imm.).** Human peripheral blood dendritic cells differentiated from CD 14+ peripheral blood monocytes using IL-4 and GM-CSF; Immature. 7. **Mac.** Macrophages differentiated from isolated CD14+ monocytes in the presence of GM-CSF; unstimulated. 8. **Mac. Act.** Macrophages differentiated from isolated CD14+ monocytes in the presence of GM-CSF; LPS-stimulated for 4 h. 9. **Neutrophil.** Human Cd 16+; CD62L high; CCR3-peripheral blood neutrophils; unstimulated. 10. **Neutrophil Act.** CCR3-peripheral blood neutrophils; LPS-stimulated for 1 h. 11. **B unstimul.** Human peripheral blood B cells; unstimulated. 12. **NK.** Human CD16+CD56+; peripheral blood NK cells; unstimulated. 13. **Basophil.** Human peripheral blood CCR3+ basophils; unstimulated. 14. **Eff mem T.** Human peripheral blood CD4+CD45RO+CCR7-effector memory T cells. 15. **Cent mem T.** Human peripheral blood CD4+CD45RO+CCR7+ central memory T cells. 16. **Th1 (T-helper 1).** Th1 unstimul. Human Th1 cells. 17. **Th2 (T-helper 2).** Th2 unstimul. Human Th2 cells.

Utility of OMIM web-site [21] had the main impact on our literature search. Literature overview via this web-site allows finding out genetically determined, SNPs based information related with functional disbalance in man. We have narrowed our search by the topic, which will be describing the relevance of ADA

and cytokines. Also, we would like to mention that besides the literature search OMIM has ready database of defined main function characteristics of many compounds. In our case, OMIM helped us to evaluate vitally important processes, where ADA is imposed as a main molecular player: 1. metabolism of nucleotides and related compounds; 2. differentiation of immunocompetent cells; 3. embryonic development.

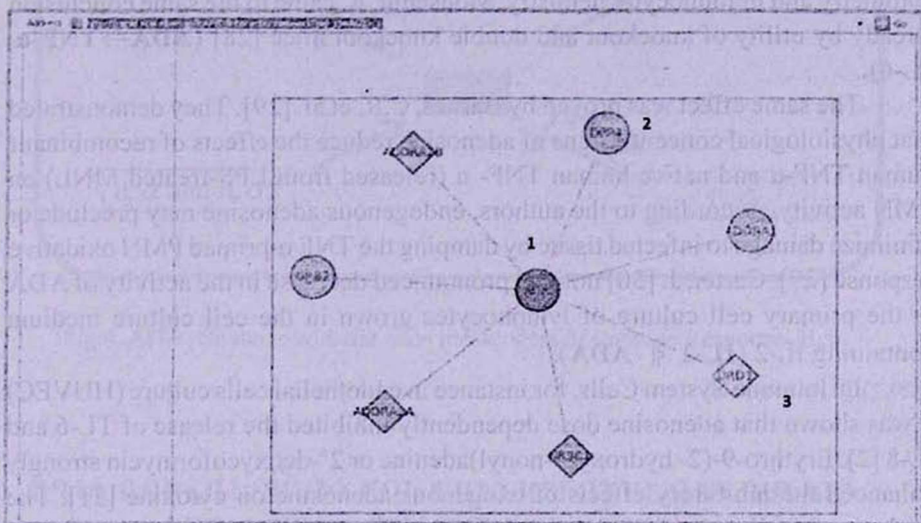


Fig. 3. Analysis of ADA relevance with the other non/Primarily Immunodeficiency Genes [3] expressed/not expressed in Immune Cells. (1). PID genes, (2) non PID genes but expressed in Immune Cells, (3) PID genes not expressed in Immune Cells, rectangle points to the lethality and/or immune/hematopoietic phenotype in mice.

It was shown and proved that in the cells of the immune response ADA colocalizing with adenosine receptors on dendritic cells interact with CD26 expressed on lymphocytes and this costimulation brings to the marked increase of proinflammatory cytokines, which are IFN- γ , TNF- α , and IL-6 and to the production of T helper 1 (Th1) [26] (ADA $\rightarrow$ IFN- γ , TNF- α , IL-6).

On the other hand, it was shown that utility of IL-3 or IL-7 significantly improved the maintenance of in vitro B cell progenitors from ADA-SCID BM cells and allowed the efficient transduction of B and NK cell progenitors [1] (IL-3 or IL-7 $\rightarrow$ ADA).

By means of flow cytometry, immunofluorescence, and immunoblotting techniques, it was found that IL-2 and IL-12 up-regulate ecto-ADA and CD26 expression [27] (IL-2 and IL-12 $\rightarrow$ ADA). In the other study, where there were used mice deficient in the purine catabolic enzyme ADA and developed pulmonary inflammation and mucous metaplasia in association with adenosine elevations, as well as by utility of ADA/A(2A)R double knockout mice, it was shown that there

was an enhanced inflammation comprised largely of macrophages and neutrophils, mucin production in the bronchial airways, and angiogenesis. In addition, levels of the chemokines monocyte chemoattractant protein-1 and CXCL1 were elevated, whereas levels of cytokines such as TNF- α and IL-6 were not. These results are in absolute agreement with above mentioned work, described in the paper from R. Pacheco [26], related with IL-6 overexpression. If R. Pacheco, et al. [26] were demonstrating such a phenomenon on the functional level by utility of flow cytometry and immunocytochemistry, Mohsenin, A. came to the same conclusion already by utility of knockout and double knockout mice [28] (ADA $\rightarrow$ TNF- α , IL-6).

The same effect was proved by Barnes, C.R. et al. [29]. They demonstrated that physiological concentrations of adenosine reduce the effects of recombinant human TNF- α and native human TNF- α (released from LPS-treated MNL) on PMN activity. According to the authors, endogenous adenosine may preclude or minimize damage to infected tissue by damping the TNF α -primed PMN oxidative response [29]. Carter, J. [30] noticed pronounced decrease in the activity of ADA in the primary cell culture of lymphocytes grown in the cell culture medium containing IL-2 (IL-2 $\nparallel$ ADA).

In Immune System Cells, for instance in endothelial cells culture (HUVEC) it was shown that adenosine dose dependently inhibited the release of TL-6 and IL-8 [2]. Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine or 2'-deoxycoformycin strongly enhanced the inhibitory effects of exogenous adenosine on cytokine [31]. The analysis of the literature proved that only several publications showed the relation of ADA (non-RNA specific form) and interleukins interaction from the stand point genetic alterations.

Zeta chain of the T-cell antigen receptor plays an important role in coupling antigen recognition to several intracellular signal-transduction pathways. Caplan and co-authors [32] presented evidence that the zeta chain, while expressed on the T-cell surface, is associated with the cytoskeletal matrix. A 42-amino acid region in the intracytoplasmic domain of the zeta chain proved crucial for maximal interaction between zeta chain and the cytoskeleton. Rieux-Laucat [33] noted that the finding of somatic mutations of a germline mutation in the CD3Z gene recalled somatic mutations of the adenosine deaminase gene, the interleukin-2 receptor gamma-c gene, the recombination-activating gene-1, the Wiskott-Aldrich syndrome protein, and the NEMO gene. These somatic changes could cause the mutant gene to revert to a wildtype gene or to a sequence compatible with expression of the corresponding protein (ADA $\leftrightarrow$ IL-2).

To determine whether IL-13 has an impact on the levels of adenosine and ADA activity as well as to estimate whether adenosine has an impact on the production of IL 13 M. R. Blackburn [34] used ADA null mice. Experimental design of this work allowed to understand clearly whether cytokines might influence the level of adenosine, as well as that adenosine and adenosine signaling contribute to and influence the severity of IL-13-induced tissue responses in lungs.

By utility PUBMED and OMIM and analysis of our results we have created a new interactive scheme, which demonstrates ADA relevance with the main messengers of immune response- ILs (Fig.4.).

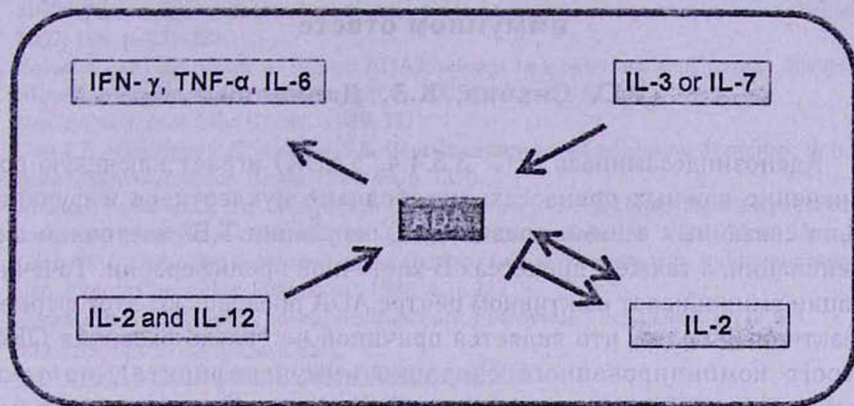


Fig.4. ADA relevance with the main messengers of Immune Response- ILs

Поступила 25.11.09

ԱՂԵՆՈՉԻՆԴԵՉԱՄԻՆԱԶԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ԳԵՆՈՍԻԿԱԼ ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հ.Ս.Սնիսյան, Զ.Է.Դանիելյան

Աղեմոզինդեզամինազը (EC “3.5.4.4.”; ADA) կարևորագույն դեր ունի մի շարք կենսական պրոցեսներում՝ նուկլեոտիդների և նրանց հետ ֆունկցիոնալ կապակցված նյութերի մետաբոլիզմում, T,B-բջջերի դիֆերենցման, ինչպես նաև B-բջջերի պրոլիֆերացիայում: Կետային մուտացիաները ADA-ի ակտիվ կենտրոնում նպաստում են վերջինիս ինակտիվացիային, որը հանդիսանում է հիմք սուր համակցված իմունային անբավարարության համախտանիշի, ձեռքբերովի իմունային արատի, ամենիայի, լիմֆոմաների, ինչպես նաև լեյկեմիաների զարգացման համար: Հարկ է նշել, որ ADA-գեն քերպիան առաջին անգամ կիրառվել է կլինիկայում ADA-գենային դեֆիցիտ ունեցող հիվանդների մոտ: ADA-ի հիմնական իմունային հատկությունները սերտորեն կապված են կինազաների, ֆոսֆատազաների ինչպես նաև ինտերլեյկինների (ILs) գործունեության հետ օրգանիզմում: Սակայն հիմնական ֆունկցիոնալ ADA-գենի փոխազդման յուրահատկությունները ILs գենների հետ հայտնաբերված չեն: Տարբեր կենսատեղեկատվական աղբյուրների տվյալների հետազոտումը կարող է օգնել բացահայտել այդ կապը և լրացնել գիտելիքները այդ բնագավառում:

Функциональная геномика аденозиндезаминазы при иммунном ответе

Р.С. Снхчян, К.Э. Даниелян

Аденозиндезаминаза (ЕС "3.5.4.4."; ADA) играет ключевую роль в жизненно важных процессах: метаболизме нуклеотидов и функционально связанных с ними соединений, регуляции Т, В-клеточной дифференциации, а также в процессах В-клеточной пролиферации. Точечные мутации аминокислот в активном центре ADA превращают этот фермент в неактивный белок, что является причиной не только развития ОКСИ (острого комбинированного синдрома иммунодефицита), но также приобретенного иммунодефицита, анемии, различных лимфом и лейкемии. Именно ADA-ген терапия была впервые проведена в клинике для лечения ОКСИ у больных с дефицитом ADA-гена. Основная иммунологическая функция ADA тесно связана с функциональной активностью киназ, фосфатаз, а также интерлейкинов (ILs). Однако основные функциональные особенности взаимодействия ADA-гена с генами ILs полностью не выяснены, и использование различных биоинформатических баз данных может выявить эту связь и заполнить брешь знаний в этой области.

References

1. Ficara F., Herna D., Mocchetti C., Carballido-Perrig N., Sara Deola G.A., Colombo A., Bordignon C., Carballido J.M., Roncarolo M.G., Aiuti A. IL-3 or IL-7 Increases ex Vivo Gene Transfer Efficiency in ADA-SCID BM CD34+ Cells while Maintaining in Vivo Lymphoid Potential, *Mol. Therapy*, 2004, 10, p. 1012.
2. Wilson D., Rudolph F.B., Quiocjo F.A. Atomic Structure of Adenosine Deaminase Complexed with a Transition-State Analog: Understanding Catalysis and Immunodeficiency Mutations, *Science*, 1991, 252, p. 1278-1284.
3. Cristalli G., Constanzi S., Lambertucci C., Lupidi G., Vittori S., Volpini R., Camaioni E. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors, *Med. Res. Rev.*, 2001, 21(2), p. 105-128.
4. Cowan M.J., Brady R., Widder K.J. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in patients with acquired immunodeficiency syndrome, *PNAS*, 1986, 83, p. 1089.
5. Mardanian S.S., Sarkisova E.G., Andreasian N.A., Badalian L.T., Khanoian A.S., Sagoian I.L., Markarian N.R. Activity of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleurisy, *Probl. Tuberk.*, 2002, 2, p. 37-39.
6. Gloria-Bottini F., Magrini A., Cozzoli E., Bergamaschi A., Bottini E. ADA genetic polymorphism and the effect of smoking on neonatal bilirubinemia and developmental parameters, *Early Human Development*, 2008, 84, p. 739-743.
7. Liu Y., Saccucci P., Qi H., Wu H.C., Zhao F., Dai Y., Bottini N., Gloria-Bottini F. ADA Polymorphisms and Asthma: A Study in the Chinese Han Population, *Journal of Asthma*, 2006, 43, p. 203 - 206.
8. Gloria-Bottini F., Ronchetti F., Ammendola L., Bottini N. Adenosine deaminase polymorphism

- and the relationship of total immunoglobulin E with skin prick test: a study on school children. *Allergy Asthma Proc.*, 2006, 27, p. 115-118.
9. *Safranow K., Rzeuski R., Binczak-Kuleta A., Czyzycka E., Skowronek J., Jakubowska K., Wojtarowicz A., Loniewska B., Ciechanowicz A., Kornacewicz-Jach Z., Chlubek D.* ADA*2 allele of the adenosine deaminase gene may protect against coronary artery disease. *Cardiology*, 2007, 108, p. 275-281.
 10. *Zavialov A.V., Engström A.* Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. *Biochem. J.*, 2005, 391, p. 51-57.
 11. *Renoufet J.A. et al.* *Clin. Chem.*, 1989, 35.
 12. *Gan T.E., Dadonna P.E., Mitchel B.S.* Genetic expression of adenosine deaminase in human lymphoid malignancies. *Blood*, 1987, 69, p. 1376.
 13. *Kanno H., et al.* *Jpn. J. Exp. Med.* Adenosine deaminase (ADA) overproduction associated with congenital hemolytic anemia: case report and molecular analysis. *Jpn. J. Exp. Med.*, 58, p. 1012.
 14. *Glazer R.I.* Adenosine deaminase inhibitors: their role in chemotherapy and immunosuppression. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1980, 4, p. 227.
 15. *Agarwal R.P.* Inhibitors of adenosine deaminase. *Pharmacol. Ther.*, 1982, 17, p. 399.
 16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>
 17. www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/?d=ADA&geneid=100
 18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
 19. http://www.immgen.org/index_content.html
 20. http://rapid.rcni.riken.jp/RAPID/interactionNetwork?pid_id=AGID_1
 21. www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
 22. http://david.abcc.ncifcrf.gov/content.jsp?file=about_us.html
 23. *Moore S.* Bioinformatics approaches and resources for single nucleotide polymorphism functional analysis. *Brief. in Bioinformatics*, 2005, 6, p. 44-56.
 24. *Ng P.C., Henikoff S.* *Genome Research*, 2001, 11, p. 863-874.
 25. *Ohara O.* From transcriptome analysis to immunogenomics: Current status and future direction. *FEBS*, 2009, article in press.
 26. *Pacheco R., Martinez-Navio J.M., Lejeune M., Climent N., Oliva H., et al.* CD26, adenosine deaminase, and adenosine receptors mediate costimulatory signals in the immunological synapse. *PNAS*, 2005, 102, p. 9583-9588.
 27. *Cordero O.J., Salgado F.J., Fernandez-Alonso C.M., Herrera C., Lluís C., Franco R., Nogueira M.* Cytokines regulate membrane adenosine deaminase on human activated lymphocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112, p. 1012.
 28. *Mohsenin A., Mi T., Xia Y., Kellems R.E., Chen J.F., Blackburn M.R.* Genetic removal of the A2A adenosine receptor enhances pulmonary inflammation, mucin production, and angiogenesis in adenosine deaminase-deficient mice. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2007, 293(3), p. L753-761.
 29. *Barnes C.R., Mandell G.L., Carper H.T., Luong S., Sullivan G.W.* Adenosine modulation of tumor necrosis factor- α -induced neutrophil activation. *Biochem. Pharmacol.*, 1995, 50(11), p. 1851-1857.
 30. *Carter J., Magnuson N.S., Davis W.C., Mason P.H., Magnuson J.A., Talmadge J.E., Barr P.J.* Development and maintenance of bovine cytotoxic lymphocytes with recombinant human interleukin-2. *Immunology*, 1986, 57(1), p. 123-129.
 31. *Bouma, al. e.* Adenosine inhibits cytokine release and expression of adhesion molecules by activation. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 1996, 270, p. C522-C529.
 32. *Caplan S., Zeliger S., Wang L., Baniyash M.* Cell-surface-expressed T-cell antigen-receptor zeta chain is associated with the cytoskeleton. *PNAS*, 1995, 92(11), p. 4768-4772.
 33. *Rieux-Laucat F., Hivroz C., Lim A., Mateo V., Pellier I., Selz F., Fischer A., Le Deist F.* Inherited and somatic CD3zeta mutations in a patient with T-cell deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354(18), p. 1913-1921.
 34. *Blackburn M.R., Lee C.G., Young H.W.J., Zhu Z., Chunn J.L., Kang M.J., Banerjee S.K., Elias J.A.* Adenosine mediates IL-13-induced inflammation and remodeling in the lung and interacts in an IL-13-adenosine amplification pathway. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, p. 332-344.

Убихинон и его клиническое применение

А. А. Тер-Галстян, Ар. А. Галстян, А.Р. Давтян,
Г. А. Джотян

*Университетская клиника "Мурацан" ЕГМУ им. М. Гераци
0008, Ереван, ул. Мурацана, 114*

Ключевые слова: убихинон, митохондриальная недостаточность, поражение органов и систем, энерготропные препараты, соединительнотканная дисплазия

Убихинон (коэнзим Q_{10} , кудесан) занимает центральное положение в антиоксидантной системе и присутствует во всех живых клетках животных, растений, грибов, микроорганизмов, однако установлено, что его содержание в миокарде выше, чем в остальных органах [1,9].

Убихинон выделен Ф. Крейном в 1957г. из бычьего сердца, структура его установлена в 1958г. К. Фолкерсом. Через два десятилетия, в 1978г., за представленную схему действия убихинона как незаменимого фактора, принимающего участие в синтезе АТФ, П. Митчел (США) был объявлен лауреатом Нобелевской премии [9].

По химическому составу убихинон представляет собой 2,3 - диметокси - 5 - метил - 1,4 - бензохинон с изопреновой цепью в 6-м положении [9]. Доказано, что ключевым звеном клеточной энергетики является митохондрия, максимально обеспечивающая образование АТФ, считается, что основой развития патологического процесса являются нарушение или недостаточная эффективность процессов энергообмена, приводящие к необходимости применения энерготропных средств. В настоящее время эти нарушения называют "митохондриальными", что может заменить для практических врачей словосочетание "тканевая гипоксия" [13].

Убихинон синтезируется в организме из аминокислоты тирозина при участии витаминной группы В, С, а также фолиевой, пантотеновой кислот и ряда микроэлементов [4].

Внутри клетки убихинон локализован максимально в митохондриях и представляется молекулой, растворенной в липидном бислое, и его большое количество локализовано в митохондриях клеток таких энергопотребляющих органов организма, как сердце, печень, почки, поджелудочная железа, мозг [9,38].

В настоящее время убихинон (коэнзим Q_{10} - CoQ_{10}) в медицине считается антиоксидантом, превосходящим все остальные естественные

антиоксиданты, и его положительное клиническое влияние на организм сводится к следующему (по С. Ю. Ключникову, Е. С. Гнетновой 2008) [9]:

- Повышению сократительной способности миокарда и поперечно-полосатой мускулатуры.
- Улучшению кровотока в миокарде.
- Повышению толерантности к физической нагрузке, особенно у больных с кардиологической патологией.
- Антиаритмическому и гипотензивному воздействию.
- Стимуляции процессов энергетического сжигания жиров.
- Обогащению жировой ткани кислородом, что обеспечивает эффективное снижение массы тела у тучных людей.
- Нормализации нарушенного липидного обмена крови.
- Антиатеросклеротическому эффекту при атеросклерозе.
- Регуляции углеводного обмена – уровня глюкозы и улучшению реологических свойств крови.
- Стимуляции гемопоэза.
- Иммуномодуляции.
- Онко- и гепатопротекторному эффекту.
- Антипарадонтозному действию.
- Влиянию на апоптоз и замедлению процессов старения.

Назначение коэнзима Q_{10} проводится при следующих заболеваниях и состояниях (по С. Г. Гороховой) [5,6]:

1. Синдром хронической усталости.
2. Болезнь Альцгеймера.
3. Рассеянный склероз.
4. Для укрепления сердечно-сосудистой системы.
5. Гипертония.
6. Атеросклероз.
7. Ишемическая болезнь сердца.
8. Стенокардия.
9. Аритмия сердца, малые аномалии развития сердца.
10. Кардиомиопатия.
11. Застойная сердечная недостаточность.
12. Сахарный диабет.
13. Гипогликемия.
14. Гипотиреоз.
15. Ожирение.
16. Пародонтит (пародонтоз).
17. Аортокоронарное шунтирование.
18. Трансплантация сердца.
19. Жировая дистрофия печени.
20. Нервно-мышечная дистрофия.
21. Остеопороз.

22. Женское и мужское бесплодие.
23. Иммунодефициты.
24. Онкозаболевания (опухоли молочной железы).
25. Аллергии.
26. При интенсивных занятиях спортом.

Доказано, что на количество CoQ_{10} в крови (норма у взрослых 1 $\mu\text{г}/\text{мл}$) активно влияют физические и эмоциональные нагрузки, хронический стресс наряду с патологией иммунной системы, наличие воспалительного процесса со стороны различных органов и систем.

Особенностью убихинона является способность стабильно восстанавливать свою антиоксидантную активность – переход из окисленной формы (убихинол Q_{10}) в восстановленную форму (убихинон Q_{10}). Отношение убихинола Q_{10} к убихинону Q_{10} рассматривается как один из важных показателей состояния антиоксидантной системы у детского и взрослого организма. По данным С. О. Ключникова и Е. С. Гнетневой этот коэффициент у контингента здоровых людей равняется $37 \pm 1,3\%$ (табл. 1).

Таблица 1

Содержание коэнзима Q_{10} в различных продуктах [9,24,36,54]

Продукты		Содержание CoQ_{10} , $\mu\text{г}/\text{г}$	Дневная порция, $\text{г}/\text{день}$	Потребление CoQ_{10} , $\mu\text{г}/\text{день}$
Мясо	свиное сердце	203	120	24
	позже цыпленка	17	120	2,0
	бычье сердце	41	120	4,8
	говяжья печень	19	120	2,3
	баранья нога	2,9	120	3,5
	лягушачья лапка	5	120	0,6
Рыба	сельдь	27	26	0,7
	форель	11	100	1,1
Овощи	цветная капуста	0,6	200	0,12
	шпинат	2,3	200	0,46
	картофель	0,24	200	0,05
Фрукты	апельсин	2,2	200	0,44

Для повышения концентрации убихинона и получения терапевтического эффекта у взрослых требуется 100мг в сутки, что приводит к повышению его концентрации в крови до 2 $\mu\text{г}$ и выше [9,40,45].

Особыми указаниями, противопоказаниями и побочными дейст-

виями коэнзима Q_{10} являются боли в подложечной области, кожные аллергические высыпания, индивидуальная непереносимость. Не рекомендуется препарат при остром гломерулонефрите, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, брадикардии с частотой ритма сердца ниже 50 ударов в минуту.

В 2006г. В.С. Сухоруков и С.О. Ключников представили свою рабочую классификацию основных групп энерготропных средств (табл. 2).

Таблица 2

Основные средства, применяемые при нарушениях клеточного энергообмена, по В.С. Сухорукову и С.О. Ключникову [13]

Группа лекарственных средств	Препараты
Переносчики электроны	Витамины К1 и К3, коэнзим Q_{10} , янтарная кислота, цитохром С
Ко-факторы энергообмена	Витамины РР, В1, В2, липсовая кислота, биотин, L-карнитин (элькар), лецитин
Уменьшающие степень лактатацидоза	Димефосфон
Антиоксиданты	Витамины С и Е

Авторы считают приведенные компоненты незаменимыми для клеточного энергообмена и считают их нутрицевтиками, часть которых имеют лекарственные формы, а другая, большая часть, представляется в форме биологически активных добавок, отрицательными сторонами которых при использовании нутрицевтиков являются возрастные ограничения. Известно, что большинство из них разрешено для применения в практике у детей с 12-летнего возраста.

Авторы данные компоненты в преобладающем большинстве случаев считают природными ингредиентами пищи – нутрицевтиками, к которым, по данным НИИ питания РАМН, относятся две группы веществ:

1. Витамин, минералы, ферменты, пищевые волокна, аминокислоты, эссенциальные жирные кислоты.

2. Холин, карнитин, лецитин, инозитоктакозанол, метилсульфония хлорид, биотин, β -сетосерин, β -каротин, сапонины, флавоноиды, ксантофиллы, липовая кислота.

Авторы подразделяют заболевания и отклонения с нарушением клеточного энергообмена на следующие группы:

1. Митохондриальные болезни.

2. “Вторичные” митохондриальные дисфункции:

а) эндогенные,

б) экзогенные.

3. Энергодефицитный диатез.

Доказана роль мутации генов, ответственных за синтез митохондриальных белков в развитии наследственных заболеваний, которые авторы относят к группе митохондриальные болезни – наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, синдром NARPC (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), синдром MERRF (миоклонус – эпилепсия с “рваными” красными волокнами в скелетных мышцах), синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды), синдром Кернса-Сейра (пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, блокада сердца, птоз, мозжечковый синдром), синдром Пирсона (поражение костного мозга, панкреатическая и печеночная дисфункция) и многие другие [13].

К наследственной митохондриальной патологии авторы относят также наследственные митохондриальные дефекты, связанные с повреждением (поражением) ядерного генома: наследственные нервно-мышечные заболевания, болезни обмена, протекающие с поражением нервной системы, болезни Альперса, Лея, Барта, Менкеса, синдромы недостаточности карнитина, некоторых ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий.

По данным авторов, частота наследственных заболеваний в связи с мутациями митохондриальной ДНК составляет у новорожденных 1:5000.

В настоящее время признаки митохондриальной недостаточности как вторичные признаки в патогенезе различных патологий выявляются и в других группах заболеваний [12,13].

“Вторичные” митохондриальные дисфункции – митохондриальная недостаточность – являются одним из патогенетических звеньев развития различных заболеваний, подразделяемых В.С. Сухоруковым и С.О. Ключниковым [13] на три группы:

1. Заболевания с менделевским наследованием (гемохроматоз, болезни Вильсона-Коновалова, Баттена, Гентингтона, Леша-Нихена и др.).

2. Полигенные и мультифакторные нарушения (сахарный диабет, атеросклероз, болезни Паркинсона, Альцгеймера, Верника, Рейе, мигрени, гиперхолестеринемии, кардиомиопатии, синдром раздраженного кишечника, гастропарез, ряд онкологических заболеваний и другие).

3. Аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, тиреотоксикоз и др.).

Авторы считают, что митохондриальные дисфункции вероятны также при почечных тубулопатиях, синдроме внезапной смерти (синдром Бругада?), синдроме хронического утомления, гликогенозах, рахите, панцитопении, анемии, карликовости, гипопаратиреозе, при поражениях желудочно-кишечного тракта и печени, кожи, мозжечковой атаксии, фотомиоклонусе, скелетных деформациях, токсикозах беременности, болезни соединительной ткани, кардиологической патологии, побочном

действии лекарственных средств, нарушении экологии, витаминной недостаточности (особенно группы В). Авторы считают, что прогрессирование митохондриальной недостаточности (дисфункции) является одним из важнейших механизмов старения организма.

Включение энерготропных препаратов в комплексную терапию пациентам с признаками "вторичной" митохондриальной недостаточности на фоне основного заболевания (низкорослые дети, синдром Ретта и туберозный склероз, нарушение речевого развития – общее недоразвитие речи, дислалия, задержка психоречевого развития) улучшает когнитивные и эмоциональные функции, качество жизни. Установлено, что при нарушении речевого развития часто выявляется гиперсимпатикотоническая или асимпатикотоническая реактивность, отражающая перенапряжение или истощение адаптационных механизмов у исследуемых детей. В этом случае им назначается кроме Со Q₁₀ (кудесан) лецитин, также растительные компоненты – экстракты черники, гинкго двулопастный, корни солодки в течение 2,5 – 3 месяцев.

Авторами выдвинуто положение о наличии скрытой формы – "энергодефицитный диатез".

Для пациентов с энергодефицитным диатезом симптоматичны особенности течения различных заболеваний (особенно системных), когда обычные схемы лечения патологического процесса недостаточно эффективны. В этих случаях подключают энерготропные препараты.

Т.М. Творогова и соавт. [14] провели терапию Со Q₁₀ (кудесан) у 30 детей и подростков на фоне вегетососудистой дистонии. Дети в возрасте до 10 лет получали кудесан (ЗАО "Аквирон", Россия) в дозе 30 мг/сут., старше 10 лет – 45 мг/сут. в сочетании с дифференцированным назначением медикаментозной терапии в зависимости от варианта вегетососудистой дистонии (ноотропы, цереброваскулярные препараты). Эффективность терапии кудесаном нашла отражение в положительной динамике ЭКГ в виде нормализации процесса реполяризации и снижения частоты регистрации синоатриальной блокады.

После курсового лечения со стороны показателей диастолической функции левого желудочка, по данным ЭхоКГ, наблюдалась ее нормализация. В исследованиях Л.А. Балыковой [2] показан эффект кудесана (дозозависимый) в комплексной терапии синдрома слабости синусового узла, экстрасистолической аритмии у детей, а также выявлена способность препарата повышать безопасность применения таких антиаритмических средств, как кордарон, пропафенон, в частности, при суправентрикулярных и желудочковых тахиаритмиях, на фоне улучшения сократительной способности миокарда.

Установлено, что энерготропные и антиоксидантные препараты, в частности кудесан, эффективны не только при изменениях процесса реполяризации на ЭКГ, но и при нарушениях сердечного ритма и проводимости. Особенно выделяется положительное действие кудесана

при тахикардии, миграции ритма сердца на фоне наличия различных вариантов вегетативной дистонии [11,18], а также при хронической идиопатической кардиомиопатии [51].

Положительный эффект получен во всех группах пациентов при проведении терапии кудесаном в течение нескольких недель до нескольких месяцев в дозе 3 мг/кг/сут.

Имеются данные о достоверной корреляции между степенью выраженности недостаточности кровообращения и параллельным снижением $Co Q_{10}$ при лечении хронической сердечной недостаточности на основании мета-анализа результатов 13 двойных слепых рандомизированных исследований у 1000 больных. В 90% случаев выявлены достоверные свидетельства положительного влияния препарата на функциональный класс пациентов.

Наблюдения E. Baggio et al. [20] над больными с сердечной недостаточностью II и III функционального класса (итоги открытого постмаркетингового исследования в 173 центрах Италии) показали, что применение $Co Q_{10}$ в комплексном 3-месячном лечении в дозе от 50 до 150 мг в сутки приводило к четкому достоверному уменьшению клинических проявлений степени выраженности сердечной недостаточности (отеки, цианоз, ощущение аритмии, бессонница, одышка, застой в малом круге кровообращения и т.д.). Наблюдения проводились над 2359 больными со стабильной застойной СН II и III ФК NYHA.

При ХСН доказана прямая корреляция концентрации тканевого и сывороточного $Co Q_{10}$ с сократительной способностью сердца [26,27,43].

S.Sander et al. [47] проанализировали 11 исследований, выполненных по дизайну доказательной медицины (рандомизированных, двойных слепых, с плацебо-контролем). Препараты $Co Q_{10}$ назначались от 60 до 200 мг/сутки с продолжительностью наблюдения от 1 до 6 месяцев.

Наилучшие результаты были выявлены у больных, не получавших ингибиторы АПФ (восстановление сократимости миокарда).

Однако имеется мнение, по данным некоторых исследований, что у тяжелых больных с СН с продолжительностью патологии 3 недели и выше (длительное течение СН) положительного влияния $Co Q_{10}$ не отмечается.

С.Г. Горохова [5,6] считает, что результаты терапии следует определять по совокупности показателей, в числе которых будут показатели, свидетельствующие о клиническом состоянии и качестве жизни пациентов (при длительном и тяжелом течении ХСН).

Коэнзим Q_{10} применялся также в терапии артериальной гипертонии с подборкой индивидуальных доз препарата для достижения его терапевтического уровня в крови – 2,0 мкг/мл. При наблюдении за пациентами отмечено динамическое улучшение функционального статуса и снижение потребности в гипотензивной терапии. Вместе с этим

выявлена положительная динамика со стороны гипертрофии миокарда стенки левого желудочка, систолической и диастолической функции миокарда [9,25,44].

В мета-анализе, куда вошли результаты двойных слепых рандомизированных исследований по применению Co Q_{10} в лечении ХСН, было установлено, что только у 10% из 1000 пациентов не выявлено положительных сдвигов. В 90% случаев зарегистрированы достоверные данные об улучшении функционального класса больных, повышение переносимости физической нагрузки, снижение частоты госпитализаций [43].

В. Kuklinski et al. [34] при наблюдении в течение года над больными с острым инфарктом миокарда, где в 40% случаев выявили удлинение интервала QT, в то время как в группе больных, получавших Co Q_{10} в дозе 100 мг/сутки и селен в дозе 500 мкг/сутки, синдром удлиненного интервала QT не выявлялся (т.е. в результате положительного действия препарата отсутствовал ЭКГ феномен удлинения интервала QT, сопряженного с более частой смертью).

М. Khattha et al. [32] в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании результатов полугодового применения Co Q_{10} в дозе 200 мг/сутки (46 пациентов с выраженными симптомами СН) не выявили существенной динамики показателей фракции выброса левого желудочка, однако необходимо отметить, что это были пациенты с исходным тяжелейшим течением патологии (ФК III, IV по NYHA) и с фракцией выброса ниже 40%.

Ј. Soongswang et al. [51] применяли Co Q_{10} при лечении детей с хронической идиопатической дилатационной кардиомиопатией в дозе $3,1 \pm 0,6$ мг/кг/сутки. Митохондриальная кардиомиопатия в результате мутации митохондриальной ДНК клинически проявляется прогрессирующей сердечной недостаточностью и асимметрической гипертрофией миокарда, сходной с гипертрофической кардиомиопатией. Назначение этим пациентам Co Q_{10} , корригирующего клеточную биоэнергетику, положительно влияет на тяжесть течения патологического процесса [30,52].

Наблюдения С.О. Ключникова и соавт. [8] над контингентом "частоболеющих" детей позволили им оценить эффективность комплекса средств, включающего Co Q_{10} (кудесан), L-карнитин (элькар), препараты кальция, магния. Авторы объясняют положительное влияние этих средств на перенос продуктов обмена жирных кислот в митохондрии для последующего окисления (L-карнитин) интенсификацией работы дыхательных ферментов, антирадикальным действием (коэнзим Q_{10}), кофакторным подкреплением биоэнергетических реакций (кальций и магний). Показан также результат успешного применения энерготропных препаратов при проведении реабилитации детей (11-15 лет) с различной патологией на фоне синдрома недифференцированной соединитель-

нотканой дисплазии, в частности при бронхиальной астме и хроническом гастроудените, в течение 2-3 месяцев. Клиническая положительная динамика коррелировала с нормализацией результатов исследования ферментов митохондрий.

Н.К. Кемаева и соавт. [7] провели исследование влияния водорастворимой формы Co Q_{10} у новорожденных с гипербилирубинемией в комплексной терапии на сроки исчезновения желтухи и темпы снижения общего и непрямого билирубина. Выявлено положительное клиническое влияние кудесана, что сопровождалось быстрым восстановлением ЭКГ показателей. Применение водорастворимой формы Co Q_{10} у часто болеющих детей дошкольного возраста (суточная доза 15 мг) существенно улучшало состояние здоровья (нормализация сна, аппетита, устойчивость к нагрузкам, минимизация жалоб и эмоциональной лабильности), на фоне нормализации механизмов вегетативной регуляции организма и стабилизации энергообмена.

Детям и подросткам при головной боли по типу мигрени, у которых выявляется дефицит Co Q_{10} , авторами рекомендуется препарат в дозе 1-3 мг/кг в сутки, что приводит к уменьшению частоты и выраженности головных болей [31]. Максимальная доза (при мигрени) Co Q_{10} у взрослых – 300 мг/сутки рекомендована в ходе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в Швейцарии [48]. Имеются данные о положительном влиянии коэнзима Q_{10} на статус больных с шизофренией и на психотические инсультподобные эпизоды у больных с синдромом MELAS [9,33,49].

В настоящее время широко применяется в терапии хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, атеросклероза группа препаратов – статины, которые имеют определенное воздействие при сочетании их с Co Q_{10} . Установлено, что статины являются ингибиторами HMG-CoA редуктазы, блокируя продукцию мевалоната и фаркезил фосфата, одновременно при этом снижают как уровень холестерина, так и концентрацию Co Q_{10} в плазме [5,6,28,37]. По результатам исследований Т. Rundek et al. [46], прием аторвастатина в дозе 20 мг/сутки приводил к снижению концентрации Co Q_{10} в плазме уже через две недели, и после однемесячной терапии она составляла 50% от исходной.

Идентичные данные получены в исследовании В. Blescke et al. [22] по аторвастатину, а также в отношении ловастатина, симвастатина, правастатина [17,26,35,41,42], последние снижали уровень Co Q_{10} в плазме на 50-80%, причем величина снижения концентрации Co Q_{10} была дозозависимой [23,41]. Н. Berthold et al. [21] в рандомизированном исследовании с параллельными группами при сравнении влияния эзетимиба 10 мг/сутки и симвастатина 40 мг/сутки на уровень Co Q_{10} в плазме у здоровых пациентов не выявили подобного эффекта у эзетимиба.

В систематических обзорах предлагается применение $Co Q_{10}$ в составе комбинированной терапии со статинами, ибо это приводит к увеличению уровня циркулирующего $Co Q_{10}$, что не сопровождается существенным риском возникновения побочных эффектов.

Доказано, что $Co Q_{10}$ обладает четким антиатерогенным эффектом и его прием в лечебных дозах приводит к снижению абсолютных концентраций окисленных липидов в зонах атеросклероза и минимизации размера атеросклеротических изменений в аорте, что сопровождается одновременным положительным воздействием $Co Q_{10}$ на эндотелиальную функцию (увеличение $Co Q_{10}$ в циркулирующих липопротеинах) и повышением резистентности липопротеидов низкой плотности к первичному окислению – снижение повреждающего действия на эндотелий, противодействие окислению оксида азота [5,6,17,37,53].

У пациентов с ишемической болезнью сердца – стабильной стенокардией II – III ФК с дислипидемией изучено влияние генерика симвастатина вазилипа в суточной дозе 20 мг в сочетании с кудесаном в суточной дозе 1 мл, содержащего 30 мг убихинона Q_{10} и 4,5 мг α -токоферола. После месячного лечения с подключением традиционной коронарной терапии совместное применение вазилипа и кудесана привело к достоверному снижению повышенного содержания первичных продуктов перекисного окисления липидов на 30%, вторичных – на 29%, повышению уровня церулоплазмينا на 12,5%, а также к лучшей переносимости препаратов и уменьшению их побочных эффектов [4].

Нами проведена клиническая оценка эффективности убихинона Q_{10} и лецитина в комплексной терапии у 22 пациентов в возрасте 5-20 лет с малыми аномалиями развития сердца (соединительнотканная дисплазия сердца – пролапс митрального или трикуспитального клапана, дополнительная хорда, дополнительная трабекула в полости левого или правого желудочка) на фоне гипермобильности суставов в сочетании с наличием у пациентов “хронической тонзиллярной болезни”.

В процессе обследования у всех пациентов соединительнотканная дисплазия сердца и опорно-двигательного аппарата сопровождалась выявлением у них хронического очага инфекции (хронический тонзиллит с гипертрофией носоглоточной миндалины, лимфаденит подчелюстных и околошейных лимфоузлов, аденоидит с частыми обострениями). У всех пациентов наблюдалось сердцебиение, кратковременные кардиалгии, особенно в течение физической нагрузки, головная боль и снижение умственной работоспособности, расстройство социального поведения (невнимательность, гиперактивность, импульсивность и др.).

У всех обследованных были выявлены сочетанные фенотипические стигмы, характерные для установления у пациентов наличия соединительнотканной дисплазии различных органов и систем, в частности, опорно-двигательного аппарата – гипермобильность суставов.

Терапия убихиноном Q_{10} и лецитином проводилась в возрастной дозировке: однократный прием в сутки в течение 1,5-2 месяцев с применением витаминного комплекса "Центрум" и антибиотикотерапии при идентификации микроба с поверхности пораженных миндалин.

Длительный прием убихинона и лецитина не вызвал побочных эффектов и его клиническое положительное воздействие на органы и системы установлено нами у 20 пациентов (минимизация клинических проявлений и жалоб), у двух — препараты были сняты из-за жалоб на дисфункцию желудочно-кишечного тракта.

Проблема применения в клинической практике убихинона Q_{10} (кудесана) требует своего дальнейшего исследования при патологии различных органов и систем.

Область патогенетически обоснованного применения энерготропных препаратов (В.С. Сухоруков, С.О. Ключников, 2006):

1. Лечение

1.1. Лечение состояний, связанных с нарушениями клеточного энергообмена (митохондриальных болезней) и жирового обмена:

1.1.1. Митохондриальные болезни (синдромы Кернса-Сейра, MERRF, MELAS, Пирсона и др.).

1.1.2. Нарушения метаболизма жирных кислот (энцефалопатия Рейе, Рейе-подобный синдром, болезни транспорта и бета-окисление жирных кислот).

1.1.3. Органические ацидемии (изовалериановая, метилмалоновая, пропионовая и др.).

1.2. Лечение патологических состояний, проявляющихся в виде тканевой гипоксии (вторичной митохондриальной недостаточности) различной локализации и выраженности при разнообразных заболеваниях и состояниях (в связи с активными исследованиями нижеприведенный список не является исчерпывающим):

1.2.1. Различные заболевания периода новорожденности и раннего детского возраста (инфекционные заболевания, желудочно-кишечные расстройства, нарушения вскармливания, недостаток массы тела) в связи с относительной физиологической недостаточностью аэробного энергообмена (особенно эта недостаточность проявляется у недоношенных детей).

1.2.2. Гемохроматоз.

1.2.3. Туберозный склероз.

1.2.4. Болезни соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло, соединительнотканые дисплазии).

1.2.5. Наследственные обменные заболевания (гликогенозы, болезнь Вильсона-Коновалова, Леша-Найхана и др.).

- 1.2.6. Эндокринные заболевания (диабет I и II типа, гипотиреоз).
- 1.2.7. Атеросклероз.
- 1.2.8. Нейродегенеративные болезни (болезни Ретта, Баттена, Фридрейха, Гентингтона, Паркинсона, Альцгеймера, энцефалопатия Вернике и др.).
- 1.2.9. Мигрени.
- 1.2.10. Гиперхолестеринемия.
- 1.2.11. Кардиомиопатия.
- 1.2.12. Синдром раздраженного кишечника.
- 1.2.13. Гастропарез.
- 1.2.14. Аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, тиреотоксикоз и др.).
- 1.2.15. Эпилепсия и эпилептические синдромы на фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты.
- 1.2.16. Болезни крови (панцитопении, анемии).
- 1.2.17. Карликовость (особенно неэндокринного генеза).
- 1.2.18. Токсикозы беременных.
- 1.3. Восполнение дефицита карнитина:
 - 1.3.1. Наследственная недостаточность карнитина.
 - 1.3.2. Расстройства питания и гастроинтестинальные заболевания (целиакия, муковисцидоз и др.).
 - 1.3.3. Болезни почек, сопровождающиеся повышенной потерей карнитина.
 - 1.3.4. Заболевания сердца: гипертрофическая, дилатационная, гипертрофическая и диабетическая кардиомиопатии, фиброэластоз эндокарда и др. (что связано с высокой интенсивностью миокардиальных энергетических процессов и их зависимости от липидного метаболизма).
 - 1.3.5. Рахит.
 - 1.3.6. Перитонеальный гемодиализ.
 - 1.3.7. Специализированная диетотерапия с ограничением животного белка (у больных фенилкетонурией, с дефектами цикла синтеза мочевины, заболеваниями почек в стадии почечной недостаточности, а также у лиц, придерживающихся вегетарианской диеты).
 - 1.3.8. Диетические мероприятия, направленные на снижение массы тела.

2. Профилактика

- 2.1. Возможные осложнения различных заболеваний у пациентов с энергодифицитным диатезом.
- 2.2. Преждевременные патологические нарушения, связанные с пожилым возрастом.

3. Повышение адаптационного потенциала организма при повышенных нагрузках

- 3.1. Интенсивные спортивные тренировки и другие повышенные физические нагрузки.

3.2. Деятельность, связанная с повышенной умственной, психологической и эмоциональной нагрузкой.

4. Реабилитационные мероприятия при различных заболеваниях и повышение компенсаторно-адаптационных возможностей организма

4.1. У взрослых и детей при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся снижением аппетита, уменьшением массы тела, истощением (в том числе при синдроме нервной анорексии).

4.2. В составе комплексной терапии дисциркуляторной и травматической энцефалопатии.

4.3. При лечении нарушений нервно-психического развития:

4.3.1. Перинатальной энцефалопатии.

4.3.2. Органических поражений нервной системы.

4.3.3. Дизэнцефальной дисфункции.

4.3.4. Расстройств эмоционально-волевой сферы, нервной регуляции и поведения.

4.4. При лечении нервно-мышечных заболеваний.

4.5. У пациентов, часто болеющих инфекционными заболеваниями.

4.6. При хроническом гастрите и панкреатите с пониженной секреторной функцией.

4.7. В комплексной терапии кожных заболеваний (псориаз, себорейная экзема, очаговая склеродермия и дискоидная красная волчанка).

4.8. При лечении легких форм тиреотоксикоза.

Поступила 24.10.09

Ուրիխոնը և նրա կլինիկական կիրառումը

**Ա.Ա.Տեր-Գալստյան, Ար.Ա.Գալստյան, Ա.Ռ. Դավթյան,
Գ.Ա.Ջոտյան**

Ներկայացված են գրական տվյալներ՝ հակաօքսիդանտ ուրիխոնի (կոենզիմ Q₁₀, կոլոեսան) տարբեր օրգանների և համակարգերի վրա ազդեցության վերաբերյալ՝ պաթոլոգիական վիճակների պայմաններում: Ներկայացվում է միտոխոնդրիալ անբավարարության և մի խումբ դեղամիջոցների ժամանակակից դասակարգում, որոնք օգտագործվում են բջջային էներգոփոխանակման դեպքում:

Դրական կլինիկական ազդեցությունը Կոենզիմ Q₁₀-ի և լեցիտինի համատեղ կիրառման և ցեմտրումի և հակաբակտերիալ թերապիայի դեպքում հեղինակի կողմից բացահայտվել է 22-ից 20 դեպքերում՝ սրտի շարակցական հյուսվածքի դիսպլազիայի (միթրալ փականի տրիկուսպիդալ փականի պրոլապս, լրացուցիչ խորդի, հավելյալ տրաբեկուլա փոքրքների խոռոչում) և հեմաշարժական ապարատի տոնզիլյար հիվանդության (հոդերի գերճկունություն) ֆոնի վրա:

Ubiquinone and its clinical application

A.A. Ter-Galstyan, Ar. A. Galstyan, A.R. Davtyan, G.A. Jotyan

The article contains literature data on influence of Ubiquinone antioxidant (coenzyme Q_{10} , Kudesan) on different organs and systems of the organism in case of pathological processes. Modern classification of mitochondrial insufficiency and a group of medicinal agents applied in case of destruction of cell energy exchange is suggested.

Positive clinical effect of coenzyme Q_{10} therapy in combination with lecithin, centrum and antibiotics has been demonstrated in 20 patients out of 22 with connective tissue dysplasia of heart (prolapse of mitral, tricuspidal valves, additional chord, additional trabecula in cavity of heart ventricle) and musculoskeletal system (hypermobility of joints) on the background of tonsillar disease.

Литература

1. Аромов Д.М. Применение коэнзима Q_{10} в кардиологической практике, РМЖ, 2004, 12(15), с. 905-909.
2. Баликова Л.А. Эффективность кудесана при нарушениях сердечного ритма и проводимости у детей. Детские болезни сердца и сосудов. 2006, 3, с. 21-24.
3. Баликова Л.Н., Абдулкави А.М. Отчет о применении препарата "Кудесан" у детей с нарушением сердечного ритма в проводимости. В кн.: Антиоксидантный препарат Кудесан, применение в кардиологии. М., 2006, с. 83-90.
4. Белая О.Л. Опыт применения коэнзима Q_{10} в комплексной терапии ишемической болезни сердца с дислипидемией. Клиническая медицина, 2006, 5, с. 59-62.
5. Горохова С.Г. Коэнзим Q_{10} : эффективность и безопасность применения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. www.evanmed.ru.
6. Горохова С.Г. Хроническая сердечная недостаточность в пожилом возрасте: диагностика как основа лечения. Клиническая геронтология, 2001, 10, с. 32-39.
7. Кемаева Н.Н., Баликова Л.А., Прахов А.В., Желудкова О.Ю. Влияние Кудесана на динамику изменений конечной части желудочкового комплекса у новорожденных с гипербилирубинемией. Врожденные и приобретенные пороки сердца. Тезисы III Всероссийского семинара памяти проф. Н.А. Белоконов, Архангельск, 2003.
8. Ключников С.О., Гнетнева Е.С., Накостенко Т.Н., Сухоруков В.С. Применение Кудесана (Коэнзима Q_{10}) у часто болеющих детей. Педиатрия, 2007, 2, с. 80-83.
9. Ключников С.О., Гнетнева Е.С. Убихинон (Коэнзим Q_{10}): теория и клиническая практика. Педиатрия, 2008, т.87, 3, с. 103-110.
10. Пивоварова А.М., Сухоруков В.С., Белоусова Е.Д. Нарушения клеточного энергообмена при туберозном склерозе у детей. Рос. Вестник перинатологии и педиатрии, 2003, 5, с. 19-23.
11. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии. Рациональная фармакотерапия, 2007, 2, с. 40-47.
12. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточного энергообмена у детей. М., 2004, с. 79.
13. Сухоруков В.С., Ключников С.О. Рациональная коррекция метаболических нарушений у детей: Энерготропная терапия. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006, 6, с. 79-87.

14. Творогова Т.М., Захарова И.Н., Коровина Н.А. и соавт. Терапия коэнзимом Q₁₀ (кудесаном): фокус на кардиальные изменения при вегетативной дистонии у детей и подростков. Педиатрия, 2009, т. 87, 3, с. 86-91.
15. Харабадзе М.Н., Улас В.Ю., Добрынина Э.В. и соавт. Комплексная терапия митохондриальной недостаточности синдрома Ретта у детей. Мед. ген., 2002, 4, с.191-195.
16. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Актуальные проблемы и перспективы развития диагностических технологий в педиатрии. Рос. Вестник перинатологии и педиатрии, 2006, 1, с. 3-9.
17. Чапидзе Г.Э., Капанадзе Н.К., Долидзе Н.К. и соавт. Комбинированная терапия антиоксидантом Q₁₀ и симвастатином больных коронарным атеросклерозом. Кардиология, 2006, 8, с. 11-13.
18. Школьников М.А., Березницкая В.В. Отчет о научно-исследовательской работе "Исследование действия "Кудесана" у детей при тахикардиях". В кн.: Антиоксидантный препарат Кудесан, применение в кардиологии. М., 2006, с.83-90.
19. Яблонская М.И., Новиков П.В., Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточной биоэнергетики и их медикаментозная коррекция у детей с наследственными не эндокринными синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2004, т.49, 2, с.15-20.
20. Baggio E., Gandio R. et al. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in heart failure: Co Q₁₀ Drug Surveillance Investigators. Mol. Aspects Med., 1994; 15; 287-294.
21. Berthold H., Naini A., Di Mauro S. et al. Effect of ezetimibe and/or simvastatin on coenzyme Q₁₀ levels in plasma: a randomised trial. Drug Saf., 2006, 29(8), 703-712.
22. Blescke B., Willis R., Anthony M. et al. The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q₁₀. Am. Heart J., 2001; 149; 2.
23. Bliznacov E., Wilkins D. et al. Biochemical and clinical consequences of inhibiting coenzyme Q₁₀ biosynthesis by lipid lowering HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a critical overview. Adv. Ther., 1998; 15; 4, 218-228.
24. Crane F., Sun L., Sun E. The essential function of coenzyme Q₁₀. Clin. Invest., 1993; 71; 55-59.
25. Digisi V., Cantini F., Oradei A. et al. Coenzyme Q₁₀ in essential hypertension. Mol. Aspects Med., 1994; 15 Suppl: 257-263.
26. Folkers K., Zangsoen P., Willis R. et al. Zovastatin decreases coenzyme Q₁₀ levels in humans. Proc. Nat. Akad. Sci. USA, 1990; 87; 8931-8934.
27. Folkers K., Vadhanavikit S., Mortensen S. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985; 82; 901-904.
28. Gullestad Z., Oie E., Urland T. et al. The role of statins in heart failure. Fundam. Clin. Pharmacol., 2007; 21 Suppl. 2; 35-40.
29. Ghirlanda G., Oradei A., Manto A. et al. Evidence of plasma Co Q₁₀ - lowering effect by HMD-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo controlled study. (abstract). J. Clin. Pharmacol., 1993; 33; 226-229.
30. Haas R. The evidence basis for coenzyme Q₁₀ therapy in oxidative phosphorylation disease. Mitochondrion, 2007; 7 suppl; 136-145.
31. Hershey A., Powers S., Vockell A. et al. Coenzyme Q₁₀ Deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. Headache, 2007; 47(1); 73-80.
32. Khatta M., Alexander B., Krichten C., Fisher M. et al. The effect of coenzyme Q₁₀ in patients with congestive heart failure. Ann. Intern. Med., 2000; 132; 636-640.
33. Kiejna A., Di Mauro S., Adamonki T. et al. Psychiatric symptoms in a patient with the clinical features of MEZAS. Med. Sci. Monit., 2002; 8; 66-72.
34. Kuklinski B., Weissenbacher F., Fahrlich A. Coenzyme Q₁₀ and antioxidants in acute myocardial infarction. Mol. Aspects Med., 1994; 15; 143-147.
35. Zaaksonen R., Jokelainen K., Sahi T. et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. Clin. Pharmacol. Ther., 1995; 57; 62-66.

36. Zester R., Crane F. The natural occurrence of coenzyme Q₁₀ and related compounds. *J. Biol. Chem.*, 1959; 234: 2169-2175.
37. Zittarru G., Zangsoen P. Coenzyme Q₁₀ and statins: biochemical and clinical implications. *Mitochondrion*, 2007; 7 Suppl: S 168-174.
38. Zinnane A., Eastwood H. Coenzyme Q₁₀ – Antioxidant. *Redox Mitochondrion*, 2004; 1-11.
39. Littaru G., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q₁₀: recent developments. *Mol. Biotechnol.*, 2007, 37(1), 31-37.
40. Menke T., Niklowitz P., Adam S. Simultaneous detection of ubiquinol – 10, ubiquinone – 10 and tocopherols in human plasma microsomes and macrosamples as a marker of oxidative damage in neonates and infants. *Anal. Biochem.*, 2000; 282: 209-217.
41. Mortensen S., Leth A., Anger E. et al. Dose related decrease of serum coenzyme Q₁₀ during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol. Aspect Med.*, 1997; 18: 137-144.
42. Mortensen S. Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q₁₀ (ubiquinone). *Clin. Invest.*, 1993, 71 (Suppl. 8), p. 116- 123.
43. Mortensen S. Overview of Coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and endpoints “Q - symbio” – a multinational trial. *Biofactors*, 2003; 18: 79-89.
44. Rosenfeldt F., Hilton D., Pepe S., Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q₁₀ in photophysical exercise, hypertension and heart failure. *Biofactors*, 2003; 18(1-4): 91-100.
45. Rotig A., Appelkvist E., Geromel V. et al. Quinone – responsive multiple respiratory – chain dysfunction due to wide – spread coenzyme Q₁₀ deficiency. *Lancet*, 2000; 356: 391-395.
46. Rundek T., Naini A., Sacco R. et al. Atorvastatin Decreases the Coenzyme Q₁₀ Level in the Blood of Patients at Risk for Cardiovascular Disease and Stroke. *Arch. Neurol.*, 2004; 61: 889-892.
47. Sander S., Coleman C., Patel A. et al. The impact of coenzyme Q₁₀ on systolic function in patients with chronic heart failure. *J. Card. Fail.*, 2006, 12(6), 464-472.
48. Sandor P., Clemente L., Conkola G. et al. Efficacy of coenzyme Q₁₀ in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*, 2005; 64, 713-715.
49. Shinkai T., Nakashima M., Ohmori O. et al. Coenzyme Q₁₀ improves psychiatric symptoms in adult – onset mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke - like episodes: a case report. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2000; 34: 1034-1035.
50. Sukhorukov V.S. Energy deficient diathesis as energy metabolism disadaptation in children. VIII World Congress of Adaptive Medicine. Moscow, 2006, ISAM. 54.
51. Soongwang J., Sangtawesin C., Durongpisitkul K. et al. The Effect of Coenzyme Q₁₀ on Idiopathic Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children. *Pediatr. Cardiol.*, 2005, 26, 361-366.
52. Tarnopolsky M., Rana S. Mitochondrial myopathies: diagnosis, axarcive intolerance and treatment options. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2005; 37(13): 2084-2085.
53. Tiano L., Bellardinelli R., Carnevali P. et al. Effect of coenzyme Q₁₀ administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double - blind, randomized controlled study. *Eur. Heart J.*, 2007, 28(18): 2249-2255.
54. Weber C., Bysted A., Holmer G. Coenzyme Q₁₀ in the diet daily intake and relative bioavailability. *Mol. Asp. Med.*, 1997; 18: 251-254.

УДК 616.831

Особенности ответоспособности нейрона на повреждение

К.Б. Енкоян

Кафедра биохимии ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: нейрон, нейротрофины, ФРН, ИФР-1, глия

За последние десять лет ведущими специалистами в области нейронального повреждения подробно обсуждаются вопросы, связанные с механизмами регенерации нейронов и их аксонов в ЦНС млекопитающих [4], реиннервации в спинном мозге [3], формирования глиального рубца [16], нейроглиальной активации в поврежденном мозге, регенерации периферического нерва, подверженного повреждению [17], стратегией поддержки или содействия аксонной регенерации [26].

Повреждение нейрона ЦНС и некоторые аспекты его защитной реакции

На сегодняшний день известно два механизма, которые задействованы в нейрональной гибели: преимущественно ишемический некроз в поврежденном участке (вторичное повреждение ткани) и апоптоз, индуцированный в соме, которая оставалась невредимой, а аксоны которой простираются внутрь поврежденного участка. В качестве суицидного механизма апоптоз – процесс, который уничтожает воспалительную ткань [32], что, в случае нейронов, в качестве строительного мусора (обломков) эффективно удаляется микроглиальными клетками [40, 41]. В течение развития, конечно, встречается клеточная гибель определенных клеточных популяций (например, спинальных мотонейронов) апоптотической природы, которой препятствуют (нейтрализуют) специфические факторы, способствующие сохранению нейронов – нейротрофинов (IGF-I, IGF-II, NGF, NT-3, 4/5 и 6, BDNF, CNTF, LIF, TGF- β , GDNF, FGF-s) [2, 35, 43].

Роль нейротрофинов

В последние десятилетия многочисленными исследованиями идентифицировано множество факторов, которые способствуют сохранению различных нейрональных типов в условиях *in vivo*. Результаты интенсивных исследований [20] показали, что: 1) для определенных факторов существует специфичность действия на определенные нейроны

или нейрональные субпопуляции; 2) отдельные нейротрофины (НТ) часто осуществляют лишь частичный или переходящий спасательный эффект; 3) вклад всех факторов вкупе может быть более эффективным, чем каждого в отдельности. Нейротрофины могут снабжать нейрон или его мишень через окружающую ткань (глия или швановые клетки) паракринным способом или через аутокринную петлю самим нейроном, а в отдельных случаях возможен также эндокринный путь.

Ключевой проблемой всех терапевтических достижений, вовлекающих НТ, является их доступ в ЦНС. Они являются протеинами и, соответственно, не проходят через ГЭБ. В большинстве изучений нейротрофины прямо вводились в ЦНС посредством интравентрикулярной инфузии или инъекций непосредственно в поврежденный участок, спинномозговую жидкость. В последнее время развито множество различных стратегий, включающих технику имплантации энкапсулированных клеток [1], имплантатов *in vitro* фибробластов, астроцитов или нейронов [44], а также – энкапсуляцию НТ в биодеградирующих микросферах, которые затем высвобождают удлинённым или контролируемым путем.

Другой проблемой, возникающей при использовании НТ, являются их побочные действия. В частности, интрацеребровентрикулярное введение ФРН приводит к сильным болям вследствие раздражения ноцицептических корешков дорсальных ганглий; потере массы из-за гипоталамической активации; миграции шванновских клеток в спинной и продолговатый мозг [42].

Фактор роста нерва (ФРН) и нейродегенерация

Особый интерес представляет изучение роли ФРН при болезни Альцгеймера (БА). Одним из ключевых патогенетических этапов при БА является «сгорание» холинергических нейронов в коре, гиппокампе и базальных ганглиях, в частности в ядре Мейнерта, что и приводит к нарушению когнитивных функций при БА [9, 27].

Важнейшим фактором роста холинергических нейронов является ФРН, впервые открытый и описанный в блистательных работах нобелевского лауреата Леви-Монтальчини в области базальных ганглий и ноцицептических корешков дорсальных ганглий [25], которые и впоследствии впервые показали уникальные нейротрофические возможности ФРН.

Биологически активная форма ФРН состоит из двух идентичных полипептидных цепей, содержащих 120 аминокислотных остатков. В основном, ФРН вырабатывается нейронами, астроцитами и шванновскими клетками, а также фибробластами, эпителиальными клетками, активированными макрофагами и клетками гладких мышц. ФРН в клетках находится в неактивной форме, в качестве прекурсора – β -

ФРН, содержащего две α -, две β - и две γ -субъединицы. Активный ФРН содержит только две β -субъединицы и известен в качестве β -ФРН [37].

Механизм действия ФРН зависит от типа рецептора, с которым он взаимодействует. Различают два вида рецепторов к ФРН – это высокоаффинный тирозинкиназный рецептор – ТгКА и низкоаффинный – $r75^{NTR}$, которые широко представлены в различных структурах мозга, в частности, в области базальных ганглий, пирамидальных клетках гиппокампа, V-слоя коры мозга [28, 29]. Связывание ФРН с ТгКА приводит к активации трех основных путей сигнальной трансдукции – фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K/Akt-киназа), МАП-киназного (митогенактивируемых протеинкиназ) и фосфолипаза $C\gamma$ (PLC γ) - опосредованного пути [8]. Активация PI3K/Akt-киназного пути приводит к ингибированию белков SEK1 и ASK1 ключевых активаторов JNK и других стресс белков; ингибирует семейство проапоптотических Bcl-2 генов, активирует CREB и I κ B киназу/NF-kB, способствуя выживанию нейронов и их протекции, вызванной β -амилоидом [18]. Действие ФРН по МАП-киназному механизму приводит к блокированию образования активных форм кислорода. Взаимодействие ФРН с низкоаффинным $r75^{NTR}$ рецептором предотвращает нейрональную смерть, активируя PI3K/Akt-киназный и/или NF-kB трансдукционные механизмы [31, 36]. В то же время активация $r75^{NTR}$ в культуре клеток нейробластомы линий PC12, SK-N-BE, NTH3T3, SK-N-MC повышает чувствительность клеток к β -амилоиду [22, 45]. Отмеченный феномен объясняется тем, что в этих клетках β -амилоид непосредственно взаимодействует с $r75^{NTR}$ рецептором и приводит к активации проапоптотических каспаз-3,8 [22]. Однако в первичной клеточной линии нейронов человека активация $r75^{NTR}$ приводила к защите нейронов от β -амилоид-индуцированной токсичности, что опосредовалось PI3-киназным, но не Akt-киназным трансдукционным механизмом [45, 48].

Классический пример бенефиса ФРН в качестве фактора выживания нейронов при нейродегенерации отражается в последней работе группы Тусзинского [43], которая показала, что после 22-месячного внутримозгового введения модифицированного человеческого гена ФРН добровольцам с легкой формой БА наблюдается следующее:

- значительное улучшение теста Mini Mental State Examination;
- PET-Scan анализом выявлено увеличение свечения в коре мозга 18-флуородезоксиглюкозы, которая является маркером метаболизма и, соответственно, свидетельствует об улучшении процессов обмена в коре;
- предположительно, у одного больного аутопсия выявила аксональный рост.

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) и нейродегенерация

Другим важнейшим фактором сохранности нейронов является ИФР-1. Классически влияние гормона роста на рост скелета и мягких тканей требует участия веществ, которые синтезируются в ответ на взаимодействие гормона роста с рецепторами плазматической мембраны клеток различных тканей, в основном печени, и носят название соматомединов. Поскольку эти молекулы отличаются высокой гомологичностью друг к другу, а также к проинсулину и обладают инсулиноподобной активностью и мощным ростстимулирующим действием, они называются инсулиноподобными факторами роста (ИФР-1, или соматомедин С; ИФР-2, или соматомедин А). ИФР-1 – одноцепочный полипептид основного характера, содержащий 70 аминокислотных остатков, а полипептид ИФР-2 носит кислотный характер и состоит из 67 аминокислотных остатков. В крови примерно 95% соматомединов циркулируют в комплексе с белками. Синтез ИФР-1 в большей степени зависит от концентрации гормона роста, чем синтез ИФР-2. В то же время ИФР-1, образующийся в печени, ингибирует синтез и секрецию гормона роста по механизму ретроингибирования, действуя на уровне гипофиза и гипоталамуса. ИФР оказывают свое действие различными путями: эндокринным, паракринным и аутокринным. Биологически более активным является ИФР-1 [11, 13]. Подобно рецептору инсулина, рецептор ИФР-1 обладает тирозинкиназной активностью и инициирует каскад реакций фосфорилирования других белков, участвующих в различных внутриклеточных процессах, включая активацию транскрипции генов. В большинстве случаев ИФР-1, как и инсулин, инициирует клеточное развитие, однако при значительно меньших, почти физиологических концентрациях. Это указывает на то, что ИФР более активны в отношении их действия на рост и развитие клеток [21]. Исследованиями различных специалистов в этой области постулировано, что как ИФР-1, так и ИФР-2, а также их рецепторы присутствуют в различных структурах мозга и, в частности, в коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и др. ИФР принимают участие в развитии нервной системы, вызывая дифференцирование, рост и выживание нейронов и глии. Во взрослом мозге они являются мощными трофическими факторами [11].

Установлено, что уровень ИФР-1 падает в коре головного мозга, гиппокампе и крови при старении [6]. Особенно этот процесс выражен, когда старение ассоциировано с амилоидозом головного мозга. Высокий уровень β -амилоида в мозге обнаружен и у трансгенных крыс с пониженным уровнем ИФР-1. Группой Торреса-Алемана и Евы Каро было показано, что введение ИФР-1 трансгенным животным со сверхэкспрессией мутантного β -амилоида приводит к понижению последнего

в мозге, что, в свою очередь, свидетельствует о роли ИФР-1 как одного из главных физиологических регуляторов, участвующих в клиренсе мозгового β -амилоида. У трансгенных мышей линии APP/PS2 со сверхэкспрессией прекурсора β -амилоида APP и пресенилина-2 (PS-2) наблюдается тяжелый амилоидоз мозга с выраженным дефицитом когнитивных функций. Показано, что системное введение животным ИФР-1 приводило к улучшению когнитивных функций, повышению синтеза синаптических белков и уменьшению астроглиоза, ассоциированного с амилоидозом. Вышеуказанный феномен, по мнению авторов, связан с увеличением в мозге синтеза белков-транспортеров, в частности альбумина, аполипопротеина J, транстиретина. Авторами также постулировано, что под влиянием ИФР-1 увеличивается и дальнейший транспорт комплекса β -амилоид/белок-транспортер через *pexus chorioideus* с его дальнейшей элиминацией из мозга.

С помощью RT-PCR анализа установлено, что при прогрессии БА во фронтальной коре резко падает уровень mRNA инсулина, ИФР-1, ИФР-2, их рецепторов, а также белка Hu D, ответственного за связывание нейрональной РНК, в то время как прогрессивно повышаются уровни mRNA APP, GFAP и микроглиальной IBA1/AIF1 [35].

Понижение утилизации глюкозы и нарушение энергетического метаболизма в мозге появляются одними из первых в патогенетической цепи БА. Одними из ключевых регуляторов этих процессов являются инсулин и ИФР-1 [10, 19]. В мозге больных, умерших от БА, постмортально обнаружены пониженные уровни mRNA субстрата инсулинового рецептора (IRS), IRS-ассоциированной фосфатидилинозитол-3-киназы и повышенный уровень киназы гликогенсинтазы-3 β , которая приведет к фосфорилированию и, соответственно, инактивации гликогенсинтазы [38].

Особый интерес, несомненно, вызывает связь холинергических нейронов и активности главного «дирижера» холинергического каскада – АХТ. В последних работах под руководством Сюзан де ля Монте, используются тончайшие биохимические и морфологические методы, четко продемонстрировавшие, что:

- экспрессия АХТ возрастает в присутствии инсулина и ИФР-1;
- АХТ экспрессирует в инсулин и ИФР-1-рецептор-положительных нейронах;
- при БА резко снижается количество инсулина и ИФР-1 рецептор-положительных нейронов, содержащих АХТ.

Не нейрональный ответ на повреждение

Острая травма нервной системы триггирует ряд морфологических и метаболических изменений, которые играют роль в двух критических процессах: протекции против инфекционных агентов и восстановлении поврежденной ткани [12, 14]. Поврежденные нейроны в аварийном

состоянии быстро меняют экспрессию своих генов и стимулируют близлежащую микроглию и астроциты для поддержки [24, 33]. Эта активация микроглии и астроцитов (нейроглиальная активация) является градуированным стереотипным ответом, который, как правило, наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, апоплексическом ударе и ишемии, после прямой и непрямой травмы или во время воспалительного процесса вследствие инфекционного или аутоиммунного заболевания [15, 23, 34, 39]. Ей сопутствуют также изменения среды посредством выработки провоспалительных цитокинов, функциональных изменений в мозговом сосудистом эндотелии и накоплении клеток иммунной системы поврежденной ткани.

В отличие от нейронов, которые реагируют по-разному на различные виды патологии, глиальный ответ является относительно стереотипным. Более того, подобие в глиальном ответе при различных патологических условиях предполагает, что эти клеточные изменения отражают эволюционно законсервированную программу, которая играет важную роль для протекции и восстановления поврежденной нервной системы. Объяснив сигналы, которые ведут к нейрональной активации, можно таким образом формировать рациональную основу для прицельной интервенции на клеточный ответ в поврежденном мозге.

Высвобождение нейротоксинов также представлено на культуре микроглии, чувствительной к HIV гликопротеину gp-120 или APP1-42 компоненте старческих бляшек и может иметь вклад в нейродегенерацию при AIDS (acquired immunodeficiency syndrome – синдром приобретенного иммунодефицита), деменции и болезни Альцгеймера. В присутствии gp-120 или APP1-42 (антипрекурсорного пептида) астроциты также теряют способность содействовать нейрональному выживанию. Кроме того, микроглия и астроциты также оказывают нейропротекторное действие, по крайней мере *in vitro*, которое может помочь тканевому исправлению и регенерации. Эти активированные глиальные клетки продуцируют множество НТ, включая NGF, NT-3, IL-6 или CNTF, которые поддерживают нейрональное выживание [15]. Синтез противовоспалительных молекул типа TGFβ1 может уменьшить тканевое повреждение [22]. И, наконец, продукция факторов, способствующих нейриту проросту типа ламинина или тромбоспондина астроцитами и микроглией, соответственно, может усилить нейритный спраунтинг и регенерацию [7].

In vivo исследования по всеобщей трофической функции активированных глиальных клеток в настоящее время являются сомнительными. Имплантация активированной микроглии расширяет нейритный спраунтинг в поврежденном СМ [30]. Уменьшение микроглиальной активации у мышей с генетическим дефицитом рецепторов TNF типа I и II также соответствует большим потерям мозговой ткани, сопровож-

дающим окклюзию медиальной церебральной артерии [5, 46]. Подобное вредоносное действие на постишемическое нейрональное выживание наблюдается при MCSF-недостаточности у мышей с окаменевшими костями (*osteopetrosis*), которые страдают от отдельно нарушенных микроглиальных пролифераций [34]. Кроме того, активированные глиальные клетки, в частности микроглия, также продуцируют большое число IL-1, цитокина с сильным нейродегенеративным действием на церебральную ишемию [41, 47]. Подобное вредоносное действие IL1 представлено также на модели, вызывающей токсическую церебральную ишемию. Эти данные – предупреждение о предлагаемом в широком смысле трофическом и токсическом действии активированных глиальных клеток в патологии мозга и процессах мозгового исправления. В равной степени возможно, что имеется внутренний баланс в продуцировании токсических и трофических молекул, которые производятся в течение развития клеточной реакции в поврежденном мозге. Если это верно, то исследования на моделях с нарушенной глиальной активацией приведут только к остаточным различиям – трофическим или токсическим, в этой сбалансированной реакции, которая будет различной в зависимости от формы патологии. Действительно, это проявляется в случае разных находок на различных IL1, MCSF или TNF-недостаточных моделях. Однако это не поддерживает нигилистический взгляд на повсеместную трофическую функцию. Скорее, знание того, что бок о бок могут сосуществовать оба маршрута – трофический и токсический, приведет к лучшему описанию механизмов, которые регулируют эти маршруты. Такой подход значительно расширит точность терапевтического вмешательства у пациентов с повреждением ЦНС.

Таким образом, не нейрональные клеточные изменения в поврежденном мозге формируют ступенчатую реакцию, которая обладает непротиворечивой особенностью едва ли не во всех формах патологии мозга и играет важную роль в протекции против инфекционных патогенов. Эти изменения вовлекают астроциты, микроглию, церебральные кровяные сосуды (кровообращение), лейкоциты, где каждый клеточный тип появляется для того, чтобы выполнить специфическую часть обширного антиинфекционного репертуара. Однако этот репертуар может быть субоптимальным в распределении с другими формами нейробиологического заболевания и содействии нейрональному исправлению. Последние исследования по про- и противовоспалительным цитокинам, адгезионным молекулам и бактериальным энзимам начали раскрывать молекулярные механизмы, которые лежат в основе этой посттравматической клеточной активации. Их полное раскрытие значительно расширит наше понимание молекулярного и клеточного активационного каскада в поврежденной нервной ткани. Более того, это также может

обеспечить нас возможными мишенями для фармакологической интервенции, что может усилить качество нейронального исправления в поврежденной ЦНС.

Поступила 08.02.10

Նեյրոնի՝ վնասմանն ուղղված պատասխանի առանձնահատկությունները

Կ.Բ. Ենկոյան

Վերջին տարիների ընթացքում արդիական և խիստ նշանակալի է դարձել նեյրոնների վնասման և նրանց համուղղմանն ուղղված մեխանիզմների ուսումնասիրումը, որոնց մեջ իր կարևորությամբ առանձնանում է բուն նեյրոնի կողմից վնասմանն ուղղված պատասխանը: Վերջինս լինում է նեյրոնային և ոչ նեյրոնային բնույթի: Նեյրոնային բնույթի պատասխանը հիմնականում դրսևորվում է նեյրոտրոֆիկների՝ IGF-I, IGF-II, NGF, NT-3, 4/5 և 6, BDNF, CNTF, LIF, TGF- β , GDNF, FGF և այլն ձեռքագատմամբ: Աճի գործոնները վնասված բջիջներում թողարկում են ռեպարացիայի պրոցեսները, իսկ անկատարության ժամանակ՝ ապոպտոզը՝ դրանով իսկ պաշտպանելով դեռ չվնասված բջիջները: Ոչ նեյրոնալ պատասխանը հիմնականում դրսևորվում է նեյրոգլիայի ակտիվացմամբ, այն ավելի ստերիոտիկ է, արտահայտվում է բազմաթիվ ցիտոկինների ձեռքագատմամբ:

Այսպիսով, տվյալ աշխատանքում ամփոփվեցին այն բոլոր մեխանիզմները, որոնք գործվում են նեյրոնների կողմից ի պատասխան վնասման:

The features of neuronal response to damage

K.B.Yenkoyan

The neuronal damage and mechanisms involved in neuronal survival are of great interest in current neuroscience. The critical and keynote role in these processes plays the neuronal response to damage, which is differed as neuronal and non neuronal. Neuronal response is mostly manifested as synthesis of growth factors – IGF-I, IGF-II, NGF, NT-3, 4/5 and 6, BDNF, CNTF, LIF, TGF- β , GDNF, FGF. These neurotrophins activate the recovery processes in damaged cells. In case of default of survival mechanisms they induce apoptosis. Non neuronal response is manifested in a form of glia activation and cytokines production.

Overall, in this review there are summarized the critical mechanisms of neuronal response to damage.

Литература

1. Aebischer P., Buchser E., Joseph J.M., Favre J., de Tribolet N., Lysaght M., Rudnick S., Goddard M. Transplantation in humans of encapsulated xenogenic cells without immunosuppression. A preliminary report. Transplantation, 1994, vol. 58, p. 1275-1277.
2. Blesch A., Uy H.S., Grill R.J., Cheng J.G., Patterson P.H., Tuszynski M.N. Leukemia inhibitory factor augments neurotrophin expression and corticospinal axon growth after adult CNS injury. J. Neurosci., 1999, vol. 19, p. 3556-3566.
3. Bregman B.S. Regeneration in the spinal cord. Current Opinion in Neurobiology, 1998, vol. 8, p. 800-807.
4. Brosamle C., Schwab M.E. Axonal regeneration in the mammalian CNS. The Neurosciences. 1996, vol. 8, p. 107-103.
5. Bruce A.J., Boling W., Kindy M.S., Peschon J., Kraemer P.J., Carpenter M.K., Holsberg F.W., Mattson M.P. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. Nat. Med., 1996, vol. 2, p. 788-794.
6. Carro E., Trejo J.L., Gomez-Isla T., LeRoith D., Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid- β levels. Nature (Med.), 2002, 8, 12, p. 1390-1397.
7. Chamak B., Morandi V., Mallat M. Brain macrophages stimulate neurite outgrowth and regeneration by secreting thrombospondin. J. Neurosci. Res., 1994, 1, 38., p. 221-233.
8. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. Nature Rev., 2003, 4, p. 299-309.
9. Conner J., Culbertson A., Packowski C. et al. Lesions of the basal forebrain cholinergic system impair task acquisition and abolish cortical plasticity associated with motor skill learning. Neuron, 2003, 38, p. 819-829.
10. Craft S., Asthana S., Cook D.G., Baker L.D., Cherrier M., et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. Psychoneuroendocrinology, 2003, vol. 28, 6, p. 809-822.
11. De Pablo F. & de la Rosa E. J. The developing CNS: a scenario for the action of proinsulin, insulin and insulin-like growth factors. Trends Neuroscience, 1995, 18, p. 143-150.
12. Deckert-Schluter M., Schluter D., Hof H., Wiestler O.D. Rapid progress in the field of infectious and autoimmune disorders of the nervous system, Neuropathol., Appl. Neurobiol., 1995, vol. 21, p. 548-551.
13. Dore S., Kar S. & Quirion R. Presence and differential internalization of two distinct insulin-like growth factor receptors in rat hippocampal neurons. Neuroscience, 1997, 2, p. 373-83.
14. Drescher K.M., Pease L.R., Rodriguez M. Antiviral immune responses modulate the nature of central nervous system CNS disease in a murine model of multiple sclerosis. Immunol. Rev., 1997, vol. 159, p. 177-193.
15. Eddleston M., Mucke L. Molecular profile of reactive astrocytes. Neuroscience, 1993, vol. 54, p. 15-36.
16. Fawcett J.W., Asher R.A. The glial scar and central nervous system repair. Brain Research Bulletin, 1999, vol. 49, 6, p. 377-391.
17. Hall S.M. Nerve repair: A neurobiologist's view. The journal of hand surgery, 2001, vol. 26B, 2, p. 129-136.
18. Harris J.R. In vitro fibrillogenesis of the amyloid β 1-42 peptide: cholesterol potentiation and aspirin inhibition. Micron, 2002, vol. 33, 7-8, p. 609-626.
19. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. Eur. J Pharmacol. [Review.], 2004, vol. 490, 1-3, p. 115-125.
20. Jelsma T.N., Aguayo A.J. Trophic factors [Review], Curr. Opin. Neurobiol., 1994, vol. 4, p. 717-725.
21. Kar S., Baccide A., Quirion R. & Poirier J. Entorhinal cortex lesion induces differential responses in [125I] insulin-like growth factor I, [125I] insulin-like growth factor II and [125I] insulin receptor binding sites in the rat hippocampal formation. Neuroscience, 1993, 55, p. 69-80.
22. Kiefer R., Streit W.J., Toyka K.V., Kreutzberg G.W., Hartung H. Transforming growth factor-

- beta-1: a lesion-associated cytokine with other nervous system. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 1995, vol. 13, p. 331-339.
23. *Kreutzberg G.W.* Microglia – a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.*, 1996, vol. 19, p. 312-318.
24. *Kreutzberg G.W.* Reaction of the neuronal cell body to axonal damage. *The Axon*, Oxford Univ. Press, 1995, p.355-374.
25. *Levi – Montalcini* The Nerve Growth Factor: thirty – five years later. *The EMBO J.*, vol.6, 5, 1987, p.1145-1154.
26. *McKerracher L.* Spinal cord repair: Strategies to promote axon regeneration. *Neurobiology of disease*, 2001, vol. 8, p. 11-18.
27. *Mesulam M., Geula C.* Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J. Comp. Neurol.*, 1988, 275, p. 216-240.
28. *Perini G., Della-Bianca V., Politi V., Della Valle G., et al.* Role of p75 neurotrophin receptor in the neurotoxicity by beta-amyloid peptides and synergistic effect of inflammatory cytokines. *J Exp Med.*, 2002, vol.195, 7, p.907-918.
29. *Pitts A.F., Miller M.W.* Expression of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 in the somatosensory cortex of the mature rat: coexpression with high-affinity neurotrophin receptors. *J. Comp Neurol.*, 2000, 218, p.241-254.
30. *Previtt C.M.F., Niesman I.R., Kane C.J.M., Houle J.D.* Activated macrophage microglial cells can promote the regeneration of sensory axons into the injured spinal cord. *Exp. Neurol.*, 1997, vol.148, p. 433-443.
31. *Rabizadeh S., Bredesen D.E.* Ten years on: mediation of cell death by the common neurotrophin receptor p75 (NTR). *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, vol.14, 3-4, p.225-239.
32. *Raff M.C., Barres B.A., Burne J.F., Coles H.S. et al.* Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system [Review]. *Science*, 1993, vol. 262., p. 695-700.
33. *Raivich G., Bluethmann H., Kreutzberg G.W.* Signaling molecules and neuroglial activation in the injured central nervous system. *Kejo J. Med.*, 1996, vol. 45, p. 239-247.
34. *Raivich G., Moreno-Flores M.T., Moller J.C., Kreutzberg G.W.* Inhibition of posttraumatic microglial proliferation in a genetic model of macrophage colony-stimulating factor deficiency in the mouse. *Eur. J. Neurosci.*, 1994, vol. 6, p. 1615-1618.
35. *Rivera E., Noah Fulmer A. et al.* Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *Journal of Alzheimer's disease*, 2005, 8, p. 247-268.
36. *Roux P.P., Dorval G., Boudreau M., Angers-Loustau A., et al.* K252a and CEP1347 are neuroprotective compounds that inhibit mixed-lineage kinase-3 and induce activation of Akt and ERK. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol.277, 51, p.49473-49480.
37. *Smith A., Datta S., Howard Smith, Campbell P.* Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology. Oxford University Press, 1997, p.738
38. *Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., Cannon J.L., et al.* Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes. *J Alzheimer's Dis.*, 2005, vol.7, 1, p.63-80.
39. *Thanos S., Kacza J., Seeger J., Mey J.* Old dyes for new scopes: the phagocytosis-dependent long-term fluorescence labeling of microglial cells in vivo. *Trends Neurosci.*, 1994, vol. 17, p. 177-182.
40. *Thanos S., Pavlidis C., Mey J., Thiel H.J.* Specific transcellular staining of microglia in the adult rat after traumatic degeneration of carbocyanine-filled retinal ganglion cells. *Exp. Eye Res.*, 1992, vol. 55, p. 101-117.
41. *Toulmond S., Rothwell N.J.* Interleukin-1 receptor antagonist inhibits neuronal damage caused by fluid percussion injury in the rat. *Brain Res.*, 1995, vol. 671, p. 261-266.
42. *Tuszynski M.H.* Gene therapy for neurodegenerative disorders. *Lancet. Neurol.*, 2002, vol.1, p. 51.
43. *Tuszynski M.H., Thal L., Pay M. et al.* A phase I clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer's disease. *Nature (Med.)*, 2005, 11, 5, p.551-555.

44. *Tuszynski M.H., Peterson S.A., Ray J., Baird A., Nakahara Y. et al.* Fibroblasts genetically modified to produce nerve growth factor induce robust neuritic ingrowth after grafting to the spinal cord. *Exp. Neurol.*, 1994, vol. 126, p. 1-14.
45. *Yaar M., Zhai S., Fine R.E., Eisenhauer P.B.* Amyloid beta binds trimers as well as monomers of the 75-kDa neurotrophin receptor and activates receptor signaling. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, 10, p.7720-7725.
46. *Yang G.Y., Gong C., Qin Z., Ye W., Mao Y., Betz A.L.* Inhibition of TNF alpha attenuates infarct volume and ICAM-1 expression in ischemic mouse brain. *Neuroreport*, 1998, vol. 9, p. 2131-2134.
47. *Yang G.Y., Liu X.H., Kadaya C., Zhao Y.J., Davidson B.L., Betz A.L.* Attenuation of ischemic inflammatory response in mouse brain using an adenoviral vector to induce overexpression of interleukin-1 receptor antagonist. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1998, vol. 18, p. 840-847.
48. *Zhang J., Wu. X., Qin C., Qi J.* A novel recombinant adeno-associated virus vaccine reduces behavioral impairment and beta-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.*, 2003, vol.14, 3, p.365-379.

Сократительная активность аорты крыс с паратиреопривной гипокальциемией

А. В. Минасян, А. К. Гамбарян, К. Г. Дилбарян,
Д. Н. Худавердян

*Кафедра нормальной физиологии ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, паратиреоидэктомия, гипокальциемия, аорта, гладко-мышечные клетки, адреналин, папаверин, сокращение, расслабление

В последнее время особое внимание уделяется нарушению кальциевого обмена, рассматриваемого в качестве фактора риска в патогенезе различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. Накопилось немало данных, свидетельствующих о различных гемодинамических сдвигах в условиях гипо- и гиперкальциемических состояний, вызванных нарушением в гормональной системе регуляции кальциевого метаболизма. Так, установлено, что паратиреоидный гормон (ПТГ) – один из основных регуляторов кальциевого обмена, влияет на различные гемодинамические показатели, в частности, на характер работы сердца, периферическое сопротивление, величину артериального давления [2,9,12,14]. Под влиянием ПТГ происходит усиление и учащение сердечной деятельности [2], расширение периферических сосудов, понижение артериального давления [9,14]. В противоположность этому есть данные, свидетельствующие о стойком повышении артериального давления у гиперпаратиреоидных лиц [8,10], которое снижалось после удаления околощитовидных желез [6]. Отмечены также отклонения в сердечной деятельности при гипопаратиреозе, проявляющиеся в виде желудочковой аритмии, изменениях со стороны ЭКГ [3,7]. Эти данные, свидетельствующие о взаимосвязи в деятельности кальцийрегулирующей и сердечно-сосудистой систем, не позволяют судить о сократительной активности сосудов и механизмах, лежащих в ее основе в условиях различных функциональных состояний гормональной системы регуляции кальциевого метаболизма. Между тем именно состоянием сосудистой системы и, в частности, ее миогенного звена функционирования определяется характер конечных системных гемодинамических реакций в тех или иных условиях. Исходя из этого, а также ключевой роли ионов кальция в процессе электромеханического сопряжения,

лежащего в основе сокращения и расслабления мышц, мы задались целью исследовать состояние сократительной активности изолированной аорты в условиях специфического нарушения кальций- фосфорного метаболизма, вызванного удалением околощитовидных желез (ОЩЖ).

Материал и методы

Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, которые были разделены на контрольную ($p=15$) и опытную ($p=15$) группы. Опытную группу составляли животные, подвергшиеся под уретановым наркозом (1.15г/кг, в/б) удалению ОЩЖ. Животных брали в опыт через 5-7 дней после операции на фоне появления двигательных нарушений и обязательного понижения уровня кальция в крови. Под эфирным наркозом крыс обеих групп декапитировали и под контролем уровня общего ионизированного кальция и фосфора в крови в условиях *in vitro* изучали сократительную активность изолированных колец аорты методом изолированных сосудов [1]. Аорту, взятую из грудных и абдоминальных частей, после изолирования и очистки от окружающих тканей делили на кольца шириной 2 мм. В исследованиях использовались шесть изолированных колец, соединенных платиновыми скобами. Длина исследуемых колец аорты составляла около 1.2 см, а исходная нагрузка на препарат – 0.6 – 0.8г. В качестве перфузионного раствора использовался аэрированный карбогеном нормокальциемический буферный раствор Кребса-Хенселейта, имеющий при $t=37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ и $pH=7.38-7.42$ следующий состав: $\text{NaCl}-6.89\text{ г}$, $\text{KCl}-335\text{ мг}$, $\text{CaCl}_2-277\text{ мг}$, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{ H}_2\text{O}-246\text{ мг}$, $\text{KH}_2\text{PO}_4-136\text{ мг}$, $\text{NaHCO}_3-2.1\text{ г}$, глюкоза-1.08 г (в 1 л aqua dist.).



Рис. 1. Кривые сокращения и расслабления изолированных колец аорты у контрольной (А) и паратиреопривной (Б) крыс в ответ на введение адреналина (10^{-5} М) и папаверина (10^{-4} М)

У крыс контрольной и опытной групп (рис.1) регистрировалась изотоническая сократительная активность изолированных аортальных

колец (на приборе "Isotoniche Messeinrichtung", Germany), индуцированная адреналином (10^{-5} М) и папаверином (10^{-4} М), в пересчете на инкубационную среду. Выбор доз этих веществ определялся имеющимися литературными данными, в которых они использовались. Амплитуда (сила) сокращения препаратов, в ответ на введение адреналина, оценивалась в абсолютных величинах (см) от исходного нулевого уровня, а эффект расслабляющего действия папаверина – по выраженному в процентах уменьшению амплитуды вызванного адреналином максимального сокращения, принимаемого за 100%. Длительность сокращения и расслабления оценивалась в минутах [1], при скорости протяжки ленты самописца 0.75 см/мин. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$ (Standard Error). Статистическая достоверность данных оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что у животных с удаленными ОЩЖ на фоне значительного понижения уровня ионизированного кальция (0.06 ± 0.015 ммоль/л против 0.32 ± 0.055 ммоль/л в контроле) и повышения уровня фосфора (3.6 ± 0.37 ммоль/л против 1.51 ± 0.18 ммоль/л в контроле) в крови наблюдается достоверное снижение индуцированной адреналином сократительной активности колец аорты по сравнению с интактными животными. Так, если в контроле амплитуда сокращения в среднем составляла 14.87 ± 1.1 см, то у опытной группы животных она уменьшалась до 9.2 ± 1.9 см ($p < 0.05$) (рис.2).

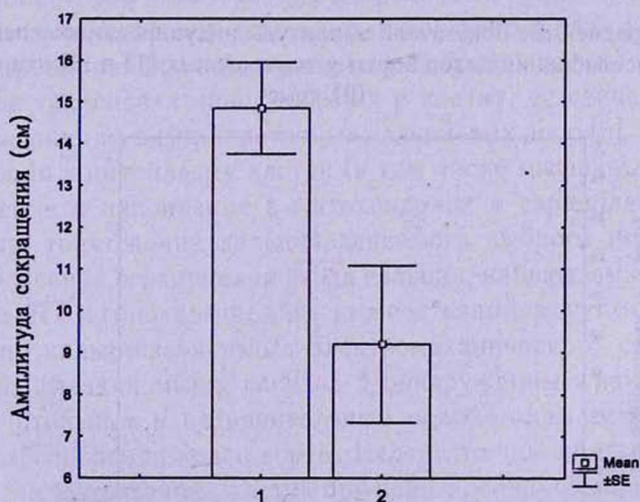


Рис. 2. Усредненные показатели амплитуды индуцированного адреналином (10^{-5} М) сокращения колец аорты у контрольных (1) и паратиреопривных (2) крыс

Как уже отмечалось, в ходе опыта производилась также регистрация индуцированного папаверином расслабления сосуда по амплитуде и длительности. Результаты опытов свидетельствуют о том, что у животных опытной группы незначительно снижается амплитуда расслабления (84.36 ± 4.61 % против 84.77 ± 3.21 % в контроле, $p > 0.05$) (рис.3). Вместе с тем наблюдалось удлинение сократительных и расслабительных (рис.4) эффектов изолированных колец аорты в ответ на введение адреналина и папаверина соответственно до 23 ± 3.8 мин против 13 ± 1.36 мин в контроле ($p < 0.05$) и 24 ± 3.5 мин против 18.3 ± 1.4 мин в контроле ($p > 0.05$).

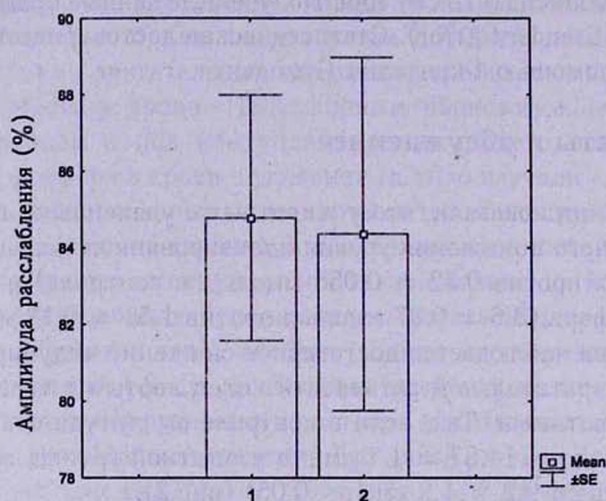


Рис. 3. Усредненные показатели амплитуды индуцированного папаверином (10^{-4} М) расслабления колец аорты у контрольных (1) и паратиреопривных (2) крыс

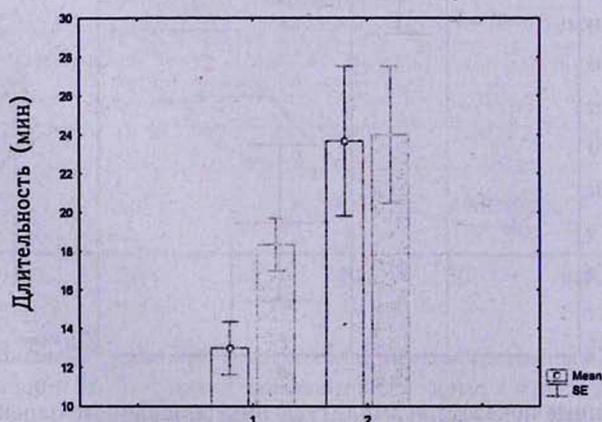


Рис. 4. Усредненные показатели длительности индуцированного адреналином (10^{-5} М) сокращения (светлые столбики) и папаверином (10^{-4} М) расслабления (темные столбики) изолированных колец аорты у контрольных (1) и паратиреопривных (2) крыс

Таким образом, в условиях специфической гипокальциемии, вызванной удалением ОЩЖ, происходит снижение как сократительной способности аорты, так и эффекта ее расслабления (незначительно), в ответ на введение адреналина и папаверина. Эти данные в определенной мере соответствуют исследованиям и других авторов, указывающих на прямую взаимосвязь между функциональной активностью сосудистой стенки и уровнем кальция в крови [13]. Обнаруженные нами эффекты могут быть интерпретированы с позиций тех процессов, которые развиваются в организме и тканях животных после удаления ОЩЖ. К таковым в первую очередь относятся дефицит ПТГ, гипокальциемия с гиперфосфатемией, а также системные метаболические нарушения. Данные литературы относительно влияния ПТГ на сердечно-сосудистую систему достаточно противоречивы, хотя большинство исследователей склоняется к мысли, что ПТГ вызывает расслабление гладких мышц сосудов, падение периферического сопротивления току крови, а соответственно и понижение кровяного давления [2,9,14]. Исходя из этого, надо полагать, что в условиях дефицита ПТГ, вызванного удалением ОЩЖ, должны наблюдаться противоположные эффекты, что не нашло подтверждения в наших исследованиях. Причиной подобного расхождения данных, как мы полагаем, может явиться то, что в условиях гипопаратиреоза и дефицита ПТГ в организме развивается комплекс вышеотмеченных нарушений, каждое из которых в отдельности и в системном взаимодействии может вызвать противоположные действию ПТГ эффекты. Как известно, наиболее ранним и специфичным нарушением при недостаточности ОЩЖ является гипокальциемия, анализ воздействия которой является, как мы полагаем, существенным в выявленных нами сосудистых реакциях. Как показано в ряде исследований [4], паратиреопривная гипокальциемия сопровождается нарушением механизмов транспорта ионов кальция в клетку, ее секвестрирования и высвобождения из внутриклеточных кальциевых депо [5]. Уменьшение входа кальция в цитоплазму клеток (в том числе мышечных), его перераспределение и накопление в митохондриях и саркоплазматическом ретикулуме, торможение кальцийзависимого выброса ионов кальция из депо в условиях ограничения входа кальция, наблюдаемые в условиях недостатка ПТГ и гипокальциемических состояний, могут быть причиной торможения кальцийзависимого электромеханического сопряжения и сокращения гладких мышц сосудов с обнаруженным нами соответственно значительным и незначительным ослаблением эффектов сокращения и расслабления колец аорты. Недостаточное поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки при паратиреоидной недостаточности может привести к подавлению торможения основного механизма, обеспечивающего электромеханическое сопряжение, торможению взаимодействия актиновых и миозиновых нитей и, в конечном счете, наруше-

нию процессов сокращения и расслабления мышц. Это находит свое подтверждение в исследованиях [11], где показано, что кальций, поступая в гладкомышечную клетку и образуя комплекс с кальмодулином, активирует киназу легких цепей миозина, их фосфорилирование, образование поперечных мостиков между актином и миозином, а соответственно и сокращение гладкомышечных волокон сосудов.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что реактивность гладкомышечных элементов стенки аорты (а возможно, и других сосудов) у паратиреопривных животных понижается, что проявляется ее относительно слабой ответной реакцией на действие адреналина и папаверина. Дальнейшие исследования позволят выяснить характер ответных реакций сосудистой системы животных с паратиреопривной гипопаратиремией в условиях целостного воздействия на них указанных гуморальных факторов, что даст возможность определить, насколько сердечно-сосудистая система человека с подобным статусом подвержена гипо- или гиперергическим реакциям в ответ на эндо- и экзогенные воздействия.

Поступила 13.11.09

Աորտայի կծկողական ակտիվությունը հարվահանագերծված հիպոկալցեմիկ առնետների մոտ

Ա.Վ. Մինասյան, Հ.Կ. Ղամբարյան, Կ.Հ. Դիլբարյան,
Դ.Ն. Խուրավերդյան

In vitro պայմաններում, օգտագործելով մեկուսացված անոթների մեթոդը, հետազոտվել է ստուգիչ և հարվահանագերծված առնետների աորտայի օղակների կծկողական ակտիվությունը: Արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ի պատասխան ինկուբացիոն միջավայր՝ ադրենալինի (10^{-5} M) և պապավերինի (10^{-4} M) ներմուծման, փորձարարական առնետների աորտայի օղակներում տեղի է ունենում համապատասխանաբար կծկման հավաստի և թուլացման էֆեկտների անցանց միացում, ինչպես նաև նրանց տևողության զգալի մեծացում:

Զննարկվում են բացահայտված էֆեկտների հնարավոր մեխանիզմները՝ նրանց կալցիումական փոխանակության հորմոնալ համակարգի կարգավորման խանգարման դեպքում դիտվող հիպո- և հիպերկալցեմիկ վիճակների համար ունեցած կլինիկական նշանակության առումով:

Aorta contractile activity in parathyroidectomized hypocalcemic rats

A.V. Minasyan, H.K. Ghambaryan, K.H. Dilbaryan, D.N. Khudaverdyan

With the usage of isolated vessels method, a comparative examination of contractile activity of isolated aorta rings *in vitro* was performed on control and parathyroidectomized rats. The analysis of contractile effects and relaxation of isolated aorta rings in response to addition of epinephrine (10^{-5} M) and papaverine (10^{-4} M) to the incubation medium revealed a correspondingly reliable decrease of contraction effects and insignificant reduction of relaxation effects, as well as evident prolongation of both effects.

The possible mechanisms of the revealed effects are discussed, which can be used in the clinical practice concerning hormonal disregulation of the calcium homeostasis observed in hypo- and hypercalcemic conditions.

Литература

1. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. М., 1983, с. 158-161.
2. Allen Nichols. Actions of Parathyroid Hormone in the Cardiovascular System. *Galveston J. Blood Vessels*, 1987, vol. 24, p. 120-124.
3. Basil M., Ru. Dusky ECG abnormalities associated with hypocalcemia. *J. Chest*, 2001, vol. 119, p. 668-669.
4. Boulebdia N., Gairard A. Characterization of endothelium-derived relaxing factor involvement in the potentiating effect of parathyroidectomy on norepinephrine-induced rat aortic contraction. *J. Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1994, vol. 1, p. 43-53.
5. Christopher B. Overgaard, Vladimir Dzavik Inotropes and Vasopressors. Review of Physiology and Clinical Use in Cardiovascular Disease. *J. Circulation*, 2008, vol. 118, p. 1047-1056.
6. Heyliger A., S., Sharma J., Weber C., Tangpricha V. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients. *J. Investigative Medicine*, 2009, vol. 57, p. 258-300.
7. H. Singh, P. Muthaiah. Idiopathic hypoparathyroidism. *Indian J. Radiol. Imaging*, 2001, vol. 11, p. 222-223.
8. Jorde R. Svartberg, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in males. *J. Hypertens.*, 2005, vol. 23, p. 1639-1644.
9. Klaus-Dieter Schluter, Hans Michael Piper Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Oxford J.*, 1998, vol. 37, p. 34-41.
10. Patrik Anderson, Erik Rydberg, Ronnie Willenheimer Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *European Heart Journal*, 2004, vol. 25, p. 1776-1787.
11. Rob H. P., Hilgers, Clinton R. Webb Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: Focus on Rho. *J. Experimental Biology and Medicine*, 2005, vol. 230, p. 829-835.
12. Roca-Cusachs A., DiPette DJ., Nickols GA. Regional and systemic hemodynamic effects of parathyroid hormone: preservation of cardiac function and coronary and renal flow with reduced blood pressure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991, vol. 1, p. 110-118.
13. Simonetti G, Mohaupt M. Calcium and blood pressure. *J. Ther. Umsch.*, 2007, vol. 5, p. 249-252.
14. Saglikes Y., Massry S.G., Iseki K., Nadler J. L., Campese V. M. Effect of PTH on blood pressure and response to vasoconstrictor agonists. *Am. J. Physiol., Renal. Physiol.*, 1985, vol. 248, p. 674-681.

УДК 612. 83: 612. 014. 42; 612. 434. 14

Роль структурированной, йодированной и омагниченной воды в изменении фоновой электрической активности одиночных мотонейронов спинного мозга крыс при экспериментальном гипотиреозе

Т. С. Хачатрян

*Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: структурированная вода, йодированная вода, омагниченная вода, фоновая активность, спинной мозг, мотонейроны, гипотиреоз

Известно, что вода покрывает три четверти поверхности Земли. Она составляет значительную часть живого организма (60-70 % тела человека, 90% – растений). Форма её нахождения обуславливается соотношением давления и температуры, например: туман, облака, дождь, иней, град, снег [1]. Также известно, что вода является преобладающим компонентом содержания живой клетки (85 %), средний молекулярный вес равен 18; число молекул воды на единицу ДНК составляет $1, 2 \cdot 10^7$. Вода служит естественным растворителем для минеральных ионов и других веществ, а также дисперсионной средой, играющей важнейшую роль в коллоидной системе протоплазмы [2]. Вода – вещество привычное и необычное. Известный советский ученый академик И. В. Петрянов свою научно-популярную книгу о воде назвал “Самое необыкновенное вещество в мире” [8]. А доктор биологических наук Б. Ф. Сергеев начал свою книгу “Занимательная физиология” с главы о воде – “Вещество, которое создало нашу планету”. Ученые правы: нет на Земле вещества более важного для нас, чем обыкновенная вода, и в то же время не существует другого такого же вещества, в свойствах которого было бы столько противоречий и аномалий, сколько в её свойствах. Почти 60% поверхности нашей планеты занято океанами и морями. Твёрдой водой – снегом и льдом – покрыто 20% суши. Из общего количества воды на Земле, равного 1 млрд 386 млн кубических километров, 1 млрд 338 млн кубических километров приходится на долю солёных вод мирового океана и только 35 млн кубических кило-

метров — на долю пресных вод. Всего количества океанической воды хватило бы на то, чтобы покрыть ею земной шар слоем более 2,5 километров. На каждого жителя Земли приблизительно приходится 0,33 кубических километров морской воды и 0,008 кубических километров пресной воды. Но трудность в том, что подавляющая часть пресной воды на Земле находится в таком состоянии, которое делает её труднодоступной для человека. Почти 70% пресных вод заключено в ледниковых покровах полярных стран и в горных ледниках, 30% — в водоносных слоях под землёй, а в руслах всех рек содержатся всего лишь 0,006% пресных вод. Молекулы воды обнаружены в межзвёздном пространстве. Вода входит в состав комет, большинства планет солнечной системы и их спутников. Как известно, свойства химических соединений зависят от того, из каких элементов состоят их молекулы, и изменяются закономерно. Воду можно рассматривать как оксид водорода или как гидрид кислорода.

Существуют девять устойчивых изотопных разновидностей воды. Содержание их в пресной воде в среднем следующее: ${}^1\text{H}_2{}^{16}\text{O}$ — 99,73%, ${}^1\text{H}_2{}^{18}\text{O}$ — 0,2%, ${}^1\text{H}_2{}^{17}\text{O}$ — 0,04%, ${}^2\text{H}{}^1\text{H}{}^{16}\text{O}$ — 0,03%. Остальные пять изотопных разновидностей присутствуют в воде в ничтожно малых количествах. Атомы водорода и кислорода в молекуле воды расположены в углах равнобедренного треугольника с длиной связи $\text{O} - \text{H}$ 0,957 нм; валентный угол $\text{H} - \text{O} - \text{H}$ $104^\circ 27'$. Но поскольку оба водородных атома расположены по одну сторону от кислородного, электрические заряды в ней рассредоточиваются. Молекула воды полярна, что является причиной особого взаимодействия между разными её молекулами. Атомы водорода в молекуле воды, имея частичный положительный заряд, взаимодействуют с электронами атомов кислорода соседних молекул. Такая химическая связь называется водородной. Она объединяет молекулы воды в своеобразные полимеры пространственного строения. В водяном паре присутствует около 1% димеров воды. Расстояние между атомами кислорода — 0,3 нм. В жидкой и твёрдой фазах каждая молекула воды образует четыре водородные связи: две — как донор протонов и две — как акцептор протонов. Средняя длина этих связей — 0,28 нм, угол $\text{H} - \text{O} - \text{H}$ стремится к 180° . Четыре водородные связи молекулы воды направлены приблизительно к вершинам правильного тетраэдра. Структура модификаций льда представляет собой трёхмерную сетку. В модификациях, существующих при низких давлениях, так называемый лёд-I, связи $\text{H} - \text{O} - \text{H}$ почти прямолинейны и направлены к вершинам правильного тетраэдра. Но при высоких давлениях обычный лёд можно превратить в так называемые лёд-II, лёд-III и так далее — более тяжёлые и плотные кристаллические формы этого вещества. Самые твёрдые, плотные и тугоплавкие пока — лёд-VII и лёд-VIII. Лёд-VII получен под давлением

3 млрд Па, он плавится при температуре $+190^{\circ}\text{C}$. В модификациях – лёд-II – лёд-VI – связи Н – О – Н искривлены и углы между ними отличаются от тетраэдрического, что обуславливает увеличение плотности по сравнению с плотностью обычного льда. Только в модификациях лёд-VII и лёд-VIII достигается самая высокая плотность упаковки: в их структуре две правильные сетки, выстроенные из тетраэдров, вставлены одна в другую, при этом сохраняется система прямолинейных водородных связей. Трёхмерная сетка водородных связей, построенная из тетраэдров, существует и в жидкой воде, во всём интервале от температуры плавления до критической температуры, равной $+3,98^{\circ}\text{C}$. Увеличение плотности при плавлении, как и в случае плотных модификаций льда, объясняется искривлением водородных связей. Искривление водородных связей увеличивается с ростом температуры и давления, что ведёт к возрастанию плотности. С другой стороны, при нагревании средняя длина водородных связей становится больше, в результате чего плотность уменьшается. Совместное действие двух фактов объясняет наличие максимума плотности воды при температуре $+3,98^{\circ}\text{C}$.

Тело человека почти на 63 – 68 % состоит из воды. Почти все биохимические реакции в каждой живой клетке – это реакции в водных растворах. С водой удаляются из нашего тела ядовитые шлаки; вода, выделяемая потовыми железами и испаряющаяся с поверхности кожи, регулирует температуру нашего тела. Представители животного и растительного мира содержат такое же обилие воды в своих организмах. Меньше всего воды, лишь 5 – 7% веса, содержат некоторые мхи и лишайники. Большинство обитателей земного шара и растения состоят более чем на половину из воды. Например, млекопитающие содержат 60 – 68 %; рыбы – 70 %; водоросли – 90 – 98 % воды [3, 4, 9].

Имеется ещё один вид воды, отличающийся по физическим свойствам от обычной, – это омагниченная вода (ОМВ). Такую воду получают с помощью магнитов, вмонтированных в трубопровод, по которому течет вода. ОМВ изменяет свои физико-химические свойства: скорость химических реакций в ней увеличивается, ускоряется кристаллизация растворённых веществ, увеличивается слипание твёрдых частиц примесей и выпадение их в осадок с образованием крупных хлопьев (коагуляция). Омагничивание успешно применяется на водопроводных станциях при большой мутности забираемой воды. Она позволяет также быстро осаждать загрязнённые промышленные стоки. С биологической точки зрения ОМВ является биогенным фактором, стимулирующим мочеотделение, снижение артериального давления, изменение фармакологического действия ряда лекарств и других закономерностей протекания процессов в живом организме [5, 15 – 17, 21].

Особенностями структурированной (талой) воды (СВ) является

то, что она свободно диффундирует через клеточную мембрану, способствуя быстрому проникновению внутрь клетки растворённых в ней веществ [6, 7, 20]. Йодированная вода (ИВ) обладает широким спектром действия на самые разнообразные процессы в живом организме, что отражено в ряде научных исследований [19, 22, 23]. На данном историческом этапе одним из широко распространённых патологий человеческого организма является дисфункция щитовидной железы, гипотиреоз, вызванная дефицитом йода в организме [18]. Исходя из вышеперечисленных особенностей биогенных факторов и актуальности патологии, в сериях научных исследований проведено изучение влияния данных физических факторов на изменение фоновой электрической активности (ФА) одиночных мотонейронов (МН) спинного мозга (СМ) крыс в норме и в условиях экспериментального гипотиреоза (ГПТ) как в отдельности, так и в их сочетании.

Материал и методы

Эксперименты были поставлены на 50 крысах-самцах массой 200 – 220 г, разделённых на 9 подопытных групп: первая – 5 животных, получавших обычную водопроводную воду по 20 мл в сутки в течение 6 месяцев, каждое животное индивидуально; вторая – 5 животных, получавших в течение 6 месяцев ОМВ по 20 мл в сутки; третья – 5 животных, получавших в течение 6 месяцев СВ по 20 мл в сутки; четвёртая – 5 животных, получавших в течение 6 месяцев ИВ по 20 мл в сутки; пятая – 5 животных с ГПТ, получавших в течение 6 месяцев обычную водопроводную воду по 20 мл в сутки; шестая – 5 животных с ГПТ, получавших в течение 6 месяцев ОМВ по 20 мл в сутки; седьмая – 5 крыс с ГПТ, получавших в течение 6 месяцев СВ по 20 мл в сутки; восьмая – 5 крыс с ГПТ, получавших в течение 6 месяцев ИВ по 20 мл в сутки; девятая – 10 крыс с ГПТ, получавших в течение 6 месяцев сочетанный комплекс ОМВ – 5 мл, СВ – 10 мл и ИВ – 5 мл в сутки, каждое животное индивидуально. Гипотиреоз вызывался путём удаления 2/3 щитовидной железы, с сохранением парашитовидных желёз. Омагничивание, структурирование и йодирование воды проводилось посредством специальной установки. После проведения индивидуальных клинических наблюдений и завершения дачи препаратов на всех 9 группах подопытных животных были поставлены электрофизиологические эксперименты. Микроэлектрофизиологическими методами производили регистрацию ФА одиночных МН СМ, на компьютере, в режиме on-line. Анализ ФА одиночного МН производили посредством специального комплекса компьютерных программ, обеспечивающих в режиме on-line селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации спайка и последующим построением куммулятивной и суммарной импульсных гистограмм для выбора

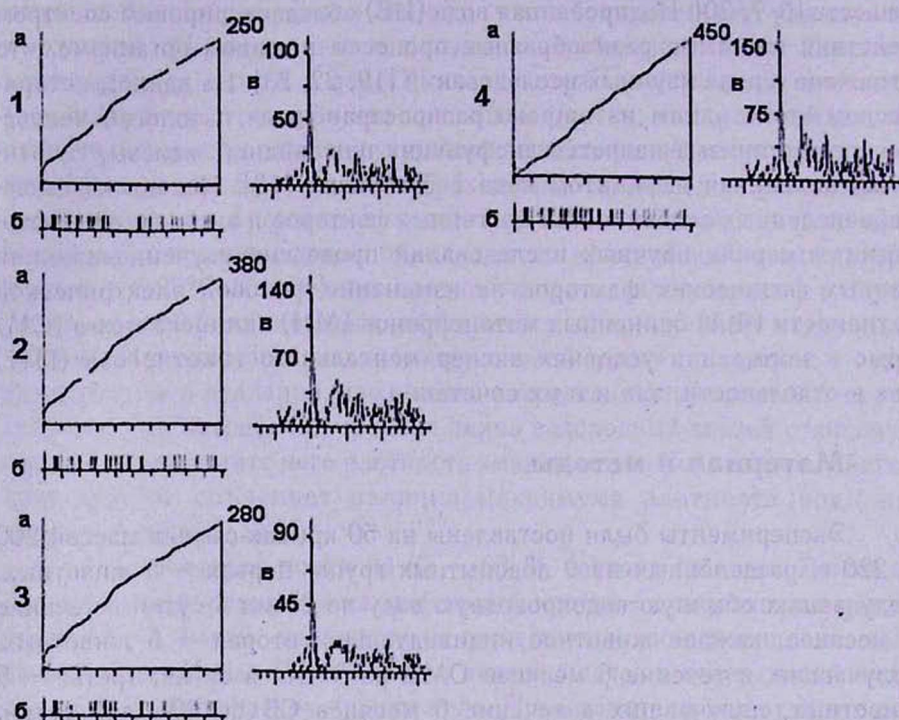


Рис. 1. Куммулятивные (а) и суммированные (в) пре- и постстимульные гистограммы внеклеточной фоновой активности одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга крыс, получавших обычную водопроводную воду (1, а, б, в); одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга крыс, получавших в течение 6 месяцев омагниченную воду (2, а, б, в); одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга у животных, получавших в течение 6 месяцев структурированную воду (3, а, б, в) и одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга крыс, получавших в течение 6 месяцев йодированную воду (4, а, б, в). Глубина отведения 4 мотонейронов – 1300 микрон.

На «а»: ордината – число импульсов до и после стимуляции нерва, абсцисса – время регистрации импульсного потока; на «б»: картина импульсного потока после стимуляции нерва в избранном интервале времени; на «в»: ордината – процент импульсов (в бинах) от числа проб, абсцисса – последовательность бинов

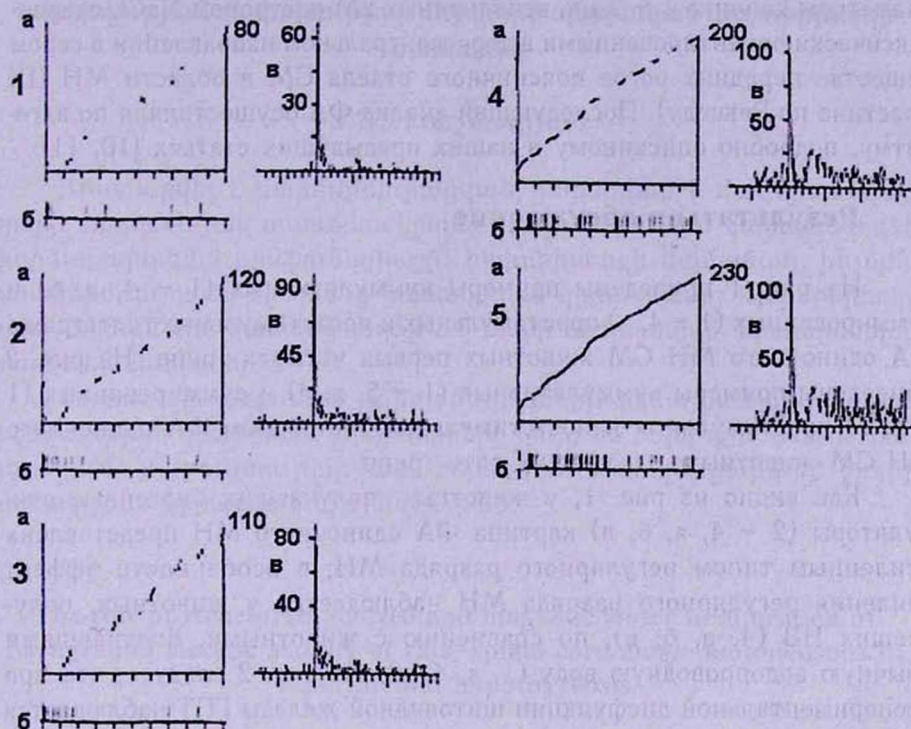


Рис. 2. Куммулятивные (а) и суммированные (в) пре- и постстимульные гистограммы внеклеточной фоновой активности одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга у животных с гипотиреозом, получавших в течение 6 месяцев обычную водопроводную воду (1, а, б, в); одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга у животных с гипотиреозом, получавших в течение 6 месяцев омагниченную воду (2, а, б, в); одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга у животных с гипотиреозом, получавших в течение 6 месяцев структурированную воду (3, а, б, в); одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга у животных с гипотиреозом, получавших в течение 6 месяцев йодированную воду (4, а, б, в); одиночного мотонейрона вентрального рога спинного мозга у животных с гипотиреозом, получавших в течение 6 месяцев сочетанный комплекс омагниченной, структурированной и йодированной воды (5, а, б, в). Глубина отведения 5 мотонейронов – 1300 микрон.

На «а»: ордината – число импульсов до и после стимуляции нерва, абсцисса – время регистрации импульсного потока; на «б»: картина импульсного потока после стимуляции нерва в избранном интервале времени; на «в»: ордината – процент импульсов (в бинах) от числа проб, абсцисса – последовательность бинов

необходимого режима записи ФА одиночного МН СМ. Отведение ФА исследуемых МН проводили стеклянными микроэлектродами с диаметром кончика 1 – 2 мк, заполненных 2М раствором NaCl, стереотаксически ориентированными в дорсовентральном направлении в сером веществе передних рогов поясничного отдела СМ в области МН (IX пластина по Рекседу). Последующий анализ ФА осуществляли по алгоритму, подробно описанному в наших предыдущих статьях [10, 11].

Результаты и обсуждение

На рис. 1 приведены примеры куммулятивных (1 – 4, а, б) и суммированных (1 – 4, в) претимульных и постстимульных гистограмм ФА одиночного МН СМ животных первых четырех групп. На рис. 2 приведены примеры куммулятивных (1 – 5, а, б) и суммированных (1 – 5, в) претимульных и постстимульных гистограмм ФА одиночного МН СМ животных следующих пяти групп.

Как видно из рис. 1, у животных, получавших биогенные стимуляторы (2 – 4, а, б, в) картина ФА одиночного МН представлена усиленным типом регулярного разряда МН; в особенности эффект усиления регулярного разряда МН наблюдается у животных, получавших ИВ (4, а, б, в), по сравнению с животными, получавшими обычную водопроводную воду (1, а, б, в). Из рис. 2 следует, что при экспериментальной дисфункции щитовидной железы ГПТ наблюдается закономерность перехода регулярного типа разряда МН в патологический (пачечный) разряд МН (1, а, б, в) у животных, получавших обычную водопроводную воду. У животных с ГПТ, получавших ОМВ (2, а, б, в), наблюдается постепенная нормализация картины ФА МН, но сохраняется пачечный тип разряда МН. У животных с ГПТ, получавших СВ, наблюдается картина ФА МН почти аналогичная картине ФА МН у животных с ГПТ, получавших ОМВ (3, а, б, в). У животных с ГПТ, получавших ИВ, происходит более выраженная нормализация картины ФА МН по сравнению с животными с ГПТ, получавшими ОМВ и СВ (4, а, б, в). Наиболее резкая картина нормализации ФА МН наблюдается у животных с ГПТ, с явлением обратного перехода пачечного типа разряда МН в регулярный тип разряда МН, получавших сочетанный комплекс ОМВ, СВ и ИВ в определённых дозировках (5, а, б, в).

Учитывая результаты ранее проведённых исследований по изучению действия СВ и ИВ [12 – 14], а также данные проведенного нами исследования, высказывается предположение о протекторном действии сочетанного комплекса СВ, ИВ и ОМВ на фоновую активность одиночных мотонейронов спинного мозга при гипотиреозах.

Ստրուկտուրացված, յոդացված և մագնիսացված ջրերի դերը ողնուղեղի առանձին շարժանեյրոնների ֆոնային էլեկտրական ակտիվության փոփոխության մեջ փորձարարական հիփոթիրեոզի ժամանակ

S.U. Խաչատրյան

Կատարվել է ստրուկտուրացված, յոդացված և մագնիսացված ջրերի ազդեցության ուսումնասիրումը առնետների մոտ վահանագեղձի փորձարարական դիսֆունկցիայի՝ հիփոթիրեոզի ժամանակ, ինչպես առանձին, այդպես էլ նրանց համակցված կիրառմամբ: Հիփոթիրեոզը առաջացնում էին վահանագեղձի 2/3 մասի հեռացմամբ, պահպանելով հարվահանագեղձերը:

Ողնուղեղի առանձին շարժանեյրոնների ֆոնային էլեկտրական ակտիվության գրանցման արդյունքները ցույց են տվել դրա ստույգ բարելավում՝ ստրուկտուրացված, յոդացված և մագնիսացված ջրերի համակցված կիրառման պայմաններում:

The role of structured, iodized and magnetic water in alteration of background electric activity of rats' spinal cord single motoneurons in experimental hypothyreosis

T. S. Khachatryan

The role of structured, iodized and magnetic water in experimental dysfunction of the thyroid gland – hypothyreosis was studied at their separate as well as combined use.

Hypothyreosis was caused by removing the 2/3 part of the thyroid gland with preservation of parathyroid glands. The results of the registration of the background electric activity of single motoneurons of spinal cord in the rats demonstrated a steadfast normalizing effect of the combined action of structured, iodized and magnetic water at hypothyreosis.

Литература

1. Гаврюченков Ф. Г., Курочкин М. И., Потехин А. А., Рабинович В. А. Химия. Справочное руководство. Л., 1975, с. 20.
2. Де Робертис Э., Новинская В., Сазс Ф. Биология клетки. 1967, с. 35 – 37.
3. Кнунянц, И. Л. Химическая энциклопедия. т. 1., М., 1988, с. 209.
4. Крицман В. А., Станцо В. В. Энциклопедический словарь юного химика. М., 1982, с. 24 – 28.
5. Мамаев В. А., Мухин Ю. В., Кромм Д. С. Врачеватели древности: экскурс в историю. М., 1988, с. 12 – 17.
6. Матинян Л. А., Киприян Т. К., Хачатрян Т. С. Сравнительное изучение изменений

- частоты сердечного ритма у крыс при действии обыкновенной йодированной и йодированной талой воды. Ж. Вестник МАНЭБ, 2006, вып. 2, т. 11, 6, с. 176 – 177.
7. Матинян Л. А., Нагапетян Х. О., Киприян Т. К., Авакян А. Э., Хачатрян Т. С. Особенности влияния структурированной воды на электрокардиограмму крыс в норме и при экспериментальном гипотиреозе. Ж. Вестник МАНЭБ, 2007, т. 12, 4, с. 184 – 186.
8. Петрянов И. В. Самое необыкновенное вещество в мире. М., 1975, с. 3 – 17.
9. Спенглер О. А. Слово о воде. Л., 1980.
10. Хачатрян Т. С. Действие лидазы и тироксина на фоновую электрическую активность одиночных пирамидных нейронов коры больших полушарий крыс. Биол. журн. Армении, 2007, т. 59, 3 – 4, с. 198 – 202.
11. Хачатрян Т. С. Протекция тироксином изменений вызванной активности повреждённых травмой одиночных мотонейронов спинного мозга крыс. Биол. журн. Армении, 2008, т. 60, 3, с. 64 – 67.
12. Bulliyya G., Dwibedi B., Mallick G., Sethy P. G., Kar S. K. Determination of iodine nutrition and community knowledge regarding iodine deficiency disorders in selected tribal blocks of Orissa, India. J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 2008, 21, v. 1, p. 79 – 87.
13. Curnow P., Booth T. G. The transition state for integral membrane protein folding. J. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2009, 106, v. 3, p. 773 – 778.
14. Guilherme M. R., Moia T. A., Reis A. V., Paulino A. T., Rubira A. F., Mattoso L. H., Muniz E. C., Tambourgi E. B. Synthesis and water absorption transport mechanism of a pH-sensitive polymer network structured on vinyl-functionalized pectin. J. Biomacromolecules, 2009, 10, v. 1, p. 190 – 196.
15. Isai K., Suwa M., Watarai H. Pulsed magnetic field faraday imaging of diamagnetic liquids. J. Anal. Sci., 2009, 25, v. 1, p. 1 – 3.
16. Jacob M., Sutton B. P. Algebraic decomposition of fat and water in MRI. J. IEEE Trans. Med. Imaging, 2009, 28, v. 2, p. 173 – 184.
17. Larsson E. M. Movement of water molecules and blood flow show the details of brain. J. Lakartidningen, 2008, 105, v. 47, p. 3430 – 3436.
18. Laukarrinen J., Koobi P., Kalliovalkama J., Sand J., Mattila J., Turjanmaa V., Porsti I., Nordback I. Bile flow to the duodenum is reduced in hypothyreosis and enhanced in hyperthyreosis. J. Neurogastroenterol. Motil., 2002, 14, v. 2, p. 183 – 188.
19. Li S. M., Zhang G. H., Sun F., Wang P. H., Zhang Z. Z., Li X. W., Li S. H. Field study on the change of urinary iodine levels among family members with iodine content of 5 - 150 microg/L in drinking water before and after non-iodized salt intervention. J. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi (China), 2008, 29, v. 8, p. 767 – 770.
20. Lombardo T. G., Giovambattista N., Debenedetti P. G. Structural and mechanical properties of glassy water in nanoscale confinement. J. Faraday Discuss., 2009, 141, p. 359 – 376.
21. Mellon E. A., Beesam R. S., Kasam M., Baumgardner J. E., Borthakur A., Witschey W. R. Jr., Reddy R. Single shot T1rho magnetic resonance imaging of metabolically generated water in vivo. J. Adv. Exp. Med. Biol., 2009, 645, p. 279 – 286.
22. Ren Q., Fan J., Zhang Z., Zheng X., Delong G. R. An environmental approach to correcting iodine deficiency: supplementing iodine in soil by iodination of irrigation water in remote areas. J. Trace Elem. Med. Biol., 2008, 22, v. 1, p. 1 – 8.
23. Weng H. X., Yan A. L., Hong C. L., Qin Y. C., Pan L., Xie L. L. Biogeochemical transfer and dynamics of iodine in a soil-plant system. J. Environ. Geochem. Health, 2008, 18, p. 10 – 16.

УДК 616.151.5+547.953+543.646

Особенности про- и антикоагулянтного действия сверхнизких концентраций фосфолипидов различных категорий и их азотистых оснований

С.С.Овакимян

*Научно-технологический центр органической и
фармацевтической химии НАН РА
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26*

Ключевые слова: фибриноген, фибрин, свертывание крови, фосфолипиды, сверхнизкие дозы, тромбопластическая активность, лизофосфатидилхолины, азотистые основания, протромбиновое время, гемокоагуляция

Внутрисосудистое фибринообразование характеризуется глубокими расстройствами биохимии свертывающей системы крови [23] с одновременными нарушениями количественных соотношений между нейтральными и кислыми категориями фосфолипидов (НФЛ и КФЛ соответственно), имеющими немаловажное значение в норме и патологии процесса гемокоагуляции [33,34]. Присутствие ФЛ в составе фибриногена [12,24] свидетельствует об участии этих соединений в тромбообразовательной функции крови. Процесс трансформации фибриногена в фибрин, сопровождающийся уменьшением количественного содержания КФЛ и возрастанием уровня НФЛ, вносит существенные сдвиги в соотношения между указанными группами ФЛ, решающим образом влияющими на формирование принципиально нового стереотипа функционирования систем тромбообразования.

Результаты проведенных исследований сообщают принципиально новую научную информацию об особенностях влияния биохимической активности различных концентраций НФЛ и КФЛ на процесс гемокоагуляции. Это касается фосфатидилхолинов (ФХ), лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), сфингомиелинов (СФМ), фосфатидилсеринов (ФС), а также входящих в их структуру фосфорных эфиров некоторых азотистых оснований типа фосфохолина, фосфоэтаноламина и фосфосерина. Ярко выраженное стимулирующее и ингибирующее действие указанных соединений на протромбиновое время (ПВ), тромбопластическую активность (ТА), время свертывания крови (ВСК), количество фибриногена (Ф) и фибринолитическую

активность (ФА) характеризуется в каждом конкретном случае их про- и антикоагулянтной активностью [28,29,35].

Материал и методы

Определение ПВ производили по Квику в модификации Кудряшова [25], ТА – по Кудряшову, ВСК – по Ли-Уайту, количество Ф и ФА – по Бидвелу [1]. В исследованиях были использованы стандарты химически чистых препаратов ФЛ и отмеченных фосфорных эфиров азотистых оснований производства «Сигма» (США).

Навески ФЛ растворяли в малых объемах хлороформа, служивших источниками для приготовления соответствующих разведений в концентрациях 0,005; 0,01; 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9 и 1,0 мг испытуемого вещества. К соответствующему разведению ФЛ прибавляли необходимое количество воды с целью получения стойкой эмульсии, разливаемой в необходимых объемах по опытным пробиркам, помещаемым с целью полного удаления следов хлороформа и получения сухих остатков ФЛ на дне пробирок в водяную баню при 37°C с последующим перенесением их в вакуумный эксикатор на несколько часов и затем добавлением в них нужных количеств растворов хлористого кальция и тромбопластина (Т) с тщательным перемешиванием содержимого до образования гомогенно-мутной смеси, рН которой стабилизировали в пределах 7,1-7,4. Перед анализом пробирки вновь помещались в водяную баню при 37°C. Растворы фосфорных эфиров азотистых оснований готовились на 0,85% физиологическом растворе.

Результаты и обсуждение

Согласно данным, приведенным на рис.1, ФХ в концентрации 0,005-0,5 мг вызывал заметное сокращение ПВ от 25 до 20 сек. Дальнейшее увеличение его дозы до 0,7; 0,9 и 1,0 мг сопровождалось постепенным удлинением ПВ, достигавшим первоначального уровня и даже больших величин. В отличие от ФХ фосфохолин во всех использованных концентрациях вызывал закономерное, постепенно нараставшее сокращение ПВ от 24 до 16 сек.

Примечательно, что данные по действию различных доз ФХ на динамику ПВ оказались значительно более демонстративными при использовании одних и тех же концентраций ЛФХ, как это показано на рис. 2. Согласно приведенному демонстрационному материалу, низкие дозы ЛФХ, в диапазоне 0,005-0,2 мг, приводили к существенному сокращению ПВ от 29 до 20 сек с последующим его удлинением до 32 и более сек при испытании 0,5-1,0 мг того же активного начала.

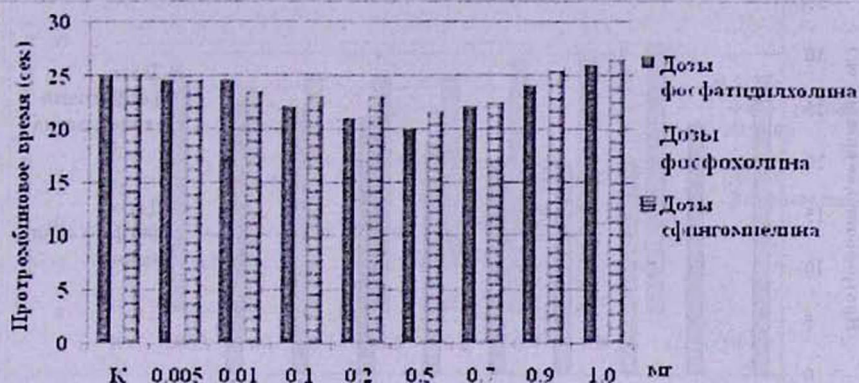


Рис. 1. Особенности действия различных концентраций фосфатидилхолина, фосфохолина и сфингомиелина на динамику протромбинового времени *in vitro*

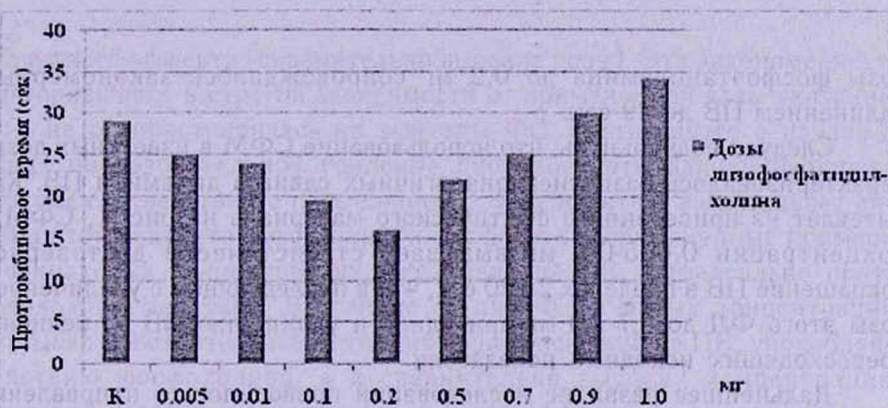


Рис. 2. Особенности действия различных концентраций лизофосфатидилхолина на динамику протромбинового времени *in vitro*

Как вытекает из данных, отраженных на рис.3, введение в исследуемую среду 0,005 ФЭ сопровождалось лишь незначительным сокращением ПВ, в то время как при концентрациях, колебавшихся в пределах 0,01; 0,1 и 0,2 мг, отмечалось его уменьшение от исходных 25 до 20 сек. В дозе же 0,5; 0,7; 0,9 и 1,0 мг ФЭ вызывал постепенное сокращение ПВ до его исходного уровня.

Примечательно при этом проявление ярко выраженного прокоагулянтного действия незначительных доз использованных фосфорных эфиров этаноламина в количестве 0,001; 0,01 и 0,03 мг, вызывавших заметное сокращение ПВ от 20 до 16 сек. Постепенное увеличение

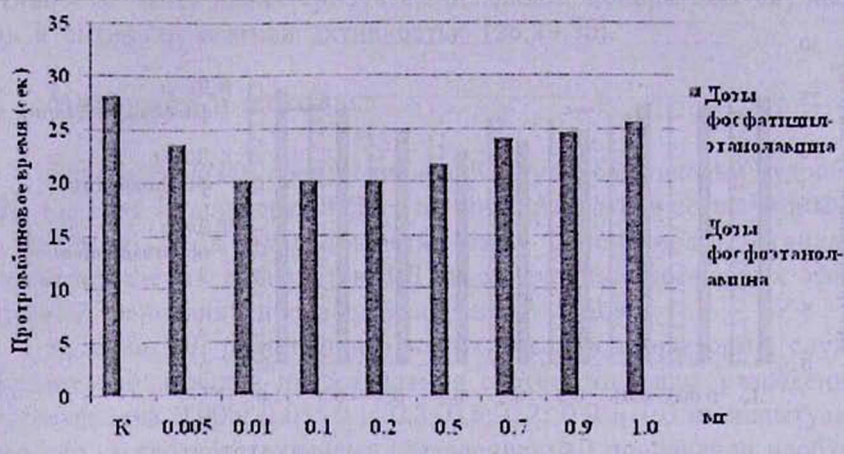


Рис. 3. Особенности действия различных концентраций фосфатидилэтанол-амина и фосфоэтанол-амина на динамику протромбинового времени *in vitro*

дозы фосфоэтанол-амина до 0,2 мг сопровождалось закономерным удлинением ПВ до 29 сек.

Следует подчеркнуть, что использование СФМ в известных дозах характеризовалось развитием аналогичных сдвигов динамики ПВ. Как вытекает из приведенного фактического материала на рис. 1, СФМ в концентрации 0,005-0,5 мг вызывает статистически достоверное сокращение ПВ в пределах 25-20 сек, что в последующем с увеличением дозы этого ФЛ до 0,7-1,0 мг приводило к удлинению ПВ до величин, превосходящих исходные показатели.

Дальнейшее развитие исследований проводилось в направлении изучения особенностей действия на процесс гемокоагуляции основного представителя КФЛ – ФС и фосфорного эфира его азотистого основания – серина. Как вытекает из рис. 4, введение в опытную пробирку 0,005 - 0,5 мг ФС не сопровождалось заметными отклонениями ПВ от нормы и колебалось в пределах 25-26 сек. Вместе с тем его концентрации в пределах 0,7 - 1,0 мг вызвали проявление антикоагулянтного эффекта в виде возрастания величины ПВ до 28, 29 и 30 сек.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о существовании тесной взаимосвязи между изменениями в величине ПВ и концентрацией в среде изученных ФЛ и азотистых оснований, входящих в их строение (опыты *in vitro*). Примечательно, что динамика ПВ под действием ФХ, ФЭ и СФМ отличается своей однотипностью и характеризуется его первоначально чувствительным сокращением (малые дозы), сменяющимся последующим развитием антикоа-

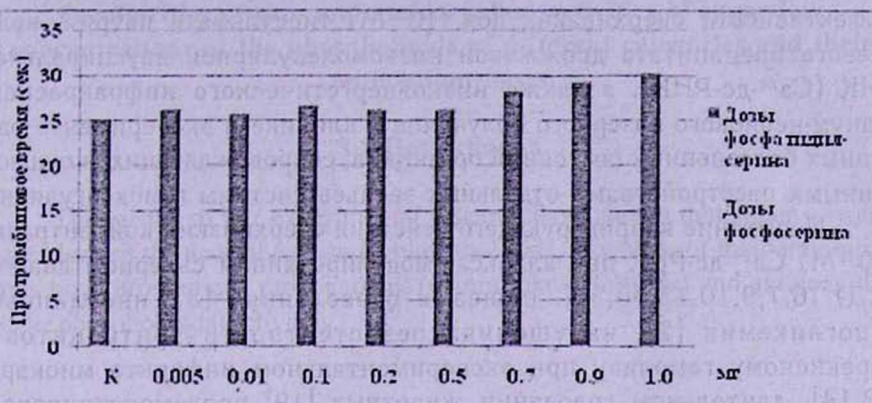


Рис. 4. Особенности действия различных концентраций фосфатидилсерина и фосфосерина на динамику протромбинового времени *in vitro*

гулянтного эффекта (сравнительно высокие дозы). Эта закономерность, повторявшаяся в строгой зависимости от примененной дозы указанных ФЛ, не распространялась на эффекты ФС, вызывавшего с начала до конца последовательное усиление противосвертывающей реакции в строгом соответствии с повышением его количества. Заслуживает внимания тот факт, что фосфохолин и фосфосерин, примененные примерно в одинаковых концентрациях, оказывали на ПВ диаметрально противоположное действие. В отличие от них ФЭ в малых концентрациях оказывал чувствительное стимулирующее действие на ПВ, уподобляясь действию фосфохолина, а в сравнительно высоких концентрациях приводил к развитию противоположного эффекта, как это отмечалось при испытании фосфосерина.

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать, что специфика действия изученных ФЛ на ПВ во многом зависит от природы азотистого основания, входящего в их строение. Добытый нами фактический материал со всей убедительностью подчеркивает исключительную правомерность развиваемой в настоящее время концепции проф. Е.Б.Бурлаковой [3-5] о высокой степени результативности сверхнизких доз факторов химической и физической природы, в том числе физиологически активных соединений и лекарственных препаратов. Достоверность подобных положений нашла свое подтверждение во многих научных центрах стран ближнего и дальнего зарубежья. Они в значительной степени нашли свое отражение и в результатах проведенных нами исследований последних лет. По сути своей результаты проведенных нами фундаментальных работ проде-

монстрировали со всей очевидностью высокую степень терапевтической эффективности сверхнизких доз (10^{-12} М) тиосульфата натрия, кальциевого преципитата дрожжевой низкомолекулярной двуспиральной РНК (Ca^{2+} -дс-РНК), а также низкоэнергетического инфракрасного гелиум-неонового лазерного облучения в клинике и эксперименте различных болезненных состояний организма, сопровождающихся существенными расстройствами отдельных звеньев системы гемостаза.

Испытание корректирующего действия сверхнизких концентраций (10^{-12} М) Ca^{2+} -дс-РНК при аллоксан-модулированном сахарном диабете (СД) [6,7,9,10,15,16,32], пищевых отравлениях [8], инсулиновой гипогликемии [2], нарушениях резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу при экспериментальном инфаркте миокарда [13,14], длительном голодании животных [19] продемонстрировало исключительно высокую степень целебного эффекта. Аналогичные закономерности были зарегистрированы нами и при изучении особенностей действия тиосульфата натрия в тех же концентрациях при гипоксии новорожденных [20-22], коразол-индуцированных эпилептиформных припадках [26,27], а также под действием ультрафиолетового [11,18,31] и низкоэнергетического инфракрасного гелиум-неонового лазерного облучений [17,30]. При этом следует особо акцентировать несравненно высокий уровень антистрессорного антиоксидантного действия сверхнизких доз примененных нами факторов химической и физической природы при их сочетанном комбинированном использовании [10], что, по всей вероятности, совершается по принципам биологически оправданного синергизма в активности факторов одностороннего, в данном случае, антиоксидантного действия.

Поступила 11.12.09

Ֆոսֆոլիպիդների տարբեր առանձնատեսակների և նրանց ազոտային հիմքերի գերցածր քանակների խթանիչ և արգելակիչ ազդեցությունը արյան մակարդունակության վրա

Ս.Ս.Հովակիմյան

Կատարված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ չեզոք և թթու ֆոսֆոլիպիդների և նրանց կառուցվածքում գտնվող ազոտային հիմքերի ֆոսֆորական եթերների գերցածր քանակները ցուցաբերում են վառ արտահայտված խթանիչ (չեզոք ֆոսֆոլիպիդներ) և արգելակիչ (թթու ֆոսֆոլիպիդներ) ազդեցություն արյան մակարդունակության արագության վրա:

Peculiarities of pro- and anticoagulant activities of super low concentrations of the phospholipids of different categories and their ammonium bases

S.S.Hovakimyan

The results of our experimental research have shown that super low concentrations of the neutral and acidic phospholipids, as well as of their ammonium bases have pronounced procoagulant (neutral phospholipids) and anticoagulant (acidic phospholipids) activities.

Литература

1. Андреев Г.В. Определение фибриногена и фибринолитической активности в крови при патологических состояниях. Пробл. гематол. и перелив. крови, 1962, т. 9, с. 31-36.
2. Бдоян О.К., Едоян Л.В., Казарян А.В., Карагезян К.Г. Особенности качественно-количественных изменений фосфолипидов в эритроцитарной массе и мембранах эритроцитов белых крыс с инсулиновой гипогликемией. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 1, с. 44-47.
3. Бурлакова Е.Б. Эффект сверхмалых доз. Вестник РАН, 1994, т. 64, 5, с. 425-431.
4. Бурлакова Е.Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности. Рос. хим. журнал, 1999, т. 43, 5, с. 3-11.
5. Бурлакова Е.Б. Действие фенозана и экзогенного ацетилхолина на ацетилхолинэстеразу и систему липидной пероксидации в мембранах клеток головного мозга. Рос. хим. журнал, 1999, т. 43, 5, с. 63-71.
6. Едоян Л.В., Карян Ш.С., Едоян А.Р., Карагезян К.Г. Особенности действия сверхмалых доз кальциевого преципитата двуспиральной РНК при нарушении углеводного и фосфолипидного метаболизма у аллоксандиабетических белых крыс. Информационные технологии и управление, Ереван, 2003, т. 2, с. 212-218.
7. Едоян Л.В., Карян Ш.С., Амирханян О.М., Джанполадян Е.Г., Поладян А.А., Арутюнян В.М., Едоян А.Р., Карагезян К.Г. Особенности нарушений процессов свободно-радикального окисления липидов в митохондриях аллоксандиабетических белых крыс и пути их эффективного корригирования применением сверхмалых доз Ca^{2+} -дс-РНК. International Journal on Immunorehabilitation, 2003, v. 5, 1, p. 87.
8. Едоян А.Р., Карагезян М.К., Бояджян А.С., Осипян Л.Л., Овсепян Л.М. Особенности действия сверхмалых доз Ca^{2+} -дс-РНК в нормализации обмена фосфолипидов при отравлениях микотоксином зеараленоном и аллоксановым диабетом. II Международная конференция по химии органических и элементоорганических пероксидов – ПЕРОКСИДЫ, тез. докл., М., 2003, тез. С37. с.183-184.
9. Едоян А.Р., Карян Ш.С., Едоян Л.А., Арутюнян В.М., Акопян Г.С., Карагезян К.Г. Эффекты сочетанного применения сверхмалых доз кальциевого преципитата дрожжевой низкомолекулярной двуспиральной РНК с тиосульфатом натрия на метаболизм жирных кислот головного мозга белых крыс с аллоксановым диабетом. Современные вопросы сахарного диабета, Материалы VII ежегодной научной сессии, Ереван, 2003, с. 62-63.
10. Едоян А.Р., Овакимян С.С., Амирханян Л.Т., Василян А.В., Овсепян Л.М., Карян Ш.С., Едоян Л.В., Карагезян К.Г. Комбинированная антиоксидантотерапия как

эффективный регулятор нарушений тканевых процессов фосфолипидного метаболизма при сахарном диабете в эксперименте. I Всероссийская конференция по иммунотерапии, Сочи, 2003, т. 5, 1, с. 87.

11. Казарян А.В. Особенности структурных изменений фосфолипидов головного мозга белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. Изд. Международной конференции "Ломоносов, 2005", М., 2005, с. 437-439.
12. Карагезян К.Г. О фосфолипидном составе препаратов фибриногена и фибрина нормальной свежей бычьей крови. Биол. ж. АН Арм. ССР, 1968, т. 21, 2, с. 16-24.
13. Карагезян К.Г., Мелкумян А.В., Геворкян Д.М., Овакимян С.С., Погосян А.Ю., Данилова Л.Л., Ордян В.В., Геворкян Г.А., Эдильян М.М., Карагезян М.К. Особенности нарушений молекулярных механизмов регуляции резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу и формирования гипоксического синдрома при остром крупноочаговом инфаркте миокарда. Вестник хирургии Армении, 1995, 3, с. 57-63.
14. Карагезян К.Г., Мелкумян А.В., Геворкян Д.М., Овакимян С.С., Карагезян М.К., Погосян А.Ю., Эдильян М.М., Геворкян Г.А., Данилова Л.Л., Ордян В.В., Элбакян Г.В. Гипоксический синдром в патогенезе расстройств резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу в клинике острого крупноочагового инфаркта миокарда. Мед. наука Армении НАН РА, 1995, т. XXXV, 1-2, с. 80-87.
15. Карагезян К.Г., Едоян А.Р., Едоян Л.В., Овсепян Л.М. Воздействие сверхмалых доз модифицированной двуспиральной РНК на жирнокислотный состав фосфолипидов мозговой ткани аллоксандиабетических белых крыс. ДНАН РА, 2003, т. 103, 3, с. 251-256.
16. Карагезян К.Г., Едоян А.Р., Карян Ш.С., Едоян Л.В. Особенности нормализующего действия сочетанного применения сверхмалых доз кальциевого преципитата двуспиральной РНК с тиосульфатом натрия на метаболизм жирных кислот головного мозга белых крыс с аллоксановым диабетом. ДНАН РА, 2003, т. 103, 4, с. 336-341.
17. Карагезян К.Г., Едоян А.Р., Овсепян Л.М., Едоян Л.В., Аганянц М.А., Карян Ш.С., Мартиросян Э.А. Особенности количественных сдвигов нейтральных и кислых гликолипидов в крови аллоксандиабетических белых крыс и эффекты низкоэнергетического гелиум-неонового лазерного облучения на этом фоне. Международная Академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности, Вестник. СПб., 2003, т. 8, 4, с. 194-196.
18. Мартиросян А.А., Казарян А.В., Секоян Э.С., Карабашян Л.В., Джанполадян Е.Г., Амирханян О.М., Овакимян С.С., Овсепян Л.М., Данилова Л.Л. Специфика корригирующего действия ультрафиолетового облучения при нарушениях резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу у белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. Аллергология и иммунология, Афины, 2005, т. 6, 3, с. 368.
19. Мелкумян А.В., Едоян О.К., Тер-Григорян А.С., Едоян Л.В., Казарян А.В., Карагезян К.Г. Особенности нарушений фосфолипидов в мозговой и печеночной тканях белых крыс при оксидативном стрессе, моделированном различными сроками голодания. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 4, с. 9-15.
20. Мелкумян А.В. Дезинтеграция фосфолипидного компонента и нарушения антирадикальной защиты при гипоксических состояниях новорожденных и пути по их эффективной коррекции и нормализации. VII Международная конференция "БИОАНТИОКСИДАНТ". М., 2006, с. 191-193.
21. Мелкумян А.В. Особенности нарушений резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу как тяжелейшее осложнение гипоксий новорожденных и корригирующее действие тиосульфата натрия на этом фоне. ДНАН РА, Ереван, 2007, т. 107, 3, с. 279-284.
22. Мелкумян А.В. Динамика качественно-количественных изменений фосфолипидов в крови новорожденных с гипоксическим синдромом и особенности терапевтической эффективности сверхнизких доз тиосульфата натрия на этом фоне. Мед. наука Армении НАН РА, 2007, т. XLVII, 2, с. 38-43.

23. Овакимян С.С. Фосфолипиды фибриногена и изменение их содержания в процессе фибринообразования. Дис. канд.биол.наук, Ереван, 1970, 195 с.
24. Овакимян С.С., Карагезян К.Г. Фосфолипиды фибриногена и их изменения в процессе фибринообразования. Биол. ж. АН Арм. ССР, 1970, т. 23, 2, с. 18-23.
25. Предтеченский Б.Е. Лабораторные методы исследования. М., 1950, т. 11, с. 113.
26. Симомян Л.А., Симомян А.А., Бадалян Р.Б., Маргарян А.С., Симомян Р.А., Карагезян К.Г. Корректирующий эффект α -токоферола и тиосульфата натрия на активность АТР-фосфогидролазы в митохондриях печени крыс с моделированным коразолом эпилептиформным припадком. Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности. Вестник, СПб., 2005, т. 10, 5, с. 174-176.
27. Симомян Л.А. Дисбаланс между анти- и прооксидантными статусами при эпилепсии у подростков. Биол. ж. НАН РА, 2004, т. 56, 3-4, с. 232-235.
28. Chargaff E., Bendich A., Cohen S.S. The thromboplastic protein structure properties disintegration. J. Biol. Chem., 1944, v. 156, p. 161-166.
29. Chargaff E. Studies on the mechanism of the thromboplastic effect. J. Biol. Chem., 1948, v. 133, p. 253-257.
30. Edoyan A.R., Karageuzyan K.G. Hovsepyan L.M. Effect of super small doses of low energetic He-Ne irradiation on phospholipids in brain at alloxan diabetes. Journal of Neurochemistry, 2003, v. 85, suppl.1, abstr. N CP01-10, p. 70.
31. Ghazaryan A.V., Hovsepyan L.M., Karageuzyan K.G. Specificities of phospholipids metabolism in rat brain tissue under the conditions of diabetes mellitus, modulated by alloxan. Iranian Journal of Biochemistry and Molecular Biology, Iran, 2005, p. 31.
32. Karageuzyan K.G., Sekoyan E.S., Hovsepyan L.M., Danilova L.L., Melkumyan A.V., Bdoyan H.K., Elbakyan G.V. Peculiarities of rat brain and erythrocytes phospholipids composition disorders at alloxan induced hyperglycemia and effects of RNA calcium precipitate on this background. Международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО "Проблемы биохимии, молекулярной, радиационной биологии и генетики", посвященный 100-летию академика Н.М. Сисакиана, Ереван, 2007, с. 75.
33. Lilly E. Some aspects of blood coagulation. Res. Today, 1959, v. 15, 2, p. 169-173.
34. Silver M.J., Turner D.L., Tocantins L.M. Phospholipid antithromboplastin. Amer. J. Physiol., 1957, v. 190, 8, p. 153-158.
35. Silver M.J. Role of calcium ions and phospholipids in platelet aggregation and plug formation. Amer. J. Physiol., 1965, v. 209, 6, p. 1128-1133.

Клиническая медицина

УДК 616.831-005.1-06 + 615.203+615.38

Статус антиоксидантной и прооксидантной систем при остром ишемическом инсульте, отягощенном и неотягощенном сахарным диабетом

Г.В. Цаканова¹, В.А. Айвазян¹, А.С. Бояджян¹,
Э.А. Аракелова¹, Г.С. Григорян²

¹Институт молекулярной биологии НАН РА

²Научно-медицинский центр «Святой Григорий Просветитель»
МЗ РА

0014, Ереван, ул. Асратяна, 7

Ключевые слова: ишемический инсульт, диабет, антиоксиданты, гидроперекиси липидов

Поражения церебральных структур при сосудистой ишемии головного мозга происходят в результате последовательного нарастания комплекса патологических расстройств на молекулярно-клеточном уровне, обусловленных снижением уровня кислорода артериальной крови, с одной стороны, и с другой – токсическим воздействием интермедиатов недоокисленного кислорода – окислительным стрессом. Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе острого ишемического инсульта (ИИ). Образование свободных радикалов и последующее повреждение ими тканей являются одним из существенных факторов, определяющих тяжесть протекания и исход ИИ [1, 7, 10]. Высокое содержание в мозговой ткани полиненасыщенных жирных кислот, наиболее подверженных индуцируемой свободными радикалами перекиссации, и ионов железа, катализирующих генерацию свободных радикалов, на фоне относительно низкого содержания ферментов, катализирующих нейтрализацию свободных радикалов, делает этот орган наиболее уязвимым к окислительному стрессу [4, 6, 8]. Вследствие нарушения структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера у больных ИИ, индуцируемые ишемией деструктивные процессы находят свое отражение и на системном уровне и регистрируются как в спинномозговой жидкости, так и кровотоке [2, 11].

С другой стороны, известно, что поздние осложнения диабета, в частности диабетические ангиопатии церебральных артерий, приводят

к нарушению микроциркуляции и способствуют развитию ишемии мозга. Сахарный диабет является одним из факторов риска ИИ, и распространенность ИИ, тяжесть его протекания и частота летальных исходов среди больных диабетом намного выше, чем у тех, кто им не страдает [3, 12]. Сравнительный анализ молекулярных механизмов, ответственных за развитие индуцируемых ишемией деструктивных процессов у больных ИИ, отягощенным и неотягощенным сахарным диабетом, может в значительной степени повысить эффективность прогнозирования, профилактики и лечения ИИ у больных сахарным диабетом.

В настоящей работе проведен сравнительный анализ функционального статуса антиоксидантной системы организма и интенсивности индуцируемого оксидативным стрессом процесса перекисного окисления липидов в крови больных ИИ, неотягощенным и отягощенным сахарным диабетом типа 2 (ИИд). В исследование были также вовлечены здоровые лица (ЗЛ) в качестве контроля.

Материал и методы

Среднестатистическая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Среднестатистическая характеристика исследуемых групп

Исследуемая группа	ИИ	ИИд	ЗЛ
п	39	35	38
Возраст ($M \pm \sigma$), лет	69 $\pm$ 9	69 $\pm$ 9	55 $\pm$ 9
Женщины/ мужчины	13/26	11/24	21/17

Среди больных ИИ у 7 пациентов наблюдался кардиоэмболический инсульт, а у 32 – атеротромбоэмболический. У 5 больных зона инфаркта была локализована в стволовой части мозга, а у 34 – в корково-подкорковых участках полушарий головного мозга. 27 пациентов страдали атеросклерозом, 17 – артериальной гипертонией, 9 – ишемической болезнью сердца, 4 – застойной сердечной недостаточностью и 8 – мерцательной аритмией. Среди больных ИИд у 7 пациентов наблюдался кардиоэмболический инсульт, у 28 – атеротромбоэмболический, у 5 больных зона инфаркта была локализована в стволовой

части мозга, а у 30 – в корково-подкорковых участках полушарий головного мозга. 33 пациента страдали атеросклерозом, 16 – артериальной гипертонией, 6 – ишемической болезнью сердца, 12 – застойной сердечной недостаточностью и 7 – мерцательной аритмией. Средняя давность заболевания диабетом у больных ИИД составляла 11 ± 7 лет ($M \pm y$). У всех больных ИИД наблюдались ангио- и невропатии, характерные для поздних этапов развития диабета.

Больные ИИ и ИИД находились на лечении в НМЦ «Святой Григорий Просветитель» МЗ РА. Диагностирование больных проводилось врачами вышеотмеченного центра согласно Международной классификации болезней (10-е издание; МКБ-10). Группу ЗЛ (без наследственной отягощенности ИИ, инфарктом миокарда и сахарным диабетом) составили сотрудники НАН РА. Никто из субъектов исследования не страдал онкологическими или аутоиммунными заболеваниями, не переносил инфаркт миокарда, острых инфекционных заболеваний и не подвергался хирургическим операциям как минимум за 12 месяцев до забора крови. Все субъекты дали согласие предоставить кровь для проведения настоящего исследования. На проведение последнего было также получено разрешение Комитета по этике Института молекулярной биологии НАН РА.

Забор крови проводили в 9:00 часов натощак пункцией из локтевой вены. У больных ИИ и ИИД забор крови проводили на первый день от начала инсульта. Пробы сразу помещали в лед, затем центрифугировали при 3000g в течение 10 минут и отбирали сыворотку, которую использовали в последующих экспериментах. Образцы сыворотки хранили при -30°C .

Общую активность неферментативных низкомолекулярных водорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови определяли фотохемилюминесцентным анализом на приборе Photochem (Analytik Jena AG, Germany). Определение проводили при использовании коммерческого набора соответствующих реагентов (ACW; Analytik Jena AG, Germany), включающего в качестве фотосенсибилизатора люминол и аскорбиновую кислоту в качестве стандарта. Антиоксидантная активность автоматически рассчитывалась программным обеспечением прибора Photochem в эквивалентных единицах концентрации аскорбиновой кислоты (ммоль/л).

Определение феррооксидазной активности церулоплазмينا в сыворотке крови проводили ранее описанным методом, при использовании в качестве субстрата железистого сульфата аммония (соль Мора) [5]. Активность выражали в микромолях продукта (железный сульфат аммония), образующегося в 1 л сыворотки за 1 мин (мкмоль/л/мин⁻¹).

Количественное содержание гидроперекисей липидов в сыворотке

крови, как показатель интенсивности процесса перекисного окисления липидов, определяли ранее описанным методом [9] и выражали в единицах оптической плотности при длине волны 480 нм (А480).

Статистическую обработку полученных данных, включающую непараметрический U-тест Манна-Уитни и корреляционный анализ Спирмена, проводили, используя программный пакет «SPSS-13». Значения $p < 0,05$ были приняты как статистически достоверные.

Результаты и обсуждение

Среднестатистические значения определенных нами параметров для всех четырех групп исследуемых лиц представлены в табл. 2.

Следует отметить, что нами не было выявлено какой-либо статистически достоверной корреляции между значениями определяемых параметров, с одной стороны, и возрастом и полом субъектов исследования, с другой.

Таблица 2

Показатели оксидативного стресса и функциональной активности антиоксидантной системы ($M \pm \sigma$) в сыворотке крови больных ИИ, ИИд и ЗЛ

Исследуемая группа (n)	Содержание гидроперекисей липидов, А480	Общая активность низкомолекулярных водорастворимых антиоксидантов, ммоль/л	Ферроксидазная активность церулоплазмينا, мкмоль/л/мин ⁻¹
ИИ (39)	0,09 ± 0,03	3,4 ± 1,1	475 ± 107
ИИд(35)	0,12 ± 0,04	2,8 ± 0,9	574 ± 129
ЗЛ (38)	0,03 ± 0,01	2,5 ± 0,8	429 ± 94

Примечание. Значения p даны в тексте

Результаты настоящего исследования показали значительное статистически достоверное повышение уровней гидроперекисей липидов в сыворотке крови в обеих группах больных по сравнению с группой ЗЛ. Так, у больных ИИ содержание гидроперекисей липидов в среднем в 3 раза, а у больных ИИд – в 4 раза превышает аналогичный пока-

затель ЗЛ ($p < 0,0001$). Повышенное содержание гидроперекисей липидов в крови у больных ИИ и ИИд является показателем интенсификации процесса перекисного окисления липидов, индуцируемого окислительным стрессом, характерным для патогенеза инсульта [1, 10]. Более высокие уровни гидроперекисей липидов в крови у больных ИИд, по сравнению с больными ИИ (в 1,3 раза, $p < 0,05$), по-видимому, и являются одним из факторов, определяющим более тяжелое протекание инсульта при его осложнении диабетом [3, 12].

Что касается общей активности низкомолекулярных водорастворимых антиоксидантов в сыворотке крови, то у больных ИИ она в среднем в 1,4 раза достоверно превышала эту активность у ЗЛ и в 1,3 раза таковую больных ИИд ($p < 0,0001$). У больных ИИд этот показатель достоверно не отличался от характерного для ЗЛ значения ($p > 0,05$).

В случае ферроксидазной активности церулоплазмينا статистически достоверные изменения наблюдались лишь у больных ИИд. Согласно полученным данным, в сыворотке крови больных ИИд ферроксидазная активность церулоплазмينا в среднем в 1,3 раза выше, чем в случае ЗЛ, а также больных ИИ ($p < 0,0001$). У больных ИИ этот показатель достоверно не отличался от характерного для ЗЛ значения ($p > 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что одним из компенсаторных механизмов в ответ на окислительный стресс при инсульте является повышение функциональной активности антиоксидантной системы. Причем, если в случае ИИ активация наблюдается на уровне низкомолекулярных неферментативных компонентов этой системы, то в случае ИИд активируется церулоплазмин – антиоксидант ферментативной природы. Иными словами, механизмы компенсаторного ответа на окислительный стресс на уровне антиоксидантов при ИИд отличны от таковых, наблюдаемых при ИИ. Очевидно, что характерные для патогенеза диабета сдвиги на метаболическом и молекулярно-клеточном уровне приводят к нарушению компенсаторных механизмов, обеспечивающих защиту организма от окислительного стресса при участии низкомолекулярных водорастворимых антиоксидантов неферментативной природы. Несмотря на то, что полученные нами данные не позволяют ответить на вопрос о том, каким образом характерные для патогенеза диабета сдвиги приводят к нарушению вышеотмеченных компенсаторных механизмов, результаты настоящего исследования наглядно демонстрируют необходимость применения низкомолекулярных водорастворимых антиоксидантов для повышения эффективности лечения ИИд.

Поступила 29.01.10

Հակաօքսիդանտային և պրօօքսիդանտային համակարգերը շաքարախտով բարդացած և առանց շաքարախտի սուր իշեմիկ կաթվածի ժամանակ

**Գ.Վ. Յականովա, Վ.Ա. Այվազյան, Ա.Ս. Բոյաջյան,
Է.Ա. Առաքելովա, Գ.Ս. Գրիգորյան**

Աշխատանքում համեմատվել են հակաօքսիդանտային համակարգի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը և լիպիդների պերօքսիդացման գործընթացի ինտենսիվությունը երկրորդ տիպի շաքարախտով բարդացած և առանց շաքարախտի իշեմիկ կաթվածով հիվանդների մոտ:

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ շաքարախտով բարդացած կաթվածի ժամանակ լիպիդների պերօքսիդացման գործընթացները ավելի ինտենսիվ են ընթանում քան առանց շաքարախտային բարդացումների կաթվածի դեպքում, ինչը, ըստ երևույթին, այն որոշիչ գործոններից է, որոնք պատասխանատու են կաթվածի ավելի ծանր կլինիկական ընթացքի համար շաքարախտով հիվանդների մոտ՝ համեմատած նրանց հետ, ովքեր շաքարախտով չեն տառապում: Յուրյ է տրված նաև, որ շաքարախտով բարդացած կաթվածի ժամանակ ի պատասխան օքսիդատիվ սթրեսին զարգացող կոմպենսատոր մեխանիզմները՝ հակաօքսիդանտների մակարդակով, տարբերվում են այն կոմպենսատոր մեխանիզմներից, որոնք նկատվում են առանց շաքարախտային բարդացումների կաթվածի դեպքում: Ստացված տվյալները վկայում են շաքարախտով բարդացած կաթվածի բուժման համար ջրալուծ ցածր մոլեկուլային զանգված ունեցող հակաօքսիդանտների կիրառման կարևորության մասին:

State of antioxidant and pro-oxidant systems in acute ischemic stroke complicated and non-complicated by diabetes mellitus

**G.V. Tsakanova, V.A. Aivazyan, A.S. Boyajyan, E.A. Arakelova,
G.S. Grigoryan**

In the work a comparative analysis of the functional activity of antioxidant system and intensity of lipid peroxidation process in ischemic stroke patients complicated and non-complicated by diabetes mellitus type 2 was performed. The results obtained suggest that stroke complicated by diabetes is characterized by higher intensity of the lipid peroxidation process as compared to stroke non-complicated by diabetes, that, probably, is one of the determining factors responsible for more severe clinical course of strokes in patients with diabetes mellitus compared to

those, who are not suffering from diabetes. It is also shown that mechanisms of the compensatory response to oxidative stress on the level of antioxidants in stroke patients complicated by diabetes differ from those detected in stroke non-complicated by diabetes. The data obtained testify to the importance of application of low molecular weight water soluble antioxidants in treatment of stroke complicated by diabetes.

Литература

1. Скворцова В.И., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К. и др. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2007, 107(1), с. 30-36.
2. Baskaya M.K., Muralikrishna A., Dogan R.A. et al. The biphasic opening of the blood-brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats. Neuroscience Letters, 1997, 226: 33-36.
3. Bonow R.O., Gheorghiade M. The diabetes epidemic: a national and global crisis. American Journal of Medicine, 2004, 8 (116 Suppl. 5A): 2S-10S.
4. Chan P.H. Role of oxidants in ischemic brain damage. Stroke, 1996, 27, p. 1124-1129.
5. Erel İ. Automated measurement of serum ferroxidase activity. Clinical Chemistry, 1998, 44: 2313-2319.
6. Evans P.H. Free radicals in brain metabolism and pathology. British Medical Bulletin, 1993, 49, p. 577-587.
7. Lee J.M., Ziffel G.J., Choi D.N. The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. Nature, 1999, 399, p. A7-A14.
8. McCord J.M. Iron, free radicals, and oxidative injury. Journal of Nutrition, 2004, 134, p. 3171S-3172S.
9. Mihaljevi B., Ra B.K., Ra D. The reevaluation of the ferric thiocyanate assay for lipid hydroperoxides with special considerations of the mechanistic aspects of the response. Free Radical Biology and Medicine, 1996, 21(1), 1996, p. 53-63.
10. Ozkul A., Akyola A., Yenisey C., Arpacic A., Kiyiloglu N., Tataroglu C. Oxidative stress in acute ischemic stroke. Journal of Clinical Neuroscience, 2007, 14(11), p. 1062-1066.
11. Stanimirovic D.B. Mediators of inflammation and blood-brain barrier permeability in cerebral ischemia. In: Progress in Inflammation Research, (Parnham M.J., Ed.), Birkhäuser Verlag, Basel (Switzerland), 2001, p. 253-267.
12. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P. et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. Stroke, 1996, 27(2): 210-215.

УДК 615.031/0.34

Исследование фармакокинетики метронидазола в крови и слюне

К. Л. Хуршудян, А.С. Оганесян

*Экспертный центр Республики Армения ГНО,
Министерство юстиции
0036, Ереван, ул. В.Саргсяна, 3*

Ключевые слова: метронидазол, фармакокинетика, слюна

Слюна как матрица для определения уровня биологически активных соединений привлекает внимание исследователей уже более 80 лет. Определение в слюне содержания лизоцима, гормонов, иммуноглобулинов, микроэлементов уже давно используется для диагностики многих заболеваний, в том числе рака и СПИДа [14]. Последние 30 лет популярными стали также исследования фармакокинетики лекарств на основе регистрации их концентрации в слюне. Использование слюны вместо крови оказалось достаточно информативным и полезным при проведении мониторинга терапии некоторых лекарств и исследовании фармакокинетики у амбулаторных пациентов, особенно в детском и пожилом возрасте [1-3,13-15].

Основной предпосылкой для использования слюны в фармакокинетических исследованиях является наличие данных о том, что концентрация лекарства в слюне примерно равна его концентрации в крови, от которой зависит выраженность терапевтического и токсического действия препарата [4, 13]. Не менее важным является наличие стабильного соотношения концентраций в слюне и крови, причем желательно, чтобы это соотношение не зависело от возраста и пола пациентов [1,2,4]. В настоящее время рекомендуется использовать слюну для исследования фармакокинетики тех соединений, которые проникают в слюну и не связываются с каким-либо элементом слюны, не подвергаются разрушению ферментами слюны, и степень проникновения которых в слюну не зависит от рН слюны [4,13].

К препаратам данного класса принадлежит и метронидазол. Метронидазол характеризуется высокой растворимостью и проницаемостью, быстро и полностью всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта [7,9]. Величина рКа метронидазола составляет 2,44, это свидетельствует о том, что при физиологическом рН он может легко

проникать в слюну [4, 6]. Установлено, что концентрация метронидазола в слюне и крови в интервале 0-6 часов после его приема внутрь примерно одинакова [10,11,16]. Однако до настоящего времени не выявлен оптимальный график отбора проб слюны, который позволил бы использовать слюну для исследования биоэквивалентности метронидазола.

Учитывая то, что ранее нами был разработан и валидирован удобный метод определения метронидазола в слюне и плазме крови [5], представляет несомненный интерес исследование фармакокинетики метронидазола на основе регистрации его концентрации в слюне и крови с целью разработки оптимальной модели использования слюны для исследования фармакокинетики и биоэквивалентности метронидазола.

Цель настоящей работы – разработка оптимальной модели использования слюны для исследования фармакокинетики и биоэквивалентности метронидазола.

Материал и методы

В работе был использован зарегистрированный в Армении препарат «Клион» производства фирмы «Гедеон Рихтер А.О.» (Венгрия), содержащий 250 мг метронидазола. Исследование фармакокинетики метронидазола было проведено у 3 здоровых добровольцев женского пола, давших письменное информированное согласие на участие в эксперименте. Возраст добровольцев 31, 29 и 19 лет, индекс массы тела 19; 23,8 и 20 кг/м². Питание на протяжении исследования было стандартизировано. На проведение исследования было получено разрешение Этического комитета МЗ РА и Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий МЗ РА.

Добровольцы принимали одну таблетку метронидазола утром, натощак, запивая ее 200 мл воды. Доза метронидазола составляла 250 мг. Слюну и кровь отбирали до приема (0 час) и через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8 и 24 часа после приема препарата. Отобранную слюну (1-2 мл) фильтровали, полученные фильтраты содержались в холодильнике при температуре -20°C до момента проведения анализов. Кровь (6-8 мл) отбиралась в стандартные гепаринизированные пробирки на 10 мл из локтевой вены. Отобранный образец крови подвергался центрифугированию при 600g в течение 15 мин для отделения плазмы, и образцы плазмы помещались в холодильник, где содержались при температуре -20°C до момента проведения анализов.

Количественное определение метронидазола в слюне и крови проводили по следующим схемам.

Схема анализа образцов слюны. К 0,2 мл слюны добавлялось

0,1 мл метанола и метилстеарата (внутренний стандарт, 100 мкг/мл) в метаноле. После перемешивания к смеси добавлялось 2,0 мл метанола, смесь интенсивно встряхивалась в течение 1 мин, центрифугировалась при 600g в течение 5 мин для осаждения белков. Безбелковый супернатант отделялся и упаривался досуха на ротаторном испарителе при температуре 50°C, остаток растворялся в 100 мкл уксусного ангидрида и выдерживался при температуре 70°C в течение 20 мин, после чего из полученной смеси отбирали 2 мкл и вводили в хроматограф. Хроматографическое определение метронидазола проводилось на приборе Кристалл 2000М, производства фирмы «Хроматек» (Россия) в следующих условиях: колонка – кварцевая капиллярная – DB-5 (30 м x 0,25 мм x 0,25 мм), детектор – пламенно-ионизационный, газ-носитель – азот, скорость потока – 40 мл/мин, деление потока – 1:20, температура испарителя – 250°C, температура детектора – 280°C, температура колонки менялась от 100 до 280°C со скоростью 10°C/мин, объем вводимой пробы составлял 1 мкл, время анализа – 20 минут.

Схема анализа образцов плазмы крови. К 0,5 мл плазмы крови добавлялось 0,4 мл метанола и метилстеарата (внутренний стандарт, 100 мкг/мл) в метаноле. Смесь перемешивалась и центрифугировалась при 2000g в течение 5 мин для освобождения от белков. Полученный безбелковый супернатант анализировали методом, описанным для слюны.

Степень извлечения метронидазола составляла 97,5%, точность метода - $97 \pm 2\%$, систематическая погрешность метода не более 3%. Предел обнаружения метронидазола в слюне составлял 0,2 мкг/мл. Метод сохранял линейность в диапазоне концентрации метронидазола от 0,2 до 20 мкг/мл. Специфичность, повторяемость и воспроизводимость метода характеризовались коэффициентом вариации менее 5%, что соответствует валидационным требованиям для методов определения препаратов в биожидкостях.

Расчет фармакокинетических параметров исследуемых препаратов был проведен с помощью известной фармакокинетической программы Kinetica 4.4.1 (Termo Corporation, 2004). Определялись следующие фармакокинетические параметры: $C_{\max}$ – максимальная концентрация препарата (мкг/мл); $t_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации (час); AUC_{0-t} – площадь под фармакокинетической кривой в диапазоне от 0 до последней экспериментальной точки на кривой (мкг · час/мл); $AUC_{0-\infty}$ – общая площадь под фармакокинетической кривой $= AUC_{0-t} + C_t / K_{el}$, где C_t – последняя зарегистрированная концентрация (мкг · час/мл); $t_{1/2}$ – период полувыведения (час).

Статистический анализ был выполнен при помощи компьютерной программы Statistic for Windows, version 6.0. Все статистические рас-

четы проводились для 95% доверительного интервала. Все полученные результаты анализировались методами описательной статистики, с расчетом значений среднего, стандартного отклонения и коэффициента вариации.

Результаты и обсуждение

В результате фармакокинетических исследований было установлено, что максимальная концентрация метронидазола в слюне и плазме крови достигается через 1 час после введения исследуемых препаратов и составляет $13,3 \pm 0,9$ и $13,2 \pm 0,7$ мкг/мл соответственно. Сразу после достижения максимума, уровень метронидазола в плазме крови экспоненциально уменьшается и через 24 часа концентрация метронидазола в плазме крови примерно одинакова в обеих биожидкостях и составляет примерно 0,5 мкг/мл (рисунок).

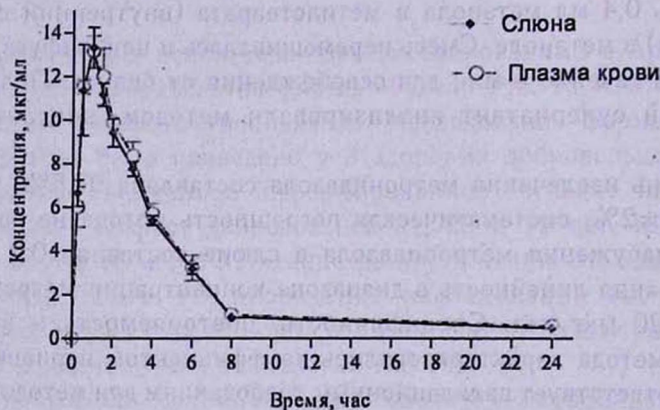


Рисунок. Сравнительный анализ изменения концентрации метронидазола в слюне и крови добровольцев

Сравнительный анализ изменения концентрации метронидазола в слюне и крови добровольцев показал, что в интервале 0,5-8 час соотношение концентрации метронидазола в слюне и крови добровольцев практически одинаково и составляет $0,93 \pm 0,02$, что близко к литературным данным $0,87-1,03$ [8-11,16]. В то же время через 24 часа величина соотношения слюна/кровь достоверно ниже, чем в интервале 0,5-8 часов и составляет $0,82 \pm 0,04$ (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ изменения концентрации метронидазола в слюне и крови добровольцев.

Время, часы	Концентрация метронидазола, мкг/мл		Соотношение слюна/кровь среднее
	слюна	кровь	
0,25	6,657±0,595	6,024±0,925	0,983±0,067
0,5	11,381±2,091	11,526±0,323	0,993±0,021
1	13,328±0,927	13,183±0,684	0,947±0,050
1,5	11,168±0,525	12,015±1,280	0,927±0,012
2	9,425±0,646	9,904±0,160	0,913±0,012
3	7,767±0,334	8,351±0,652	0,940±0,010
4	5,407±0,225	5,709±0,467	0,913±0,015
6	3,180±0,232	3,241±0,579	0,923±0,015
8	0,969±0,023	1,076±0,027	0,903±0,015
24	0,472±0,0205	0,565±0,032	0,817±0,035
Среднее			0,926±0,0251

Статистический анализ фармакокинетических параметров метронидазола, полученных при анализе изменения его концентрации в слюне и крови в интервале 0-8 часов и 0-24 часа после приема препарата, приведен в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2 и 3 фармакокинетические параметры метронидазола, полученные после анализа изменения его концентрации в слюне и крови, примерно одинаковы. Вместе с тем необходимо отметить, что скорость выведения метронидазола из слюны несколько выше, чем из крови, независимо от продолжительности отбора проб. Однако при отборе проб в интервале 0-8 часов разница в величинах $t_{1/2}$ в слюне и крови несколько меньше и составляет $-0,056 \pm 0,11$, тогда как при использовании интервала 0-24 часа $-0,221 \pm 0,07$ (табл.2).

Таблица 2

Статистический анализ фармакокинетических параметров метронидазола, полученных после анализа изменения его концентрации в слюне и крови в интервале. 0-24 часа после приема препарата

Параметры	Средние значения		Средняя для разницы	t	P
	слюна	кровь			
C_{max} (мкг /мл)	13,33 ± 0,53	13,18 ± 0,39	0,145 ± 0,66	0,2	0,837
AUC_{0-1} (мкг · час/мл)	60,10 ± 0,8	63,73 ± 0,41	-3,63 ± 0,95	3,8	0,019
$AUC_{0-\infty}$ (мкг · час/мл)	63,37 ± 0,85	67,83 ± 0,33	-4,45 ± 0,91	4,9	0,0081
$t_{1/2}$ (час)	6,80 ± 0,021	7,03 ± 0,065	-0,221 ± 0,07	3,2	0,032

Таблица 3

Статистический анализ фармакокинетических параметров метронидазола, полученных после анализа изменения его концентрации в слюне и крови в интервале 0-8 часов после приема препарата

Параметры	Средние значения		Средняя для разницы	t	P
	слюна	кровь			
$C_{\max}$ (мкг/мл)	$13,33 \pm 0,53$	$13,18 \pm 0,39$	$0,145 \pm 0,66$	0,2	0,837
AUC_{0-4} (мкг · час/мл)	$49,05 \pm 0,88$	$51,17 \pm 0,64$	$-2,12 \pm 1,09$	1,9	0,120
$AUC_{0-\infty}$ (мкг · час/мл)	$51,80 \pm 0,88$	$54,22 \pm 0,68$	$-2,42 \pm 1,11$	2	0,090
$t_{1/2}$ (час)	$6,970 \pm 0,098$	$7,026 \pm 0,065$	$-0,056 \pm 0,11$	0,4	0,660

Как видно из таблиц, после анализа изменения его концентрации в слюне и крови в интервале 0-24 часа в величинах основных фармакокинетических параметров метронидазола, за исключением $C_{\max}$, наблюдаются статистически достоверные различия.

Наиболее выраженные отличия отмечены для значения $AUC_{0-\infty}$ ($P=0,081$), которое является профилирующим фармакокинетическим параметром при исследованиях биоэквивалентности [11,12,16]. В то же время при анализе изменения его концентрации в слюне и крови в интервале 0-8 часов фармакокинетические параметры метронидазола статистически не отличаются (табл. 3).

Полученные результаты коррелируют с литературными данными. Так, в исследованиях М. Van Oosten et al. (1986) было обнаружено, что после приема внутрь 750 мг метронидазола, наибольшая разница в концентрациях метронидазола в слюне и крови регистрировалась через 24 час и составляла 15% (соотношение слюна/кровь 0,85), тогда как в интервале 0-12 часов она не превышала 10% [16].

Учитывая то, что при использовании интервала 0-8 часов величина интерполируемого участка фармакокинетической кривой препарата составляет примерно 6%, что удовлетворяет требованиям по изучению биоэквивалентности (>20%) [12,13], можно заключить, что использование данного интервала достаточно для получения достоверных результатов при исследовании биоэквивалентности и фармакокинетики метронидазола. Отбор проб на протяжении 24 часов, хотя и является более правильным при изучении фармакокинетики метронидазола с использованием крови, однако не представляется приемлемым для слюны, так как в этом случае концентрация в слюне не будет правильно отображать уровень метронидазола в крови.

Одной из причин изменения соотношений концентраций метронидазола в слюне и крови через 24 часа после приема, вероятно, может быть изменение скорости слюнообразования в течение ночи, как это наблюдалось в случае с фенитоином [8].

Таким образом, можно заключить, что оптимальной моделью

использования слюны для исследований фармакокинетики и биоэквивалентности метронидазола является изучение изменения концентрации препарата в слюне в интервале 0-8 часов, когда соотношение уровня в слюне и крови практически не изменяется.

Поступила 03.02.10

Արյան և թքի մեջ մետրոնիդազոլի դեղակինետիկայի հետազոտությունը

Բ.Լ.Խուրշուդյան, Ա.Ս.Հովհաննիսյան

Թքի մեջ և արյան շիճուկում մետրոնիդազոլի քանակության որոշման մեթոդի միջոցով, որը մշակվել է մեր կողմից, իրականացվել է մետրոնիդազոլի դեղակինետիկայի համեմատական հետազոտություն երեք առողջ կամավորների վրա՝ գրանցելով մետրոնիդազոլի կոնցենտրացիան թքի և արյան մեջ, մպատակ ունենալով մշակել թքի կիրառման օպտիմալ մոդել մետրոնիդազոլի դեղակինետիկայի և կենսահամարժեքության հետազոտության համար: Առողջ կամավորների թքի և արյան մեջ մետրոնիդազոլի կոնցենտրացիայի փոփոխության համեմատական վերլուծությունը ցույց տվեց, որ 0,5–8 ժամվա ընթացքում թքի և արյան մեջ մետրոնիդազոլի կոնցենտրացիայի հարաբերակցությունը գործնականորեն նույնն է և կազմում է $0,93 \pm 0,02$, որը մոտ է գրականության մեջ առկա տվյալներին: Միևնույն ժամանակ, 24 ժամ անց, թուր/արյուն հարաբերակցությունների արժեքը հավաստիորեն ավելի ցածր է, քան 0,5–8 ժամվա տիրույթում, և կազմում է $0,82 \pm 0,04$: Ամենացայտուն տարբերությունները նկատվել են AUC_{0-8} ($\lambda = 0,081$) արժեքի համար, որը հանդիսանում է կենսահամարժեքության հետազոտությունների ժամանակ դեղակինետիկական պրոֆիլավորող պարամետր: Միաժամանակ, 0–8 ժամվա տիրույթում, թքի և արյան մեջ դրա կոնցենտրացիայի փոփոխման վերլուծության ընթացքում մետրոնիդազոլի դեղակինետիկական պարամետրերը վիճակագրորեն չեն տարբերվում:

Հաշվի առնելով, որ 0–8 ժամվա տիրույթը օգտագործելիս պատրաստուկի դեղակինետիկական կորի ինտերպոլացված գծամասի արժեքը կազմում է շուրջ 6 %, որը բավարարում է կենսահամարժեքության ուսումնասիրության պահանջներին ($>20\%$), կարելի է եզրակացնել, որ մետրոնիդազոլի կենսահամարժեքությունը և դեղակինետիկան հետազոտելիս, նշված տիրույթի օգտագործումը բավարար է արժանահավատ արդյունքներ ստանալու համար: Չնայած այն հանգամանքին, որ արյան օգտագործմամբ մետրոնիդազոլի դեղակինետիկան հետազոտելիս 24 ժամվա մոնիթորինգն ավելի ճիշտ է համարվում, այնուամենայնիվ այն ընդունելի չէ թքի համար, քանի որ այս դեպքում թքի մեջ կոնցենտրացիան ճիշտ կերպով չի արտացոլի արյան մեջ եղած մետրոնիդազոլի քանակը:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ մետրոնիդազոլի դեղակինետիկայի և կենսահամարժեքության հետազոտման համար թքի օգտագործման օպտիմալ մոդելը հանդիսանում է 0–8 ժամվա տիրույթում թքի մեջ մետրոնիդազոլի կոնցենտրացիայի փոփոխման ուսումնասիրությունը, երբ թքի և արյան մեջ քանակների հարաբերակցությունը գործնականում չի փոփոխվում:

The study of the pharmacokinetics of metronidazole in blood and saliva

K.L. Khurshudyan, A.S. Hovhannisyan

A comparative research of pharmacokinetics of metronidazole in 3 volunteers has been conducted on the basis of registration of its concentration in saliva and blood to evaluate the optimum pattern of use of saliva for research of pharmacokinetics and bioequivalence of metronidazole. The comparative analysis of the change of metronidazole concentration in saliva and blood of volunteers has shown, that in an interval 0,5-8 hour the ratio of concentration of metronidazole in saliva and blood is equal and constitutes $0,93 \pm 0,02$, that corresponds to the literary data. At the same time, at 24 hours it is lower than in an interval 0,5-8 hour and constitutes $0,82 \pm 0,04$. The most expressed differences are noted for AUC_{0-24} ($D=0,081$) which is main pharmacokinetic parameter at researches of bioequivalence. At the same time in the interval of 0-8 hours pharmacokinetic parameters of metronidazole in saliva and blood statistically do not differ.

Taking into account that at use of 0-8 hour interval the value of interpolated site of a pharmacokinetic curve of metronidazole constitutes approximately 6%, that fulfils conditions on the bioequivalence study ($>20\%$), it is possible to conclude that the use of the 0-8 hour interval is enough for receiving authentic results at research of bioequivalence and pharmacokinetics of metronidazole. Sampling during 24 hour is more correct for blood, though is not suitable for saliva, as in this case the concentration in saliva will not be correct to display the level of metronidazole in blood. Thus the optimum pattern of use of saliva for research of pharmacokinetics and bioequivalence of metronidazole is using saliva in the interval 0-8 hours, when the ratio of the level in saliva and blood actually is not changed.

Литература

1. Азатян С.М., Оганесян А.С. Габриелян Э.С. Оптимизация фармакотерапии некоторыми противоэпилептическими препаратами на основе изучения их фармакокинетики в слюне больных. Фармация. М., 1998, 6, с. 20-23.
2. Григорян С.В., Казарян А.В., Оганесян А.С. Суточные изменения фармакокинетики пропранолола в слюне больных с экстрасистолической аритмией. Научные труды и сообщения НИЗ РА. 1998, с. 110-114.

3. Оганесян А.С. Исследование возможности использования слюны для оптимизации фармакотерапии хинидина. Вестник МАНЭБ, 2004, т.9, 4, с.110-114.
4. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М., 1985, с. 177-187.
5. Хуршудян К.Л., Оганесян А.С., Мелконян М.А. Разработка и валидация количественного определения метронидазола в слюне методом газовой хроматографии. Материалы 4-й Международной конференции "Современные аспекты реабилитации в медицине". Агверан, 22-24 сентября, 2009, с. 286-288.
6. Etami J., Ghassami N., Hamishehkar H. A Rapid and sensitive HPLC method for the analysis of metronidazole in human plasma: application to single dose pharmacokinetic and bioequivalence studies. DARU, 2006, 14, 1, p. 14-19.
7. Jensen J.C., Gugler R. Single and multiple-dose metronidazole kinetics. Clin.Pharm. Ther. 1983, 34, p. 481-487.
8. Kamali F., Thomas S.H. Effect of saliva flow rate on saliva phenytoin concentrations: implications for therapeutic monitoring. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1994, 5, p. 565-567.
9. Kaye C.M., Sankey M.G., Thomas L.A. A rapid and specific semi-micro method involving high-pressure liquid chromatography for the assay of metronidazole in plasma, saliva, serum, urine and whole blood. Br. J. Clin. Pharmacol., 1980, v.9, p. 528-529.
10. Mustofa A., Suryawati S., Santoso B. Pharmacokinetics of metronidazole in saliva. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1991, v.29, p. 474-488.
11. Pähkla E.R., Koppel T., Saag M., Pähkla R. Metronidazole concentrations in plasma, saliva and periodontal pockets in patients with periodontitis. Journal of Clinical Periodontology, 2005, v. 32.2, p. 163-166.
12. Ritschel W.A. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 5th Ed., Cincinnati, 1995, p. 130-135.
13. Rockville M.D. FDA guidance on statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover designs, Division of Bioequivalence, office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration; 1992.
14. Saliva as a Diagnostic fluid. Ed. D.Malamud and L. Tabak, Annals of the NY Academy of sciences, v. 694, NY, 1993, 347 p.
15. Ueda C.T., Beckmann P.J., Dzindizo B.S. Relationship between saliva and serum quinidine concentration and suppression of ventricular premature beats. Ther. Drug Monitor., 1984, 6, p.43-49.
16. Van Oosten M.A.C., Notten F.J.W., Mikx F.H.M. Metronidazole Concentrations in Human Plasma, Saliva, and Gingival Crevice Fluid after a Single Dose. J. Dent. Res., 1986, 65, p.1420.

УДК 616.007.29, 616.155.1, 616-002.151

Изменение молекулярной организации эритроцитарных мембран при болезни Шенлейна-Геноха

Л.Г. Симонян

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

Ключевые слова: геморрагический васкулит, болезнь Шенлейна-Геноха, эритроцитарная мембрана, фосфолипиды

Болезнь Шенлейна-Геноха (геморрагический васкулит-ГВ) является одним из самых распространенных и хорошо известных среди геморрагических заболеваний, относящихся к группе иммунокомпетентных вазопатий инфекционно-аллергической природы, в основе которых лежит асептическое воспаление и дезорганизация стенок микрососудов с последующим вовлечением в процесс системы гемостаза, приводящим к гиперагрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции [6]. Между тем эритроциты, наряду с тромбоцитами, способны выступать в качестве пускового механизма развития тромботических осложнений при васкулитах, приводя к ухудшению кровоснабжения органов и тканей, тем самым влияя на прогноз заболевания. Наличие на мембране эритроцитов мест связывания сигнальных молекул различной природы предполагает их участие в изменении основных микрореологических свойств эритроцитов (агрегации и деформации). Посредством чрезвычайно активной мембраны они принимают участие и в поддержании иммунного гомеостаза, что достигается адсорбцией антигенов на поверхности эритроцитов. Снижение экспрессии рецепторов для комплемента и циркулирующих иммунных комплексов на эритроцитах отмечено при ряде аутоиммунных заболеваний, в том числе и болезни Шенлейна-Геноха [8, 17].

Доказано, что снижение деформируемости эритроцитарных мембран и изменение их поверхностной архитектоники в первую очередь обусловлены интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и несостоятельностью систем антиоксидантной защиты красных клеток крови [12]. Являясь важным структурным компонентом эритроцитарной мембраны, фосфолипиды (ФЛ) регулируют активный и пассивный трансмембранный транспорт веществ, определяют чувствительность клеток к действию лигандов, детерминируют активность

мембранносвязанных ферментативных систем [3, 7]. С другой стороны, нарушение ионного состава эритроцитов, регулируемого активностью ионтранспортных систем, приводит к нарушению осмотического баланса и снижению продолжительности их жизни.

Однако вопрос о характере изменений основных липидных и белковых компонентов эритроцитарных мембран при болезни Шенлейна-Геноха в литературе освещен недостаточно и требует дальнейшего изучения. Отсутствует комплексный сравнительный анализ структурно-функционального состояния мембран эритроцитов у больных с различной формой ГВ. Недостаточно изучены взаимосвязи клинических особенностей течения болезни, структурно-метаболических характеристик эритроцитарных мембран с гемореологическими параметрами.

Целью работы явилось комплексное исследование структурно-метаболического статуса для выявления их возможной роли в патогенезе ГВ и формировании гемореологических расстройств.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 45 больных ГВ в возрасте от 14 до 60 лет, в том числе 27 мужчин и 18 женщин. Контрольная группа состояла из 20 здоровых лиц и была сопоставима с основной по возрастному и половому составу. Диагноз определяли с использованием классификационных критериев АКР по Mills [20]. Больные ГВ в зависимости от клинической формы заболевания были разделены на 3 группы: в I группу вошли 15 больных с кожно-суставной формой ГВ, во II – 15 больных с абдоминально-почечной формой, в III – 15 больных смешанной формой с рецидивирующим течением.

В исследованиях использовались эритроциты периферической крови. Мембрану эритроцитов получали с использованием гипосмотического гемолиза. Общие липиды экстрагировались из ацетоновых порошков в смеси растворителей метанол : хлороформ.

Фракционирование ФЛ осуществляли методом одномерной тонкослойной хроматографии в модификации Казаряна П.А. [5] на закрепленном слое силикагеля. Для разделения использовали систему растворителей хлороформ – метанол – вода. В каждой фракции определяли содержание липидного фосфора [10].

Активность Са-АТФазы определяли по разнице между общей и Mg-АТФазной активностью. При этом измерение проводили в присутствии и отсутствии 0,1 mM CaCl_2 [10]. Оценку экто-5'-нуклеотидазной активности осуществляли по методу Muszbek et al. [11]. Изменение АТФазной и экто-5'-нуклеотидазной активности регистрировали по приросту неорганического фосфора в инкубационной среде, а активность выражали в микромолях P_i /ч/мг белка. Содержание белка в пробах определяли по методу Lowry et al. [18].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с учетом t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют, что ГВ характеризуется изменением важнейших биохимических характеристик в мембранах эритроцитов во всех группах больных. Так, у пациентов с кожно-суставным синдромом регистрируется понижение процентного содержания фосфатидилхолинов (ФХ) – в 1,7 раза, фосфатидилэтаноламинов (ФЭ) – в 2 раза и дифосфатидилглицеринов (ДФГ) – в 1,6 раза. Характерно, что указанные изменения сопровождаются статистически достоверным повышением уровня лизофосфатидилхолинов (ЛФХ). Одной из причин снижения содержания фракций ФЭ и ФХ может являться усиление их распада в мембране эритроцитов под действием фосфолипазы A_2 с отщеплением жирных кислот, в частности арахидоновой кислоты. Окислительная деструкция ФХ и ФЭ, связанная с большой насыщенностью жирнокислотного состава этих фракций, способствует уменьшению активности противорадикальной системы мембраны и снижению активности мембранноассоциированных ферментов [22]. Несомненно, что снижение количества ФХ обусловлено, главным образом, повышенной активностью фосфолипаз и перекисного окисления липидов в мембране эритроцитов. Повышенное же содержание ЛФХ, по-видимому, способствует активации макрофагов и Т-лимфоцитов, модуляции агрегации тромбоцитов [11]. Полагают, что одним из важных патогенетических факторов гемореологических расстройств при данном заболевании являлось повышение уровня фосфатидилсеринов (ФС), что обусловлено существенным влиянием данного ФЛ на систему гемостаза и на компоненты гуморального иммунитета в силу своей способности активировать сериновые протеазы, в том числе и комплемент [4].

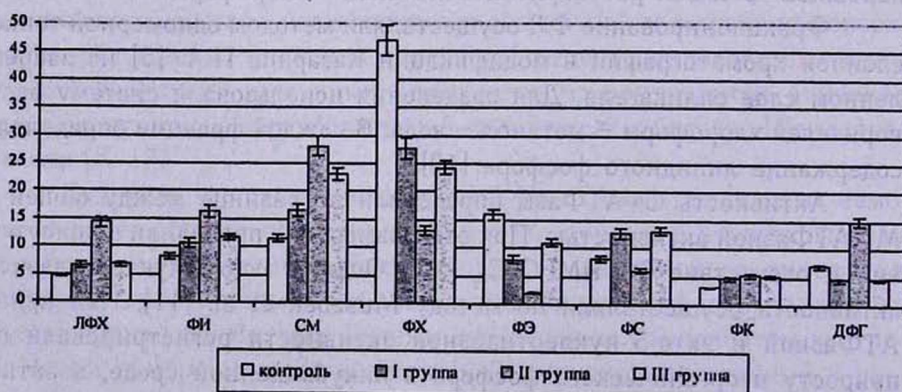


Рис. 1. Изменение профиля мембранных фосфолипидов в эритроцитах крови при ГВ (в % от суммы)

У II группы больных сдвиги в ФЛ спектре эритроцитарных мембран носят более выраженный характер, свидетельствуя о явной деструкции мембран (рис.1). Так, наблюдается резкое снижение доли ФХ (в 3,6 раза) и ФЭ (в 8раз) с одновременным увеличением количества ЛФХ (в 3,1 раза), фосфоинозитидов (ФИ) (в 2 раза) и сфингомиелинов (СМ) (в 2,4 раза). Снижение основных ФЛ фракций приводит к нарушению жидкостных свойств клеточных мембран, уменьшению величины суммарного отрицательного заряда и, как следствие, к изменению агрегационной активности эритроцитов. В ряде работ показано, что снижение общего содержания ФЛ в мембране эритроцитов, происходящее преимущественно за счет уменьшения доли ФХ и ФЭ, является одним из признаков старения эритроцитов [1]. При этом снижение доли ФЭ обуславливает нарушение внутриэритроцитарного гомеостаза, угнетение антиокислительной активности липидов. Повышенное содержание ДФГ и ФК, как известно являющихся природными кальциевыми ионофорами, способствует повышению содержания внутриклеточного кальция. Увеличение внутриклеточного кальция, в свою очередь, снижает деформируемость мембран эритроцитов и играет заметную роль в генезе анемий [13]. Обращает на себя внимание достаточно высокое содержание ДФГ, что, на наш взгляд, является компенсаторно-приспособительным в условиях сниженного уровня основных ФЛ.

Изменения в ФЛ спектре у больных с рецидивирующим течением болезни носят компенсаторный характер, наблюдается заметное увеличение уровней ФХ и ФЭ – основных ФЛ эритроцитарной мембраны, на фоне снижения доли цитотоксичных ЛФХ. По-видимому, отмечается компенсаторное увеличение популяции молодых эритроцитов. Повышенное содержание ФС (в 1,6 раза) может служить одной из причин, способствующей повышению агрегационной активности эритроцитов. Более того, регистрирующийся в таких случаях флип-флоп переход ФС в наружный липидный бислой, в свою очередь, может инициировать активацию Ca^{2+} -зависимой внутриклеточной сигнальной системы [9].

Согласно общепризнанной концепции, существенную роль в патогенезе различных заболеваний играют не столько сдвиги в содержании отдельных представителей ФЛ, сколько изменения в постоянстве филогенетически сложившихся липид-липидных отношений. Обнаруженное при ГВ повышение соотношений ЛФХ/ФХ и ФК/ФХ можно трактовать как активацию процессов деградации липидов в первом случае и угнетение их биосинтеза – во втором. При этом изменения, происходящие у II группы больных, наиболее выражены. Отмечается также снижение отношения ФЭ/ФХ, обуславливающего, наряду с отношением холестерин/ФЛ, снижение микровязкости мембраны. Можно предположить, что у больных в острой фазе болезни (I и II группа) наблюдается увеличение популяции старых эритроцитов, обладающих,

как известно, иммуностимулирующей активностью [9]. А характерной особенностью старых эритроцитов является повышенная микровязкость плазматической мембраны, что коррелирует с нашими данными (рис. 2). На увеличение вязкости наружного слоя мембраны указывает повышение отношения СМ/ФХ. Увеличение уровня СМ в мембране способствует уменьшению подвижности ацильных цепей жирных кислот ФЛ, что может привести к повышению упорядоченности липидных молекул и снижению текучести мембраны эритроцитов. Между тем изменение вязкоэластичных свойств мембраны эритроцитов и потеря деформируемости, в конечном итоге, приводят к нарушению микроциркуляции.

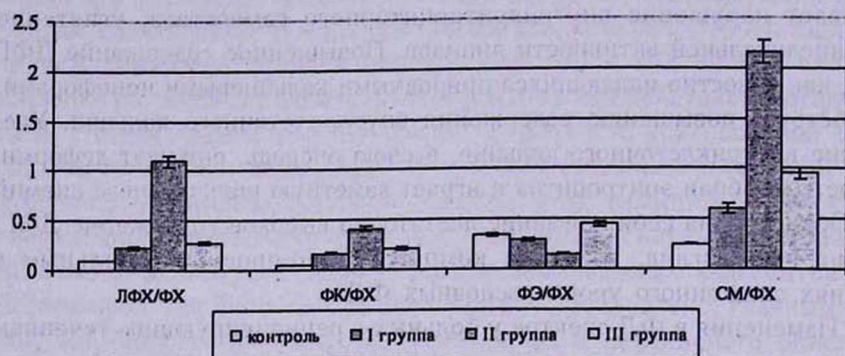


Рис. 2. Изменение фосфолипид-фосфолипидных соотношений в мембранах эритроцитов крови при ГВ

Поддержание текучести эритроцитарных мембран на оптимальном уровне необходимо для осуществления латеральной диффузии липидных молекул, трансмембранного флип-флоп переноса липидов [15]. Изменение ФЛ-ФЛ соотношений в мембране эритроцитов способствует нарушению ионного и антиоксидантного гомеостаза, изменению конформации мембранноассоциированных транспортных белков. Известно, что активность и свойства транспортных АТФаз плазматических мембран в значительной степени определяются свойствами липидного матрикса, в который погружены молекулы фермента [2].

Согласно полученным данным, в мембране эритроцитов больных ГВ выявлено отчетливое угнетение активности мембраносвязанных ферментов по сравнению с аналогичными показателями у лиц контрольной группы. Установлено, что наиболее существенным изменениям подвергается активность одного из маркеров плазматической мембраны — она снижается почти в 4 раза у больных I группы ($p < 0,001$), в 3 — у больных III группы и более чем в 7 раз — у пациентов с абдоминально-почечным синдромом (рис. 3). Как известно, активность экто-5'-нук-

леотидазы регулируется состоянием текучести наружного слоя мембраны (ФХ/СМ). Подавление активности фермента, несомненно, обусловлено повышением ригидности наружного слоя мембраны в эритроцитах. Дефицит экто-5'-нуклеотидазы ведет к затруднению поступления нуклеотидов внутрь клетки, вследствие чего снижается ее аденилатный заряд, нарушается синтез белка, повышается агрегация эритроцитов [16]. Наблюдается понижение общей, Mg-зависимой и Са-АТФаз в 1,4; 1,3 и 1,7 раза соответственно. Несомненно, что снижению активности исследуемых АТФаз способствует окислительная деструкция основных классов фосфатидов-глицеридов и накопление ЛФХ. Последнее чревато переходом липидного бислоя в монослой, активацией проницаемости мембраны для катионов, солюбилизацией мембранносвязанных ферментов. Одним из механизмов модуляции ионтранспортирных систем может явиться и окисление сульфгидрильных групп в их активном центре, приводящее к изменению структуры центра [21].

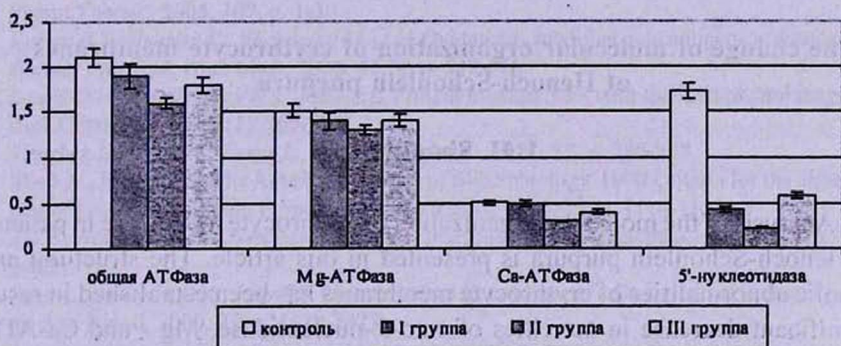


Рис. 3. Изменение активности мембранносвязанных ферментов в мембранах эритроцитов крови при ГВ (в микромолях P_i / мг белка)

Таким образом, изменение липидного спектра эритроцитарных мембран в совокупности с изменением профиля липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений в эритроцитарных мембранах при болезни Шенлейна-Геноха закономерно приводят к утрате способности клеток регулировать ионный гомеостаз, нарушению деятельности мембранно-связанных ферментов, что в конечном итоге является причиной необратимых изменений структурно-метаболического статуса эритроцитов. Наблюдающиеся изменения являются молекулярной основой нарушения агрегабельности и деформабельности эритроцитов, приводя к серьезным гемореологическим и коагуляционным расстройствам.

Էրիթրոցիտային թաղանթների մոլեկուլային կազմավորման փոփոխությունը Շենլեյն-Հենոխի հիվանդության ժամանակ

L.Հ. Սիմոնյան

Հոդվածում ներկայացված է հեմոռագիկ վասկուլիտով տառապող մարդկանց էրիթրոցիտային թաղանթների մոլեկուլային կազմավորման վերլուծությունը: Բացահայտված է էրիթրոցիտային թաղանթների կառուցվածքային և փոխանակային ստատուսի խախտում, որն արտահայտվում է էկտո-5'-նուկլեոտիդազի, Mg- and Ca-ԱՏՓ-ազների ակտիվության նշանակալի նվազմամբ և ֆոսֆատիդ գլիցերիդների բոլոր դասերի որակական և քանակական կազմի զգալի փոփոխությամբ:

Զննարկվում է մասնավոր փոփոխությունների դերը Շենլեյն-Հենոխի հիվանդության ախտածնության և հեմոռեոլոգիական խանգարումների զարգացման գործում:

The change of molecular organization of erythrocyte membranes at Henoch-Schonlein purpura

L.H. Simonyan

Analysis of the molecular organization of erythrocyte membrane in patients with Henoch-Schonlein purpura is presented in this article. The structural and metabolic abnormalities of erythrocyte membranes has been established in result of significant decrease in activities of ecto-5'-nucleotidase, Mg - and Ca-ATPases with simultaneous considerable change of qualitative and quantitative contents of all classes of phosphatides – glycerides.

The role of the above mentioned indices in the pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura and formation of hemorheological disturbances is discussed.

Литература

1. *Васильева Е.М.* Биохимические особенности эритроцита. Влияние патологии (обзор литературы). Биомед. химия, 2005, т.51, 2, с. 118-126.
2. *Геннис С.Р.* Биомембраны. Молекулярная структура и функции. М., 1997.
3. *Дагбашян С.С., Пепанян А.А., Казарян П.А. и др.* Оценка липид-белковых и липид-липидных взаимоотношений при агрессивных неходжкинских лимфомах. Новое в гем. и трансфуз., Киев, 2006, 5, с.165-169.
4. *Зубаиров Д.М., Тиммербаев В.Н.* Функциональная концепция иницирования свертывания крови клеточными мембранами. Гематология и трансфузиология, 1991, 4, с. 5-9.
5. *Казарян П.А., Элоян Д.В.* Хроматографические методы. М., 1982.
6. *Мазурин А.В., Цымбал И.Н., Плахута Т.Г.* Геморрагический васкулит Шенлейна-

- Геноха (часть I). Тер. архив, 1996, 5, с. 84-87.
7. Новицкий В.В., Колосова М.В., Кравец Е.А. Структурно-метаболический статус и функциональные особенности эритроцитов при инсулинзависимом сахарном диабете у детей. Бюл. экспер. биол. мед., 1999, т.128, 9, с. 347-350.
 8. Ольшанский А.Я., Одинокова В.А., Квитко Н.Н. Эритроцит в тканевом и иммунном гомеостазе. Сов. мед., 1984, 11, с. 43-48.
 9. Прокопенко Л.Г., Сипливая Л.Е. Усп. физиол. наук, 1992, т. 23, 4, с. 89-106.
 10. Светашев В.И. Микротехника анализа липидов и ее использование. Автореф. дис. ... канд. хим. наук, Владивосток, 1973, 25 с.
 11. Яковлева Н.М. Клинико-патогенетические закономерности нарушений структурно-функциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов при микрососудистых осложнениях сахарного диабета типа 1. Автореф. дис... канд. мед. наук, 2007, 29с.
 12. Ahsan H., Ali A., Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. Clin. Experim. Immunology, 2003, 131, 3, p. 398-404.
 13. Engelman B. Calcium homeostasis in human erythrocytes and its pathophysiological implications Biomed. Life Sci., 1991, 69, 4, p. 137-142.
 14. Fioretti E. et al. Spectrophotometric Assays for 5'-Nucleotidase. Using IMP, GMP and CMP as Substrates. The Italian Journal of Biochemistry, 1972, 21, 3, p. 103-112.
 15. Geldwerth D., Kuypers F.A., Butikafer P. et al. Transbilayer mobility and distribution of red cell phospholipids during storage. J. Clin. Invest., 1993, 92(1), p. 308-314.
 16. Hunsucker S.A. et al. The 5 β -nucleotides as regulators of nucleotide and drug metabolism. Pharm. Therap., 2005, 107, p. 1-30.
 17. Kurien B.T., Hensley K., Bachmann M. et al. Oxidatively modified auto antigens in autoimmune disease. Free Rad. Biol. Med., 2006, 41, 4, p. 549-556.
 18. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. Protein measurement with the folic phenol reagent. J. Biol. Chem., 1951, 193(1): 265-275.
 19. Muszbek L., Szabo T., Fesus L. Analyt. Biochem., 1977; 77, p. 286-288.
 20. Jills J.A., Bloch D.A. The American College of Rheumatology, 1990 Criteria for the classification of Henoch-Schonlein Purpura. Arthritis Reum., 1990, 33, p. 1114-1121.
 21. Xie Z., Askari A. Na⁺/K⁺-ATPase as a signal transducer. Eur. J. Biochem., 2002, 269, p. 2434-2439.
 22. Yung L., Andrews D.A., Low P.S. Lysophosphatidic acid opens a Ca²⁺ channel in human erythrocytes. Blood, 2000, 95, p. 2420-2425.

УДК 615,322 (015);616,31-015,7

Лечение пародонтита электрофорезом йодида калия с диметилсульфоксидом

А.Х. Нагапетян, Х.О. Нагапетян, А.В. Петросян,
С.Г. Хачатрян

*Институт физиологии им.акад.Л.А.Орбели НАН РА
Стоматологическая поликлиника "Эскулап"
0028,Ереван, ул. Бр.Орбели, 22*

Ключевые слова: пародонтит, электрофорез, йодид калия, диметилсульфоксид, солодка голая

Разработка эффективных методов лечения воспалительных заболеваний пародонта (гингивит, пародонтит и др.) является весьма актуальной. За последние годы в этих целях широкое применение нашли лекарственные растения [4,5,8,14], в том числе и фитопрепараты солодки голой (СГ) как в отдельности [6,7], так и в сочетании с диметилсульфоксидом (ДМСО) [1,2,4,6,7,11-13].

Учитывая, что препараты йодида калия (ЙК) широко применяются в лечебных целях как противовоспалительное, способствующее рассасыванию инфильтратов различного генеза, средство [3], а также то, что они применяются в стоматологии [9,15], в нашей предыдущей работе для лечения генерализованного гингивита с хорошим лечебным эффектом использовался раствор ЙК в сочетании с ДМСО посредством электрофореза (ЭФ) [15]. Продолжая эти работы, ЙК в сочетании с ДМСО был также применен нами и при лечении пародонтита, результаты которого излагаются в данной статье.

Материал и методы

Под наблюдением находились 70 больных обоих полов в возрасте 20-45 лет, страдающих распространенным пародонтитом, которые по способу лечения были распределены на три группы. Первая группа больных (20 человек) служила контролем, лечение их проводилось традиционными методами (ТМ) – удаление мягких и твердых зубных отложений, кюретаж, антисептическая обработка, противовоспалительная терапия, устранение травмирующих пародонт факторов; больные предупреждались о тщательном соблюдении гигиены

полости рта. Для лечения второй группы больных (20 человек) использовали ЭФ СГ с ДМСО (10% настой СГ и 25% водный раствор ДМСО в равных количествах). Больным третьей группы (30 человек) в качестве медикаментозной терапии назначался раствор ЙК в сочетании с ДМСО в следующих пропорциях: ЙК 10 % – 50мл; ДМСО – 25мл; вода дист. – 25мл [10]. Эти комплексные растворы вводились в пародонт больных в виде ЭФ, из отрицательного полюса при силе тока 2 мА и продолжительности 10 мин, раз в день, всего 10 процедур.

Клиническая эффективность результатов лечения определялась использованием некоторых наиболее информативных и точных стоматологических индексов – пародонтальный (ПИ), папиллярно-маргинально-альвеолярный (ПМА), глубина поддесневых карманов (ГПДК) [15]. Для определения гигиенического состояния полости рта использовали индексы Федорова-Володкиной (Ф-В) [15], Green-Wermillion (G-W/Di-s для зубного налета и G-W/Ci-s для зубного камня) [16,17].

Результаты и обсуждение

Динамические исследования, проведенные до, во время и в разные сроки – через 1, 6 и 12 месяцев – после лечения пародонтита ЭФ ЙК с ДМСО и ЭФ СГ с ДМСО, установили наличие выраженного и устойчивого восстановления нормального состояния пародонта по сравнению с традиционными методами лечения.

Наблюдения показали, что при лечении пародонтита ЭФ СГ с ДМСО и, особенно, ЭФ ЙК с ДМСО с первых же дней отмечается резкое подавление отеочно-воспалительных реакций, устранение патологических проявлений в пародонте – исчезновение гиперемии и кровоточивости, существенное уменьшение ГПДК, прекращение гнойных выделений, исчезновение чувства тяжести и болей в области зубных шеек, уменьшение подвижности зубов с полным восстановлением нормальной картины пародонта уже к 10-15 дням лечения, тогда как при лечении пародонтита ТМ близкие положительные сдвиги наблюдаются значительно позже – спустя 30 дней и более.

Данные статистической обработки полученного клинического материала, отражающие состояние пародонта у всех трех групп больных, леченных ТМ, ЭФ СГ с ДМСО и ЭФ ЙК с ДМСО, приведены в таблице и дают возможность оценить эффективность и перспективность каждого из использованных методов лечения пародонтита.

Расчеты ПИ, определяющие состояние пародонта, показывают, что после лечения пародонтита ЭФ СГ с ДМСО или ЭФ ЙК с ДМСО, а также традиционными методами, наблюдается резкое улучшение его показателей, т.е. уменьшение значений этого индекса по сравнению с долеченным уровнем. Так, при лечении ТМ величина этого индекса

Таблица

Динамика показателей состояния пародонта у больных с пародонтитом до и в разные сроки после лечения традиционными методами (1), настоем солодки голой в сочетании с димексидом (2) и йодидом калия с димексидом (3)

Сроки исследования	Группа больных	Число больных	ПИ (M ± m)	ПМА (M ± m)	ПДК (M ± m)	Гигиеническое состояние полости рта		
						Ф-В (M ± m)	G-W/ Di - s (M ± m)	G-W/ Ci - s (M ± m)
До лечения	1	20	3,90±0,15	2,38±0,18	3,19±0,13	2,81±0,27	1,89±0,17	1,75±0,21
	2	20	4,70±0,19	2,58±0,16	3,33±0,15	2,70±0,21	1,86±0,21	1,83±0,19
	3	30	4,45±0,12	2,39±0,16	3,23±0,14	2,79±0,27	1,87±0,19	1,86±0,20
После лечения	1	20	1,03±0,02	0,89±0,02	1,63±0,12	1,03±0,04	0,05±0,00	0,08±0,01
	2	20	0,60±0,01	0,22±0,01	1,36±0,12	0,88±0,05	0,04±0,00	0,06±0,00
	3	30	0,58±0,01	0,19±0,02	1,21±0,15	0,76±0,07	0,03±0,00	0,06±0,00
Через 1 месяц после лечения	1	20	1,04±0,04	0,90±0,03	1,64±0,13	1,02±0,05	0,06±0,00	0,07±0,00
	2	20	0,61±0,01	0,20±0,01	1,30±0,12	0,83±0,05	0,03±0,00	0,07±0,00
	3	30	0,59±0,07	0,18±0,02	1,03±0,11	0,79±0,06	0,02±0,00	0,07±0,00
Через 6 месяцев после лечения	1	20	2,01±0,11	1,05±0,12	1,85±0,25	1,09±0,09	0,09±0,00	0,08±0,00
	2	20	0,62±0,01	0,22±0,01	1,33±0,04	1,02±0,03	0,09±0,00	0,07±0,00
	3	30	0,60±0,02	0,20±0,04	1,05±0,07	0,815±0,06	0,03±0,01	0,06±0,00
Через 12 месяцев после лечения	1	20	2,32±0,17	0,80±0,03	2,01±0,17	1,39±0,18	0,12±0,02	0,08±0,00
	2	20	0,63±0,02	0,25±0,01	1,35±0,09	1,05±0,08	0,13±0,00	0,08±0,00
	3	30	0,60±0,01	0,21±0,02	1,08±0,11	0,95±0,12	0,09±0,00	0,06±0,00

уменьшается в 3,78 раза, а при лечении ЭФ СГ с ДМСО или ЭФ ЙК с ДМСО уменьшается более выражено и доходит почти до 8 раз. Через 12 месяцев после лечения пародонтита ТМ наблюдается значительное возрастание ПИ, который превышает долечевный уровень в 1,62 раза, а при лечении ЭФ СГ с ДМСО или ЭФ ЙК с ДМСО отмечается полное сохранение восстановленной нормальной картины пародонта – уменьшение значений ПИ оставалось почти на послелечебном уровне – 7,5 раза.

Анализ данных, полученных при помощи ПМА, также показывает наличие стойких лечебных результатов, отмеченных в разные сроки после лечения пародонтита ЭФ СГ с ДМСО и, особенно, ЭФ ЙК с ДМСО, что не наблюдается при лечении пародонтита ТМ. Так, если при лечении пародонтита ТМ величина этого индекса после лечения уменьшается в 2,67 раза, что почти сохраняется и спустя 12 месяцев после лечения, то при лечении ЭФ СГ с ДМСО уменьшается в 11,72 раза после лечения и 10,32 раза спустя 12 мес., а при лечении ЭФ ЙК с ДМСО – 12,57 и 11,38 раза соответственно.

Об эффективном способе лечения пародонтита ЭФ СГ с ДМСО и ЭФ ЙК с ДМСО, по сравнению с ТМ лечения, свидетельствуют и результаты измерения ГПДК. Так, если после лечения пародонтита ТМ ГПДК уменьшается в 1,95 раза, а спустя 12 мес. наблюдается некоторое новое углубление ГПДК и ее уменьшение от исходного уровня в 1,58 раза, то при применении ЭФ СГ с ДМСО уменьшение ГПДК составляет 2,44 и 2,46 раза, а ЭФ ЙК с ДМСО – 2,66 и 2,99 раза соответственно.

Таким образом, из анализа данных, полученных при помощи ПИ, ПМА и ГПДК индексов, становится очевидным, что наиболее стойкие, выраженные и эффективные результаты лечения пародонтита можно получить ЭФ СГ с ДМСО и, особенно, ЭФ ЙК с ДМСО, по сравнению с ТМ лечения.

В отличие от данных, полученных с помощью ПИ, ПМА, ГПДК индексов, показавших большую перспективность, эффективность и устойчивость результатов лечения пародонтита ЭФ СГ с ДМСО, ЭФ ЙК с ДМСО, по сравнению с ТМ лечения, изучение гигиенического состояния полости рта с помощью Ф-В, G-W/Di-s и G-W/Ci-s индексов установило стойкое сохранение результатов лечения как при ЭФ СГ с ДМСО или ЭФ ЙК с ДМСО, так и ТМ, однако в последнем случае, спустя 12 месяцев, повторный осмотр пациентов установил некоторое увеличение значений индексов, определяющих состояние зубного налета и зубного камня.

Таким образом, можно констатировать, что применение ЭФ ЙК с ДМСО, а также ЭФ СГ с ДМСО при лечении пародонтита дает весьма стойкий и положительный эффект с восстановлением нормальной кар-

тины пародонта, а предлагаемый метод (лечение пародонтита ЭФ ЙК с ДМСО), наряду с применением ЭФ СГ с ДМСО, может расширить арсенал применяемых в стоматологии экологически чистых и безопасных для организма средств.

Поступила 02.09.09

Պարոդոնտիտի բուժումը կալիումի յոդիդի էլեկտրաֆորեզով համակցված դիմեթիլսուլֆօքսիդի հետ

**Ա.Խ.Նահապետյան, Խ.Հ.Նահապետյան, Ա.Վ.Պետրոսյան,
Ս.Գ.Խաչատրյան**

Ուսումնասիրվել է կալիումի յոդիդի և դիմեթիլսուլֆօքսիդի, ինչպես նաև մատուտակ դեղաբույսի (*Glycyrrhiza glabra L.*) ու դիմեթիլսուլֆօքսիդի (*Dimethylsulphoxide*) զուգակցված դեղապատրաստուկների էլեկտրաֆորեզով պարոդոնտի հյուսվածքներ ներմուծման ազդեցությունները պարոդոնտիտով տառապող հիվանդների բուժման գործընթացների վրա:

Յույց է տրվել, որ երկու դեպքերում էլ (առավելապես առաջին դեպքում) նկատվում է ախտահարված պարոդոնտի հյուսվածքների ամբողջականորթյան արագ, կայուն ու լիարժեք վերականգնում և առողջացում հեռահար դրական արդյունքներով (բուժումից մեկ տարի անց), ինչը չի նկատվում պարոդոնտիտի ավանդական մեթոդներով բուժման դեպքում:

Նշված դեղապատրաստուկները ստոմատոլոգիայում կլրացնեն պարոդոնտի հիվանդությունների բուժման և կանխարգելման նպատակով օգտագործվող առավել արդյունավետ դեղամիջոցների ցանկը:

Therapy of parodontitis by kalium iodine electrophoresis with dimethylsulfoxide

A.Kh.Nahapetyan, Kh. H.Nahapetyan, A.V.Petrosyan, S.G.Khachatryan

The influence of electrophoresis kalium iodine with dimethylsulfoxide and electrophoresis combined with *Glycyrrhiza glabra L.* with dimethylsulfoxide on the process of therapy in patients suffering from parodontitis has been studied

Significant restoration of integrity of parodontal tissues with remote results (1 year and more), that is not observed under treatment of parodontitis by traditional methods, has been demonstrated.

Литература

1. Պետրոսյան Ա., Ղարազոյզյան Տ., Նահապետյան Խ. և ուր. Պարոդոնտի հիվանդությունների կանխարգելման և/կամ բուժման եղանակ: Գյուտի արտոնագիր 1088, գրանցված ՀՀ Պետական Գրանցամատյանում, 08.05.2002.
2. Պետրոսյան Ա., Ղարազոյզյան Տ., Նահապետյան Խ. և ուր. Պարոդոնտի հիվանդությունների կանխարգելման և/կամ բուժման եղանակ: Գյուտի արտոնագիր 1183 A2, գրանցված ՀՀ Պետական Գրանցամատյանում, 07.02.2002
3. Боровский Е.В. Теоретическая стоматология. М., 1989, с.279.
4. Гаммерман А.Ф., Кодаев Г.Н. Лекарственные растения. М., 1990.
5. Данилевский Н.Ф., Зинченко Т.В., Кодаев Н.А. Фитопрепараты в стоматологии, Киев, 1984.
6. Карагезян Т.А., Петросян А.В., Нагапетян Х.О. Лечение генерализованного гингивита настоем корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.). (Сообщ. 1). Вестник МАНЭБ, СПб., 2001, 6 (42), с. 105-106.
7. Карагезян Т.А., Петросян А.В., Нагапетян Х.О. Применение экологически чистой солодки голой и ее сочетаний с димексидом при лечении генерализованного гингивита. (Сообщ. 2). Вестник МАНЭБ, СПб., 2001, 6 (42), с. 107-109.
8. Марченко А.И., Баранюк А.Т., Левицкая Е.В., Соколовская Е.П. Лекарственные растения в стоматологии. Кишинев, 1989.
9. Мошковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1977, т.2, с. 92-93.
10. Нагапетян А.Х. Лечение генерализованного гингивита электрофорезом йодида калия с димексидом. Вестник МАНЭБ, СПб, 2005, т. 10, 5, вып.2, с. 182-185.
11. Петросян А.В., Карагезян Т.А., Нагапетян Х.О., Нагапетян А.Х. Лечение пародонтита фитопрепаратом солодки голой и его сочетания с димексидом. Вестник МАНЭБ, СПб., 2001, 6 (42), вып.2, с.41-43.
12. Петросян А.В., Лалаян К.В., Марченко З.И. и др. Лечение экспериментального пародонтита фитопрепаратом солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и его сочетания с димексидом. Морфологическое исследование (Сообщ. 2). Вестник МАНЭБ, СПб., 2003, т.8, 4, с.154-156.
13. Петросян А.В., Нагапетян Х.О., Матинян Л.А. и др. Лечение экспериментального пародонтита фитопрепаратом солодки голой и его сочетания с антисептиком, димексидом. (Сообщ. 1). Вестник МАНЭБ, СПб., 2002, т. 7, 6 (54), с. 78-79.
14. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. Фитотерапия. М., 1990.
15. Яковлева В.И., Трофимова Е.К., Давидович Т.П., Просверняк Г.П. Лечение и профилактика стоматологических заболеваний. М., 1995, т.494, с. 14.
16. Greene J.C., Vermillion J.R. Oral hygienic index: a method for classifying oral hygiene status. J. Am. Dent. Assoc., 1960, 61, p. 172-177.
17. Greene J.C., Vermillion J.R. The simplified oral hygienic index. J. Am. Dent. Assoc., 1964, 68, p.7-11.

УДК 616314-089818.1

Компьютерные трёхмерные изображения: положительный опыт применения в стоматологической практике

Т.И. Ибрагимов, Г.В. Большаков, А.В. Габучян

*Кафедра ортопедической стоматологии Московского
государственного медико-стоматологического университета
127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1*

Ключевые слова: компьютерные трёхмерные модели (3D модели), CAD/CAM, окклюзия, окклюзионная поверхность, одонтопрепарирование

Предпосылки для получения трёхмерных изображений в стоматологии возникли на рубеже 60-70-х годов прошлого столетия с появлением компьютерной томографии. Уже 15 лет спустя Франсуа Дюре были получены первые ортопедические конструкции с применением систем автоматического проектирования. Сегодня трёхмерные компьютерные изображения нашли применение в ортопедической стоматологии, ортодонтии, имплантологии, лучевой диагностике [2] и экспериментальной исследовательской стоматологии [4,6].

Компьютерные технологии позволяют осуществлять высокоточное воспроизведение формы и размера зубов, зубных рядов, суставов и костной ткани, а также смоделированных ортопедических конструкций в виде трёхмерных изображений. Методы получения трёхмерных изображений прошли долгий путь от фотографирования по технике Moiré [7] до современных сканеров. В ортопедической стоматологии наблюдаются две основные тенденции при получении компьютерных трёхмерных моделей (КТМ). Первая заключается в использовании КТМ вместо традиционно применяющихся гипсовых моделей. Данная задача выполняется внутриворотным сканированием, когда трёхмерное изображение получается непосредственно с объектов, расположенных в полости рта (CEREC Bluecam, Sirona; D4D Intraoral Digitizer, D4D Technologies LLC). Второй подход подразумевает совместное использование КТМ и гипсовых моделей (справедливости ради, следует отметить, что гипсовые модели также являются трёхмерными). Трёхмерное изображение получается с гипсовых моделей в соответствующих сканирующих устройствах (Procera, Nobel Biocare; Cercon, DeguDent).

Спектр использования КТМ в ортопедической стоматологии значительно расширился вместе с внедрением в практику CAD/CAM технологий, позволяющих получать ортопедические конструкции из готовых жёстких или лёгких в обработке, но требующих спекания, фарфоровых блоков; неметаллические (диоксид циркония), металлические и пластмассовые (для дальнейшей отливки из металла) каркасы для последующего покрытия их облицовочным материалом; временные ортопедические конструкции [3]. Моделирование (или автоматическое проектирование) происходит при помощи соответствующего программного обеспечения. Программы позволяют учитывать границу препарирования, толщину цементной плёнки, толщину каркаса, расположение и форму промежуточной части каркаса, анатомическую форму зубов, смыкание зубов и пр. Вытачивание смоделированной ортопедической конструкции производится на фрезерном оборудовании (CEREC inLab, Sirona; Everest, KaVo; LAVA, 3M). Фрезерование происходит немедленно в клинике либо после отправки данных в фрезеровочный центр, который может находиться на любом удалении от клиники (в другом городе или даже государстве).

Разумеется, все новые технологии имеют, помимо преимуществ, некоторые недостатки. CAD/CAM технологии требуют весьма значительных материальных затрат на приобретение и обслуживание оборудования. Низкие эстетические свойства ортопедических конструкций непосредственно после машинной обработки так или иначе возможно улучшить, но только применяя ручной труд. Трудоёмкость обработки и значительные затраты на режущие инструменты высококачественных жёстких материалов позволяют добиться высокой точности в работе, однако зачастую отдаётся предпочтение использованию лёгких в обработке материалов, которые подвергаются обжигу, давая равномерную усадку (синтеризация). Несмотря на перечисленные выше недостатки, технологии, использующие компьютерные трёхмерные изображения, всё глубже проникают в практику ортопедической стоматологии. Отчасти это явление связано со стремлением людей беспрекословно следовать веяниям современности. Об этом не стоит сожалеть, так же как и об отсутствии желающих иметь искусственные зубы из слоновой кости или протез из каучука. Однако не лишне понимать недостатки и преимущества новых технологий, применяя их в наилучшем соответствии показаниям.

Применение технологий, основанных на работе с компьютерными трёхмерными изображениями, имеет безусловные преимущества. Действительно, сильно сокращается потребность в ручном труде, экономится время и материалы, требующиеся для выполнения рутинных трудоёмких манипуляций, необходимых в традиционных технологиях. Деятельность профессионально подготовленного человека получает интеллектуальную направленность, повышается производительность

труда. Благодаря применению компьютера, специалист в состоянии тщательно контролировать технологический процесс изготовления ортопедических конструкций, повышая качество работы.

Традиционные технологии изготовления ортопедических конструкций требуют большого разнообразия материалов — необходимы материальные затраты. Для их хранения необходимы значительные площади. Риск повредить, сломать или потерять гипсовую модель или ортопедическую конструкцию на каком-либо этапе изготовления делает её уязвимой. КТМ полностью лишены указанных выше недостатков. В компактном носителе информации можно разместить внушительное количество КТМ, которые можно сохранять, копировать и оперативно отправлять на любые расстояния. Компьютерные изображения можно изменять, деформировать, прозводить на них моделировку и т.д. Все эти действия не приведут к необратимым изменениям и повреждениям исходных изображений.

Широкие возможности для практического использования КТМ открывает соответствующее программное обеспечение. В компьютере помещается целая лаборатория. Возможно перемещать модель, приближать её и удалять, использовать карандаш, нож, кисть, шпатель, лобзик и линейку. Лак и моделировочные воски также внутри. Моделировка каркаса или ортопедической конструкции, а также контроль за качеством моделировки происходят в автоматическом режиме. Программное обеспечение позволяет производить моделировку конструкций с опорой на имплантаты (абатмены, коронки, мосты), а также конструкций, применяемых в сочетании со съёмными протезами (телескопические конструкции, замковые крепления, интерлоки). Гибкость и многофункциональность программного обеспечения, применяемого для работы с КТМ в стоматологии, позволяют избежать затрат на приобретение и хранение большого количества разнообразных дорогостоящих материалов.

Фрезерование ортопедических конструкций и их заготовок производится на высокоточных 3-5-осевых станках. Они отличаются способностью обрабатывать разные материалы, использовать заготовки различных размеров и режущие инструменты, а также скоростью обработки [5]. На фрезерование одной единицы в среднем потребуется около получаса, что несомненно быстрее, чем в случае с традиционно применяемыми технологиями.

Материалом исследования окклюзионной поверхности зубов мы использовали КТМ восьми зубных рядов, двенадцати препарированных зубов и двенадцати ортопедических конструкций (одиночных коронок) (рис. 1,2). Получение КТМ производилось при помощи фотограмметрического метода [8]. Применённый метод позволил воспроизвести положение центральной окклюзии при помощи КТМ и ориентировать КТМ в трёхмерной системе координат (рис. 3). Компьютерные трёхмер-

ные модели зубных рядов, препарированных зубов и коронок совмещены.

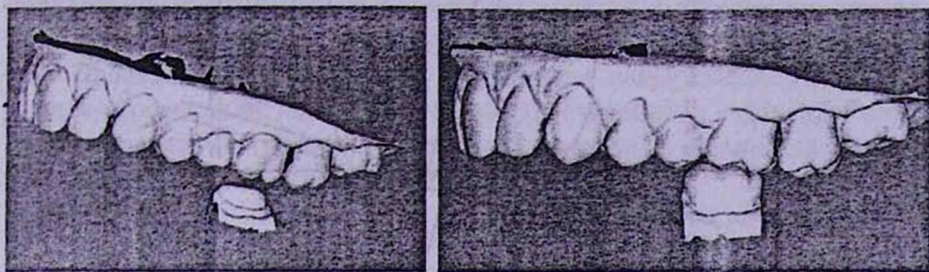


Рис. 1, 2. КТМ зубного ряда с препарированным зубом и короной противоположного зубного ряда

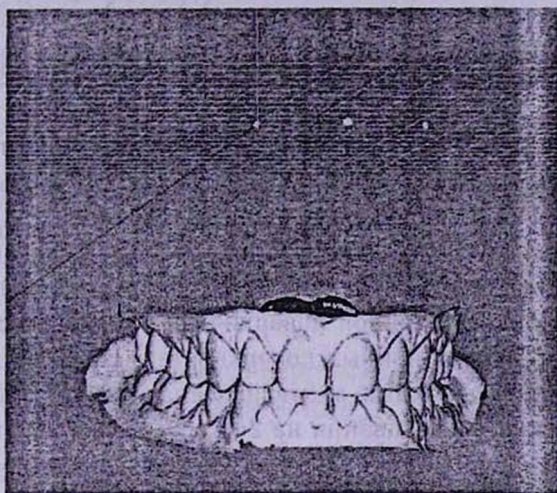


Рис. 3. КТМ, ориентированные в системе координат, в положении центральной окклюзии

Изучение окклюзионной поверхности производилось с использованием разработанного программного обеспечения, позволяющего производить сечения на трёхмерных компьютерных изображениях и производить на сечениях измерения (рис. 4), а результаты данных измерений сохранять в автоматическом режиме. На каждом из исследованных зубов проводилось 20 параллельных друг другу сечений, проходящих через анатомическую окклюзионную поверхность в вестибулооральном направлении между мезиальным и дистальным краевыми гребнями. Разработаны одонтометрические и окклюзиометрические методы измерений контуров КТМ на полученных двумерных сечениях. Совмещённые КТМ зубных рядов, препарированных зубов и коронок изучались одонтоскопическим методом.

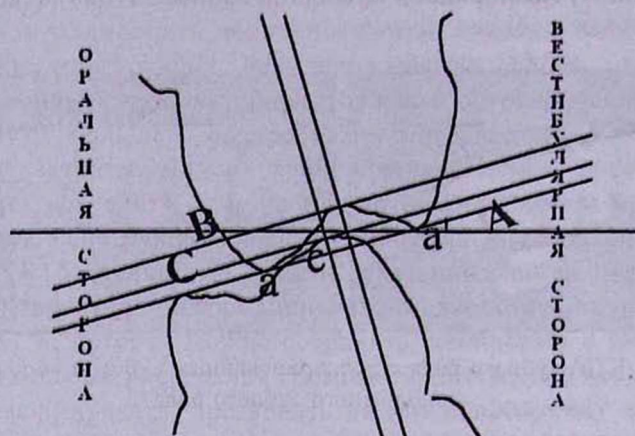


Рис. 4. Двумерный вид контуров на сечении с построениями для измерений

В ходе исследования получены, совмещены и ориентированы КТМ зубных рядов, препарированных зубов и коронок. Результаты исследований получены при проведении одонтометрических и окклюзиометрических исследований 62 жевательных зубов. Проведены измерения на 1380 сечениях, результаты измерений проанализированы для определения свойств окклюзионной поверхности и особенностей смыкания противоположных окклюзионных поверхностей. На КТМ зубных рядов, двенадцати препарированных зубов и двенадцати коронок проведены одонтоскопические исследования на 240 сечениях. Одонтоскопические исследования позволили изучить соответствие препарирования зуба и моделировки коронки строению зуба до препарирования (рис. 5).

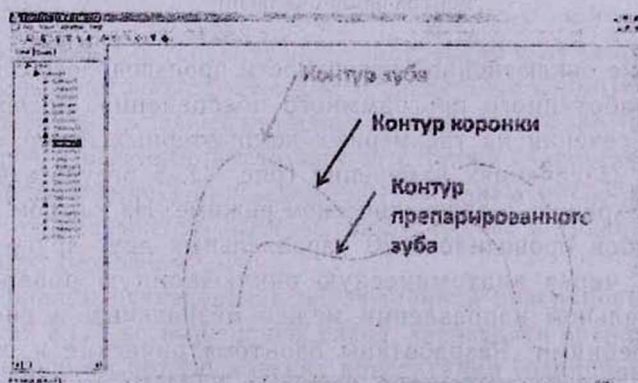


Рис. 5. Совмещённые КТМ зубных рядов, препарированных зубов и коронок

Применение компьютерных трёхмерных моделей позволило провести исследование окклюзионной поверхности зубов. Использование предложенных нами методов получения сечений и проведения измерений на них осуществимо только с применением компьютерных технологий. Проведённые исследования не вызвали повреждений изученных моделей, позволили изучить особенности строения и смыкания зубов путём проведения измерений и сравнить интактные и препарированные зубы и смоделированные коронки.

Поступила 01.02.10

Համակարգչային եռաչափ պատկերներ. ստոմատոլոգիական պրակտիկայում կիրառման դրական փորձ

S.Ի. Իբրագիմով, Գ.Վ. Բոլշակով, Ա.Վ. Գաբուչյան

Ներկայացված է օրթոպեդիկ ստոմատոլոգիայում համակարգչային եռաչափ (3D) մոդելների կիրառման վերաբերյալ կրճատ ակնարկ, ինչպես նաև ատամների օկլյուզիոն մակերեսի փորձարարական հետազոտություն՝ համակարգչային եռաչափ մոդելների վերլուծության միջոցով:

Computer 3D models-positive experience of their application in stomatology

T.I. Ibragimow, G.V. Bolshakov, A.V. Gabouchyan

This article contains a brief review of computer 3D models' use in prosthetic dentistry and describes an experimental study of occlusal surfaces of teeth through computer 3D model analysis. 3D models of dental arches, prepared teeth and crowns are studied on 2D sections that are obtained with use of software that we developed for our experiment. The photogrammetric method is applied for obtaining the 3D models and their orientation in 3D coordinate grid as well as modelling of occlusal positions. The method we used in the study makes occlusal surfaces of teeth "visible", whereas in occlusal positions of natural dentition they are "hidden".

Литература

1. Бальцер А., Кауфманн-Шиноян В. Сравнение традиционного ручного и автоматизированного методов изготовления мостовидных конструкций. Современная ортопедическая стоматология, 2007, 8, с. 22-25.

2. Кураскуа А.А., Дударев А.Л., Чибисов М.А., Попов И.В. Диагностическая многофункциональная компьютерная система с цифровой видео- и рентгено(томо)графией медицинской ассоциации «МИДИ». Институт стоматологии, сентябрь, 1999, 3(4), с. 62-64.
3. Лебеденко И.Ю., Лебеденко М.В., Лобач А.О. Современные безметалловые реставрации по технологии «CEREC». Современная ортопедическая стоматология, 2007, 8, с. 18-20.
4. Ряховский А.Н., Желтов С.Ю., Князь В.А., Юмашев А.В. Аппаратно-программный комплекс получения 3D моделей зубов. Стоматология, 2000, т. 79, 3.
5. Ряховский А.Н. Цифровая стоматология. М., 2010.
6. Юмашев А.В. Использование анализа рельефа зубных рядов и их фрагментов при планировании и проведении ортопедического лечения несъемными конструкциями зубных протезов. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998, 150 с.
7. Kanazawa E, Sekikawa M, Ozaki T. Three-dimensional measurements of the occlusal surface of upper first molars in a modern Japanese population. Acta Anatomica, 1983, Vol. 116: 90-6.
8. Knyaz V, Zheltov S, Gabuchyan A., Bolshakov G Photogrammetric system for automated teeth arches 3D models generation and teeth occlusion analysis, Zurich, 2007, Vol. I, p. 299-304.

УДК 613.88-053.7:378.18

Психосексуальное развитие подростков и особенности дебюта половой жизни по данным исследования студентов ЕГМУ им. М.Гераци

Г.В.Варданян

*Кафедра сексологии ЕГМУ им.М.Гераци
0025, Ереван, ул. Абовяна, 58*

Ключевые слова: половое созревание, психосексуальное развитие, дебют половой жизни, сексуальная установка

Существенное условие сексуального здоровья – правильная сексуальная установка личности. Сексуальная установка – это комплекс индивидуально-психологических феноменов, определяющих сексуальное поведение, активность субъекта, направленную на удовлетворение сексуальной потребности, и мотивы, которыми он при этом руководствуется. В процессе формирования сексуальной установки происходит построение системы знаний о вопросах психологии половой жизни, формах сексуального поведения, социальных, морально-этических ценностях, формирующих понятие «сексуальной нормы» в целом. Выделяют три периода формирования сексуальной установки: получение информации о половой жизни и создание предварительного представления; начало половых контактов, формирование вторичной установки на основе собственного опыта; коррекция вторичной установки в течение регулярной половой жизни. Вопрос о сексуальной установке практически не разработан, и в клинической практике этот аспект сексуальности не учитывается, хотя он имеет важное, а иногда и определяющее значение в возникновении расстройств сексуального здоровья [5].

Анализ динамики сексуального поведения, установок и ценностей за последние десятилетия выявляет различные изменения: возраст сексуального дебюта, число сексуальных партнеров, представления о семье и детях, взаимоотношения мужчины и женщины и т.д. Эти сдвиги продолжаются и сейчас, вызывая обострение старых и появление новых психосексуальных проблем. Энергетический компонент полового влечения обуславливается соматосексуальным развитием и половой конституцией. В то же время содержание сексуально-эротических переживаний и привязанностей (выбор объекта, соотношение чувственности и нежности, длительность и сила привязанности) определяется воспитанными свойствами личности и социальными условиями ее развития.

Первые этапы психосексуального развития (половое самосознание и полоролевое поведение) протекают на относительно «спокойном» гормональном фоне, а этап психосексуальной ориентации, охватывающий пубертатный и переходной период, характеризуется максимальным гормональным функционированием. На этом этапе проходит формирование полового влечения (либидо), в котором условно выделяют 3 стадии либидо – платоническое, эротическое и сексуальное. Все этапы психосексуального развития (половое самосознание, половая роль и психосексуальные ориентации), а также стадии формирования сексуального влечения (платоническая, эротическая и сексуальная) тесно взаимосвязаны. При гармоничном развитии подросток поочередно проходит эти стадии. Нарушение стадийности формирования либидо чревато развитием психосексуальных нарушений, актуальных в течение всей жизни.

Особенностью подростковой сексуальности является экспериментальный характер сексуального поведения; кроме того, эротические потребности и интересы опережают развитие эмоциональной сферы и навыков общения, от которых во многом зависит возможность сочетания физической близости с психологической (духовной) близостью и взаимопониманием. В реальной жизни «сексуальная активность подростка может быть диссоциирована – платоническое влечение к одной, а эротические и сексуальные контакты с менее привлекательной, но доступной девушкой» [2]. Такая раздвоенность чувств, обусловленная, с одной стороны, противоречивостью культурных норм и традиций («чистая любовь» в противоположность «грязному сексу»), а с другой – трудностями психосексуального развития, характерна и для современных подростков и юношей. Сексуальное поведение подростков сильно зависит от социальных условий. Без учета средовых, социальных и индивидуально-типологических различий говорить о единых «нормах» полового созревания и сексуального поведения подростков бессмысленно [3].

В Западной Европе первые репрезентативные национальные опросы населения проведены в конце 1980-х – начале 1990-х годов. Повсеместно наблюдается тенденция снижения возраста сексуального дебюта. Например, в Англии средний возраст сексуального дебюта за последние 40 лет снизился у мужчин с 20.0 до 17.0 лет, в Финляндии – до 18.1 лет, во Франции – 17.0, в Бельгии – 17.4, в Дании – 17.4, в Португалии – 16.2 лет. Динамика и структура сексуальной активности российских подростков, включая возраст сексуального дебюта, вполне сравнимы с глобальными сдвигами (по данным опросов 1993 г. 38% мальчиков имели первый половой акт в 16 лет) [4].

Параллельно со снижением возраста первого полового акта отмечается повышение возраста вступления в брак, т.е. сексуальный дебют все чаще происходит до брака. «В большинстве европейских стран

отмечена долгосрочная тенденция снижения удельного веса и роли коммерческого секса (проституции). Проституция остается важным средством сексуального удовлетворения для взрослых мужчин, но она перестала быть институтом сексуальной инициации. Среди американских мужчин, опрошенных Кинзи, с проститутками начинали половую жизнь 22%, а сейчас – только 3%. По данным Французского национального опроса 1991 г., среди мужчин 1922-1925 гг. рождения начали половую жизнь с проституткой 21,1%, среди родившихся в 1962–1971 гг. – 2,5%, а в младшей возрастной группе (1972–1973 гг. рождения) – никто» [4].

Сексуальное обслуживание за деньги упрощает и ускоряет половую близость, избавляет мужчину от необходимости ухаживать и соблюдать какие-то ритуалы, а также освобождает от социальной (в случае беременности) и эмоциональной ответственности.

Нормальная сексуальная близость предполагает какую-то личную, эмоциональную вовлеченность, заботу о партнере. Эмоциональная окрашенность первых сексуальных контактов юношей сильно зависит от возраста. Чем младше юноша в момент своего сексуального дебюта, тем безлюбивнее и прозаичнее это событие. Независимо от мотивации и нравственной оценки первая сексуальная близость нередко напоминает экзамен, сопряжена с психологическими трудностями (боязнь отсутствия эрекции или ускоренной эякуляции). Память о «первом разе» остается навсегда. Это переживание не имеет фатального значения. Последующий опыт, удачный или неудачный, вносит существенные коррективы. Однако особенно впечатлительных людей неудачный первый опыт может надолго оттолкнуть от сексуальной близости и даже вызвать к ней отвращение. Кроме этого, первые впечатления любого рода всегда наиболее яркие, поэтому бездуховность половых актов дебютного периода может фиксироваться, и нередко такие контакты становятся единственным способом взаимоотношений с женским полом. «Так как подростковый возраст является периодом экспериментирования и рискованного поведения, рано сформировавшиеся привычки и образ жизни оказывают значительное влияние на дальнейшее развитие и состояние здоровья молодого поколения в будущем. Эпидемиологическое исследование второго поколения по ВИЧ (2002–2005) выявило некоторые поведенческие особенности в популяции лиц в возрасте от 15 до 24 лет. Около 40% респондентов отмечали факт вступления в половую связь и свою сексуальную активность; 4,2% респондентов признались в наличии БППП в течение последнего года» [1].

Тем самым психологическое развитие мужчины в этой важной сфере как бы застывает на примитивном уровне, деформируется сексуальная установка, что в дальнейшем является причиной различных сексуальных дисфункций и сексуально-семейной дисгармонии.

О проблемах, связанных с ранним сексуальным дебютом, говорят и данные американских исследований. Отмечается, что раннее начало половой жизни ассоциируется с более высокой частотой нарушений сексуальной функции (возбуждение, эрекция, эякуляция), а также с повышением риска заболеваний, передаваемых половым путем [6].

С целью оценки современных тенденций полового созревания в Армении было проведено изучение соматосексуального и психосексуального развития студентов 1 курса ЕГМУ.

Материал и методы

С целью оценки современных тенденций полового созревания в Армении было проведено изучение соматосексуального и психосексуального развития студентов-первокурсников ЕГМУ 2008 и 2009 года приема. Было исследовано 404 студента мужского пола в возрасте до 20 лет, являющихся гражданами РА. Обследовались параметры физического развития, учитывались перенесенные соматические (инфекционные и неинфекционные) заболевания, оценивалось телосложение и характер оволосения лобка, развитие наружных половых органов. Также проводился опрос по показателям возраста и обстоятельств первой эякуляции, ночных поллюций и мастурбации, особое внимание обращалось на сексуальные контакты: наличие, возраст дебюта, возраст и тип партнерши, число и тип повторных связей.

Результаты и обсуждение

Из обследованных 404 студентов (в т.ч. 1991 г.р. – 142, 1992 г.р. – 180, 1993 г.р. – 49) 122 – жители Еревана (30%). На вопрос о наличии полового контакта положительно ответили 192 студента (48%), 65 из которых проживали в Ереване (34%). Возраст сексуальной инициации варьировался от 11 до 18 лет (табл.1). Первый половой акт в 11 лет отметил 1 подросток (0,5% от общего числа подростков, имевших половую связь), в 12 – 5 (2,6%), в 13 – 11 (5,7%), в 14 – 27 (14,1%), в 15 – 53 (27,6%), в 16 – 66 (34,4%), в 17 – 25 (13%) и в 18 – 4 (2,1%). Ночные поллюции – один из главных критериев полового созревания – отметили 114 из них, т.е. 59%.

По типу первой партнерши были выделены две группы. У 66 подростков (34% от общего числа подростков, имевших половую связь) инициация произошла *с подругой* (или *просто знакомой*), а у 126 (66%) – *с женщиной по найму*, у 49 из них это был первый и единственный акт. Необходимо отметить, что 137 студентов отметили хотя бы один контакт с проституткой (т.е. 71% от общего числа, имевших сексуальные акты), в т.ч. 110 имели половые связи только на коммерческой основе (57%).

Таблица 1

Возраст первого полового акта и наличие поллюции

Возраст первого полового акта, лет	Число дебютантов, n=192 абс.ч. (%)	Наличие поллюции, n=114 абс.ч. (%)
11	1 (0,5)	1 (100)
12	5 (2,6)	1 (20)
13	11 (5,7)	6 (55)
14	27 (14,1)	17 (63)
15	53 (27,6)	24 (45)
16	66 (34,4)	42 (64)
17	25 (13,0)	20 (80)
18	4 (2,1)	3 (75)

Клинические признаки воспалительных заболеваний (уретрит, баланопостит) отмечены у 44 обследованных (табл.2). Причем, в группе *инициации с подругой* симптомы уретрита имелись у 5 подростков (8% от числа подростков данной группы), признаки баланопостита – также у 5 (8%); в группе *инициации с женщиной по найму* – соответственно 15 (12%) и 19 (15%).

Таблица 2

Возраст первого полового акта, симптомы воспалительной патологии, связи по найму

Возраст первого полового акта, лет	Число дебютантов, n=192	Признаки воспалительной патологии, n=44 абс.ч. (%)	Половой дебют по найму, n=126 абс.ч. (%)	Все связи по найму, n=110 абс.ч. (%)
11	1	1	1	-
12	5	3	3	1
13	11	5 (45)	8 (73)	6 (55)
14	27	7 (26)	15 (56)	10 (37)
15	53	15 (28)	32 (60)	28 (53)
16	66	12 (19)	47 (71)	45 (68)
17	25	1 (4)	18 (72)	18 (72)
18	4	-	2	2

Результаты исследования позволяют констатировать снижение возраста сексуальной инициации. Однако одновременно отмечается достаточно высокая роль коммерческого секса в период полового

дебюта. Более половины подростков начинают половую жизнь с женщиной по найму, значимое число подростков имеет исключительно подобные повторные половые связи. Довольно часто имеется диссоциация между проявлениями соматосексуального и психосексуального развития (соответственно – ночная поллюция и первый половой акт). Наличие опыта половой жизни чуть больше среди подростков – жителей Еревана. У значимого числа подростков выявляются признаки воспалительных заболеваний гениталий.

Вышеприведенные данные позволяют предположить, что наблюдаемое снижение возраста первого полового акта в сочетании с высокой частотой коммерческого секса в начале половой жизни имеет отрицательное влияние на психосексуальное развитие вследствие нарушения формирования сексуальной установки, что, в свою очередь, в дальнейшем может являться причиной различных сексуальных дисфункций и сексуально-семейной дисгармонии.

Кроме того, большое число воспалительных заболеваний среди подростков этой группы в сочетании с частой неосведомленностью о возможности присутствия и вероятных осложнениях различных инфекций подтверждает известные данные о негативных последствиях коммерческого секса в отношении репродуктивного здоровья следующего поколения.

Одной из возможных превентивных мер может быть повышение информированности подростков в сексуальной сфере, в частности, преподавание основ психогигиены половой жизни в первые годы обучения в университете.

Поступила 04.02.10

Դեռահասների հոգեսեռական զարգացումը և առաջին սեռական հարաբերության առանձնահատկությունները՝ ըստ Մ.Հերացու անվան ԵՊԲՀ ուսանողների հետազոտման տվյալների

Գ.Վ. Վարդանյան

Ուսումնասիրության արդյունքում նկատվել է երիտասարդների առաջին սեռական հարաբերության տարիքի նվազում: Միաժամանակ բարձր է վճարովի սեռական կապերի դերը սեռական կյանքի սկզբնավորման փուլում, ինչը կարող է անբարենպաստ ազդեցություն ունենալ հոգեսեռական զարգացման վրա, ինչպես նաև նպաստել սեռավարակների տարածմանը:

Adolescents' psychosexual development and sexual debut regularities according to study of students of YSMU after M.Heratsi

G. V. Vardanyan

The study has revealed decrease in the age of the first intercourse in male adolescents. Simultaneously, there is high frequency of commercial sex in initiation. This can have a negative influence on psychosexual development and also promote a spreading of sexually transmitted diseases.

Литература

1. Баблоян А.С., Саргсян С.Г., Сарибекян К.С., Мовсесян Е.А., Мелкумова М.В. Здоровье детей и подростков в Армении. Новый армянский медицинский журнал, 2008, т. 2, 1, с. 25-35.
2. Васильченко Г.С., Агаркова Т.Е., Агарков С.Т. Сексопатология. Справочник. М., 1990.
3. Кон И.С. Сексология. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. М., 2004.
4. Кон И.С. Подростковая сексуальность на пороге XXI века. Дубна, 2001.
5. Кристаль В.В., Агишева Н.К., Акопян Н.Г. Нарушение сексуального здоровья при неврозах и психопатиях. Методическое пособие для врачей-сексопатологов. Сочи, 1988.
6. Theo G.M. Sandfort, Mark Orr, Jennifer S. Hirsch, John Santelli. Long-Term Health Correlates of Timing of Sexual Debut: Results From a National US Study. Am J. Public Health, 2008, vol. 98, 1, p.

ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Սիմոն Միրզոյան (ծննդյան 100-ամյակի առթիվ)



Լրացավ ականավոր դեղաբան ու մանկավարժ, բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր, գիտության վաստակավոր գործիչ, ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, Երևանի պետական բժշկական համալսարանի դեղաբանության ամբիոնի նախկին վարիչ Սիմոն Հակոբի Միրզոյանի ծննդյան 100-ամյակը:

Մեծանուն գիտնական, հանրաճանաչ դեղաբան, պրոֆեսոր Ս.Հ.Միրզոյանի անունն իր պատվավոր տեղն ունի հայ բժշկագիտության պատմության մեջ:

Հայկական մորթոյա դեղաբանական դպրոցի հիմնադիրն իր բազմամյա գիտամանկավարժական գործունեության արդյունքում ստեղծել է հայ դեղա-

բանների մի փայլուն համաստեղություն: Նրա անմիջական ղեկավարությամբ կատարվել են 14 դոկտորական և 25 քեկնածուական աշխատանքներ: Ս.Հ.Միրզոյանը ծնվել է Թբիլիսիում, 1910 թ. հունվարի 6-ին: Ներսիսյան դպրոցն ավարտելուց հետո, 1926 թ. ընդունվել է Երևանի պետական համալսարանի բժշկական ֆակուլտետ և 1931 թ. ավարտել արդեն կարգավիճակ ստացած Երևանի բժշկական ինստիտուտը:

Այդ թվականից էլ սկսվում է բժշկական համալսարանի երախտավորներից մեկի՝ սկզբում մայր բուհի դեղաբանության ամբիոնի ասիստենտի, այնուհետև՝ 1936-ից մինչև 1988-ը, ամբիոնի վարիչի գիտամանկավարժական բուռն գործունեությունը:

1935 թ. Ս.Հ.Միրզոյանը պաշտպանում է ատենախոսություն և ստանում բժշկական գիտությունների քեկնածուի աստիճան: Այնուհետև երիտասարդ գիտնականը ձեռնամուխ է լինում օրգանիզմի վեգետատիվ և անհիմալ ֆունկցիաների հարաբերության ուսումնասիրությանը, որի արդյունքում 1942 թ. պաշտպանում է դոկտորական ատենախոսություն:

Հայրենական մեծ պատերազմի և հետպատերազմյան առաջին տարիները երիտասարդ գիտնականի համար դառնում են մոր դեղերի ստեղծման քեղուն ժամանակաշրջան:

Խորապես գիտակցելով մեր հանրապետության տարածքում տեղակայված խորհրդային զորամասերի, հոսպիտալների հիվանդ և վի-

րավոր մարտիկներին, ինչպես նաև ազգաբնակչությանն այնքան անհրաժեշտ դեղորայքի զգալի պակասը, ժամանակի հրամայականին ընդառաջ, նա ձեռնամուխ է լինում նոր դեղամիջոցների որոնմանը, ստեղծմանը՝ հաշվի առնելով տեղական հումքը, դեղաբույսերը, հանքային ջրերը: Նրա ղեկավարությամբ ծավալվում է հայրենազավեր մի աշխատանք, որն իր կարևորությամբ կենսական նշանակություն ուներ ոչ միայն հայ ժողովրդի համար: Հետագա տասնամյակներում Ս.Սիրգոյանն իր ղեկավարած անձնակազմի հետ զբաղվել է բնական և սինթետիկ ծագման նոր դեղամյութերի ստեղծմամբ:

Գիտական բազմամյա բեղմնավոր գործունեության վերջին տարիների ընթացքում նրա նախաձեռնությամբ ու անմիջական ղեկավարությամբ ուշադրության արժանի աշխատանքներ են կատարվել ուղեղային շրջանառության ուսումնասիրման բնագավառում, որոնց նպատակն էր լուծել այդ շրջանառության դեղաբանական մի շարք հարցեր, որոնք ունեն որոշակի գործնական նշանակություն և կապված են ուղեղի հյուսվածքի մետաբոլիզմի հետ: Նա առաջինն էր ոչ միայն Հայաստանում, այլև ողջ ԽՍՀՄ-ում, որ ստեղծեց ուղեղային արյան շրջանառության լաբորատորիա: Ուսումնասիրելով մարդու օրգանիզմի վրա հանքային ջրերի ազդեցությունը՝ նա իր սաների հետ հանգել է այն եզրակացության, որ այդ ջրերի միկրոէլեմենտային կազմը որոշ դեր ունի ռեֆլեկտոր ուղիների տարբեր օղակների գործունեության մեխանիզմում: Այդ բնագավառում կատարված աշխատանքների շնորհիվ բացահայտվեցին լյարդի ֆունկցիայի, ինչպես նաև լեղագոյացության ու ստամոքսի հյութարտադրության վրա «Ջերմուկ», «Արզնի», «Հանքավան» հանքային ջրերի ազդեցության որոշ կողմեր:

Ս.Սիրգոյանը հեղինակ է 2 հայտնագործության և 3 դեղապատրաստուկների, որոնք ներդրվել են գործնական առողջապահությունում:

Հաշվի առնելով անվանի դեղաբանի, մեծահամբավ մանկավարժի ու կազմակերպչի բացառիկ ծառայությունները՝ Ս.Հ.Սիրգոյանին 1955 թ. շնորհվել է գիտության վաստակավոր գործչի կոչում:

1960 թ. Ս.Հ.Սիրգոյանը ընտրվել է Հայկ.ԽՍՀ ԳԱ անդամ, երկար տարիներ եղել է ֆիզիոլոգների ու դեղաբանների համամիութենական գիտական ընկերության նախագահության մասնագիտական մի շարք հանձնաժողովների խմբագրական կոլեգիաների, հանրապետության նախարարների խորհրդի պետական մրցանակներ շնորհող հանձնաժողովի անդամ: 1971-78 թթ. անվանի գիտնականը միաժամանակ ղեկավարել է Հայաստանի առողջապահության նախարարության գիտաբժշկական խորհուրդը՝ իր ավանդը ներդնելով բժշկության բնագավառում կատարվող գիտական աշխատանքների կազմակերպումն ու կոորդինացումն ապահովող այդ կենտրոնում:

Նրա ծառայություններն ըստ արժանվույն են գնահատվել. ակադեմիկոս զիտնականը պարգևատրվել է մի շարք շքանշաններով, մեդալներով, Հայաստանի գիտությունների ազգային ակադեմիայի վաստակագրով, Ն.Պ.Կրակովի անվան հուշամեդալով:

Համաշխարհային ճանաչման արժանացած գիտնականի աշխատանքները մեծ հետաքրքրություն են առաջացրել և բազմիցս քաղվածվել համաշխարհային բժշկագիտական գրականության մեջ: Նա բազմիցս հրավիրվել և զեկուցումներով հանդես է եկել միջազգային բազմաթիվ գիտաժողովներում, աշխարհի տարբեր երկրներում, այդ թվում՝ Չեխոսլովակիայում, Շվեդիայում, Հոլանդիայում, Ճապոնիայում, Բրազիլիայում, Լեհաստանում, Շվեյցարիայում, Ֆինլանդիայում, Գերմանիայում և ԱՄՆ-ում:

Ս.Հ.Սիրգոյանի գիտամանկավարժական և հասարակական գործունեությանն այսօր արդեն 100-ամյա բարձունքից հետադարձ հայացք նետելով՝ վստահաբար կարող ենք հավաստել, որ այդ տարիները եղել են հարազատ ժողովրդին ու գիտությանը ամնացորդ նվիրումով ծառայելու, հանրապետության համար բժշկական բարձրորակ կադրեր պատրաստելու արգասաբեր տարիներ:

Ս.Հ.Սիրգոյանը ջանք ու եռանդ չի խնայել, որպեսզի բժշկական համալսարանի ուսանողներն ստանան մասնագիտական խոր գիտելիքներ: Նա, լինելով մեծապես խստապահանջ ինչպես իր, այնպես էլ շրջապատի նկատմամբ, կարգ ու կանոնի պահպանման համար հետևողական, անզիջում և սկզբունքային դեկավար, արժանիորեն վայելում էր ինչպես ուսանողների, այնպես էլ աշխատակիցների սերն ու հարգանքը:

Նրա բազմաթիվ աշակերտները և հետմողները, հանրապետության բժշկական հասարակայնությունը, բոլոր նրանք, ովքեր ճանաչում էին անվանի գիտնականին, իրենց երախտագիտության և հարգանքի տուրքն են մատուցում գիտության անդուլ մշակին, անխոնջ գիտնականին, ազնիվ մարդուն ու մեծ քաղաքացուն, որն իր ողջ գիտակցական կյանքը նվիրաբերեց մայր ժողովրդին ու հայրենիքին ծառայելու սրբազան ու պատվավոր գործին:

Վիլեն Հակոբյան

ՀՀ ԳԱԱ բնական գիտությունների
բաժանմունքի ակադեմիկոս-քարտուղար

Բովանդակություն

Ակնարկներ

Աղաձյան Ա.Յ.

Նորածինների նյարդային համակարգի պերինատալ ախտահարումների ախտորոշման ժամանակակից մեթոդները պորտալարային արյան մեջ նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազայի որոշման միջոցով.....3

Սմիտյան Հ.Ս., Դանիելյան Զ.Է.

Աղեմոզիմոզեզամիմազի ֆունկցիոնալ գեոմիկան իմունային պատասխանի ժամանակ12

Տեր-Գալստյան Ա.Ա., Գալստյան Ար.Ա., Դավթյան Ա.Ռ., Ջոտյան Գ.Ա.

Ուրիխսինոնը և նրա կլինիկական կիրառումը22

Ենկոյան Կ.Բ.

Նեյրոնի՝ վնասմանն ուղղված պատասխանի առանձնահատկությունները 38

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

Մինասյան Ա.Վ., Ղամբարյան Հ.Կ., Դիրարյան Կ.Հ., Խուրավերդյան Դ.Ն.

Աորտայի կծկողական ակտիվությունը հարվահամագրեծված հիպոկալցեմիկ առնետների մոտ49

Խաչատրյան Տ. Ս.

Ստրուկտուրացված, յոդացված և մագնիսացված ջրերի դերը ողնուղեղի առանձին շարժանքոնների ֆոնային էլեկտրական ակտիվության փոփոխության մեջ փորձարարական հիփոթիզերով ժամանակ56

Հովակիմյան Ս.Ս.

Ֆոսֆոլիպիդների տարբեր առանձնատեսակների և նրանց ազոտային հիմքերի գերցածր քանակների խթանիչ և արգելակիչ ազդեցությունը արյան մակարդումակության վրա65

Կլինիկական բժշկություն

Յակնովա Գ.Վ., Այվազյան Վ.Ա., Բոյաջյան Ա.Ս., Առաքելովա Է.Ա., Գրիգորյան Գ.Ս.

Հակաօքսիդանտային և պրոօքսիդանտային համակարգերը շաքարախտով բարդացած և առանց շաքարախտի սուր իշեմիկ կաթվածի ժամանակ74

Խուրշույան Զ.Լ., Հովհաննիսյան Ա.Ս.

Արյան և թքի մեջ մետրոնիդազոլի դեղակինետիկայի հետազոտությունը81

Սիմոնյան Լ.Հ.

Էրիթրոցիտային բաղանջների մոլեկուլային կազմավորման փոփոխությունը Շենլեյն-Հենոխի հիվանդության ժամանակ90

Նահապետյան Ա.Խ., Նահապետյան Խ.Հ., Պետրոսյան Ա.Վ., Խաչատրյան Ս.Գ.

Պարօդոմիտի բուժումը կալիումի յոդիդի էլեկտրաֆորեզով համակցված դիմերիսուլֆօր-սիդի հետ 98

Իբրադիմով Տ.Ի., Բոլշակով Գ.Վ., Գաբույան Ա.Վ.

Համակարգչային եռաչափ պատկերներ. ստոմատոլոգիական պրակտիկայում կիրառման դրական փորձ 104

Վարդանյան Գ.Վ.

Դեռահասների հոգսեռական զարգացումը և առաջին սեռական հարաբերության առանձնահատկությունները՝ ըստ ՄՀերացու ամվան ԵՊԲՀ ուսանողների հետազոտման տվյալների 111

Ջանազան մյուսեր

Հակոբյան Վ. Պ.

ՀՀ ԳԱԱ բղրակից անդամ Սիմոն Միրզոյան (ծննդյան 100-ամյակի առթիվ) 118

Содержание

Обзоры

Адамян С.Ф.

Современные методы лабораторной диагностики перинатальных поражений нервной системы у новорожденных путем определения нейроспецифической енолазы в пуповинной крови3

Снхчян Р.С., Даниелян К.Э.

Функциональная геномика аденозиндезаминазы при иммунном ответе12

Тер-Галстян А. А., Галстян Ар.А., Давтян А.Р., Джотян Г. А.

Убихинон и его клиническое применение22

Енкоян К.Б.

Особенности ответоспособности нейрона на повреждение38

Экспериментальная и профилактическая медицина

Минасян А. В., Гамбарян А.К., Дилбарян К.Г., Худавердян Д.Н.

Сократительная активность аорты крыс с паратиреопривной гипокальциемией49

Хачатрян Т.С.

Роль структурированной, йодированной и омагниченной воды в изменении фоновой электрической активности одиночных мотонейронов спинного мозга крыс при экспериментальном гипотиреозе56

Овакимян С.С.

Особенности про- и антикоагулянтного действия сверхнизких концентраций фосфолипидов различных категорий и их азотистых оснований65

Клиническая медицина

Цаканова Г.В., Айвазян В.А., Бояджян А.С., Аракелова Э.А., Григорян Г.С.

Статус антиоксидантной и прооксидантной систем при остром ишемическом инсульте, отягощенном и неотягощенном сахарным диабетом74

Хуршудян К.Л., Оганесян А.С.

Исследование фармакокинетики метронидазола в крови и слюне81

Симонян Л.Г.

Изменение молекулярной организации эритроцитарных мембран при болезни Шенлейна-Геноха90

Нагапетян А.Х., Нагапетян Х.О., Петросян А.В., Хачатрян С.Г.

Лечение пародонтита электрофорезом йодида калия с диметилсульфоксидом98

Ибрагимов Т.И., Большаков Г.В., Габучян А.В.

Компьютерные трёхмерные изображения: положительный опыт применения в стоматологической практике104

Варданян Г.В.

Психосексуальное развитие подростков и особенности дебюта половой жизни по данным исследования студентов ЕГМУ им. М.Гераци111

Разное

Акопян В.П. Член-корреспондент НАН РА Симон Акопович Мирзоян (к 100-летию со дня рождения)118

Contents

Reviews

Adamyan S.F.

Modern methods of perinatal pathology diagnostics of the nervous system of newborns with the help of the neurospecial enolase definition in the umbilical blood3

Snkhchyan H.S., Danielyan K.E.

Functional genomics of adenosine deaminase in immune response12

Ter-Galstyan A.A., Galstyan Ar. A., Davtyan A.R., Jotyan G.A.

Ubiquinone and its clinical application22

Yenkoyan K.B.

The features of neuronal response to damage38

Experimental and Preventive Medicine

Minasyan A.V., Ghambaryan H.K., Dilbaryan K.H., Khudaverdyan D.N.

Aorta contractile activity in parathyroidectomized hypocalcemic rats49

Khachatryan T. S.

The role of structured, iodized and magnetic water in alteration of background electric activity of rats' spinal cord single motoneurons in experimental hypothyreosis56

Hovakimyan S.S.

Peculiarities of pro- and anticoagulant activities of super low concentrations of the phospholipids of different categories and their ammonium bases65

Clinical Medicine

Tsakanova G.V., Ayvazyan V.A., Boyajyan A.S., Arakelova E.A., Grigoryan G.S.

State of antioxidant and pro-oxidant systems in acute ischemic stroke complicated and non-complicated by diabetes mellitus74

Khurshudyan K.L., Hovhannisyan A.S.

The study of the pharmacokinetics of metronidazole in blood and saliva81

Simonyan L.H.

The change of molecular organization of erythrocyte membranes at Henoch-Schonlein81

Nahapetyan A.Kh., Nahapetyan Kh. H., Petrosyan A.V., Khachatryan S.G.

Therapy of parodontitis by kalium iodine electrophoresis with dimethylsulfoxide98

Ibragimov T.I., Bolshakov G.V., Gabouchyan A.V.

Computer 3D models – positive experience of their application in stomatology104

Vardanyan G. V.

Adolescents' psychosexual development and sexual debut regularities according to study of students of YSMU after M.Heratsi111

Miscellaneous

*Hakobyan V.P.*Correspondent-member of NAS RA Simon Mirzoyan (to the 100th birthday anniversary) ..118