

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 Յո. Թ. Ալեքսանյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ Գ.Ա. Գևորգյան
Պատասխանատու քարտուղար Գ.Ռ. Ստամբոլյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Արրահանյան, Կ.Գ. Աղամյան, Ա.Վ. Ազնատրյան, Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Ի. Աղաջանով, Ս.Խ. Ավդալբեկյան, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր (ՄՄՄ), 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. Սեյիբ-Փաշայան, Ռ.Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան), Լ.Մ. Սլոնյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարուխանյան, Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Ռ.Պ. Ստամբոլյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիսյան, Ռ. Գ. Օզանով (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. Stamboltisian

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

Современные направления в понимании процессов воспаления и роли симпатoadrenalовой системы в модуляции воспаления

Р.А. Петросян

*Диспансерный кабинет периодической болезни
г. Мартуни Гегаркуникского района, ул. Гетапня, 1*

Ключевые слова: воспаление, симпато-адреналовая система, иммунитет, периодическая болезнь, глюкокортикоиды, катехоламины

Согласно теории адаптации и дезадаптации, воспаление является защитным фактором, ответом на внешние и внутренние патогенные раздражители (патогены, аутоиммунные антигены и повреждение), способствующим нейтрализации, разрушению и элиминации повреждающих агентов. Инициация воспаления может начаться как с периферических звеньев вегетативной нервной системы при раздражении нейрорецепторов соответствующими медиаторами (например, адреналином или ацетилхолином) или после первичного контакта иммунной системы с чужеродным агентом, так и центральных звеньев нервной системы [1]. Откуда бы ни шла инициация воспаления, в конечном счете нейрогенные механизмы играют важную роль в процессировании воспалительного ответа, модуляции его силы, направлении его преимущественно в гуморальное или клеточное звено. Кроме того, нервная система, особенно ее автономная часть, участвует в регуляции баланса между провоспалительными и противовоспалительными механизмами, что жизненно необходимо, поскольку отклонение процесса воспаления в сторону гипореакции или гиперреакции одинаково чревато осложнениями [1,2]. Так, гипорезультаты или иммунодефицитные состояния опасны развитием тяжелых бактериальных или токсических состояний, в то время как чрезмерно активное и неконтролируемое воспаление может привести к деструкции тканей и аномальной функции орган-систем(ы).

Пути воздействия нервно-эндокринных, в частности симпатических, влияний на иммунокомпетентные клетки в настоящее время общеизвестны. Они реализуются через систему адренергических, опиоидных, эстрогеновых, глюкокортикоидных и других рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток [52,72,74].

В функционировании рецепторной системы важны связывание тропного химического вещества с рецептором, конформационные и биохимические изменения рецептора и передача внешнего раздражения во внутрь клетки.

Механизмы передачи импульсов внутри клетки различны и включают аденилатциклазный механизм [39], активация которого в конечном счете приводит к активации протеинкиназ и инициации синтеза белков, вовлеченных в воспаление [40] и систему белков β -арестинов, которые различными субинфраструктурами связывают рецепторные структуры с ядерными [21,34,58]. Так, доказывается участие β -арестинов во взаимодействии 7TMRs, к числу которых относятся β -адренергические рецепторы, и NF- κ B [58]. Суть заключается во взаимодействии β -арестинов с I- κ B, приводящей к стабилизации этого комплекса с NF- κ B и ингибированию функции последнего. Одновременно происходит интернализация и десенситизация β -адренергических рецепторов и их десенситизация. Возможно, что PANs с их LRRs могут обеспечивать механизмы детекции внутриклеточных патогенов, которые комплементируют TLR систему. А поскольку пирин теснейшим образом связан с ядерным транскрипционным фактором, который в свою очередь через систему арестинов связан с рецепторами, то становится очевидным, что β_2 -арестины непосредственно связывают важнейшие звенья в цепи воспаления: β_2 -адренорецепторы, ядерный транскрипционный фактор и пирин. Наличие мутаций пирина сопровождается снижением его противовоспалительной активности и ретармаживанием ядерного транскрипционного фактора, а также экстернализацией адренергических рецепторов и повышением их аффинитета к синергическим агентам, что в конечном счете приводит к состоянию готовности давать активную воспалительную реакцию в ответ на внешние стимулы. Доказанная нами ранее гиперчувствительность β -адренергических рецепторов к адреномиметику (салбутамолу) при ПБ являлась результатом отсутствия десенситизирующего влияния мутированного пирина на адренорецепторы при ПБ [3].

Существует также четкая взаимосвязь между системой арестинов и аденилатциклазным комплексом. Было доказано, что ряд *inverse* агонистов для продукции цАМФ в состоянии рекрутировать (связывать) β -арестины к различным 7TMRs, в частности β_2 -адренорецепторам, V_2 R и рецепторам паратиреоидного гормона, так же как и активации экстрацеллюлярной киназы [58]. Последний факт объясняет роль нейроэндокринных эндокринных факторов в процессах иммуномодуляции.

Одним из механизмов регуляции активности ядерного транскрипционного фактора является также трансактивация ингибитора NF- κ B глюкокортикоидами (ГК) и катехоламинами. Более того, глюкокортикоидные рецепторы могут напрямую связываться с NF- κ B, предотвращая его трансмиграцию в ядро, останавливая тем самым соединение

комплекса для транскрипции гена. Ц-АМФ-связывающий протеин (СВР) может служить конкурирующим белком в активации NF- κ B. Таким же конкурентом может быть SRC-1 (коактиватор 1 стероидных гормонов) [54]. Теми же авторами показано, что СВР не является посредником в ГК-опосредованной репрессии NF- κ B в конкурирующих механизмах и служит в качестве интегрирующего фактора, повышающего взаимодействие между GR и NF- κ B. Необходимо отметить, что механизм репрессии NF- κ B, в котором ГК индуцируют синтез I- κ B, может быть отнесен к специфическим клеткам, таким как моноциты и лимфоциты. Однако, хотя функция ГК и катехоламинов в основном сводится к их влиянию на NF- κ B, существуют другие механизмы противовоспалительного влияния этих гормонов [18].

Таким образом, можно замкнуть открытый до настоящего времени воспалительный треугольник, включающий адренергические, глюкокортикоидные рецепторы, пирин, комплекс ядерного транскрипционного фактора, и понять, как стресс может индуцировать воспаление и почему мутации противовоспалительного белка пирина приводят к развитию поддерживаемого и неугасаемого воспаления при синдромах аутовоспалительных периодических лихорадок, к числу которых относится ПБ.

Независимо от механизмов передачи внешнего стимула на иммунологическую клетку и пути внутриклеточного распространения внешнего сигнала [12, 39, 40, 42] в конце-то концов они завершаются включением ядерных транскрипционных факторов в процесс иммунного ответа, что приводит или к синтезу провоспалительных белков, что означает инициацию воспаления, или же синтезу противовоспалительных факторов, то есть остановке процесса воспаления [12,18, 68,69].

По настоящее время особенно хорошо изучены адренергические, в частности β -адренергические рецепторы в патогенезе ряда заболеваний, особенно в иммуновоспалительных [3, 49].

Функционирование рецепторов зависит от их нормальной анатомической структуры, плотности и аффинитета к химическим субстанциям. Мутации различных компонентов рецепторов, неадекватное или же адекватное изменение их плотности и аффинитета в конечном счете отражаются на их функции. В физиологическом состоянии (здоровые люди с нормальным артериальным давлением) эндогенные катехоламины и β_2 -агонисты вызывают двухфазную регуляцию плотности: первая фаза – это демаскировка рецепторов (начальное повышение плотности и сенситизация), вторая – это дальнейшее повышение с последующим снижением плотности и десенситизация рецепторов [31]. Этот эффект имеет дозозависимый характер и зависит от времени экспозиции. Так, короткие экспозиции и низкие дозы адреномиметиков и длительный прием адреноблокаторов [29,55,75,78,79] вызывают повышение плотности адренорецепторов лимфоцитов [32]. Показано,

что длительный прием тербуталина волонтерами вызывает десенситизацию лимфоцитарных адренергических рецепторов [75].

Однако патологические состояния характеризуются специфическим ответом рецепторного аффинитета и плотности. Выявлена обратная корреляция между уровнем плазменного норадреналина и плотностью адренорецепторов при застойной сердечной недостаточности [77], митральном [29], аортальном [25] пороках сердца, при кардиомиопатиях у людей [26] и на экспериментальных моделях [8,13], при эссенциальной гипертонии [16], отравлениях свинцом [17], лечении нитропруссидом натрия [42]. При всех перечисленных состояниях повышение в плазме уровня норадреналина сопровождается понижением плотности адренорецепторов на лимфоцитах.

Рецепторы иммунокомпетентных клеток продолжают оставаться одним из ключевых звеньев в развитии множества заболеваний и представляют большой интерес для ученых при изучении патогенеза заболеваний.

В настоящее время существует множество работ, посвященных непосредственному участию β_2 -рецепторов в разворачивании клинической картины различных аутоиммунных заболеваний и аутоиммунных периодических лихорадок, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, периодическая болезнь [34,35]. Определение плотности β_2 -адренергических рецепторов на CD19+ лимфоцитах показало, что данная группа иммунопатологических заболеваний характеризуется снижением плотности β_2 -адренергических рецепторов и негативной корреляцией с активностью заболевания [5,70] и отрицательно коррелирует с изменением уровня цАМФ в иммунокомпетентных клетках. Более того, рядом авторов было отмечено, что изменения рецепторной системы β_2 -плотности было более характерно для лимфоцитов в сравнении с нейтрофилами, что, по их мнению, свидетельствовало о супрессивном влиянии катехоламинов на ОКТЗ-индуцированную пролиферацию лимфоцитов [38].

Адренергические рецепторы участвуют также в патогенезе таких синдромов, как синдром Рейно, который может выступить как в качестве отдельного симптомокомплекса, так и в составе другого заболевания. С. Sunderkötter and G. Riemekasten доказывают участие β -рецепторов, Rho-киназной сигнальной системы и ряда медиаторов в формировании сосудистого спазма при синдроме Рейно как составного компонента системной склеродермии [65]. А неврологические механизмы при синдроме Рейно как части вибрационной болезни включают дефект экспрессии гена вазодилаторного кальцитонина, активацию *немых* α -адренергических рецепторов и компоненты работы центральной нервной системы [38].

Интересны данные [41], согласно которым β -адренергические и ГК рецепторы гладкомышечных волокон бронхиального дерева

являются не только активными участниками патогенеза бронхиальной астмы, но и локусом взаимодействия соответствующих рецепторам химических веществ и самих рецепторов и что это взаимодействие облегчает процесс бронходилатации. Более того, мутации β -рецепторов создают подоснову для изменения эффективности бронходилатирующих медикаментов. Так, больные с генотипом Gly-Gly требовали большую дозу салметерола (5 mg/ml) в сравнении с вариантом Arginine B16 Glucine, которые практически не отвечали на салметерол. В противоположность этому не отмечалось разницы при назначении метахолина [43,71].

В настоящее время в литературе появляются данные о вовлечении β_1 -адренергических механизмов в развитие воспалительного процесса при гломерулонефритах через активацию системы ренин – ангиотензин [59]. Очень важно участие адренорецепторов в формировании противoinфекционного, и в частности противопаразитарного, иммунитета. Имеются факты по влиянию симпато-адреналовых механизмов на формирование иммунного ответа за счет повышения продукции IgG и синтеза PGE2 и TXB2 при трипаносомозе [36], а также по участию эпителиальных TLRs в распознавании комменсалов и патогенных микробов в кишечнике [33]. Описаны примеры участия Toll-like в регуляции циркуляции, метаболизма, почечных и печеночных нейроэндокринных функций [11], формировании иммунитета против бактериальных эндотоксинов [9], активации дендритических клеток и формировании противогрибкового иммунитета [15]. Более того, Toll-like рецепторы по-разному регулируют активацию Т-хелперов-1 (Th-1) и Т-хелперов-2 (Th-2) ответов, играют большую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний и создают различные предусловия для ответа организма на стандартные протоколы лечения [22]. Было также показано, что ПБ характеризуется повышением чувствительности к селективному адреномиметику салбутамолу [3], в отличие от сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, при которой изменения чувствительности вообще не определялись. Согласно данным [27], стимуляция TLR, к числу которых относятся β_2 -рецепторы, может индуцировать аутоиммунные процессы. В то же время приводятся противоположные факты. Так, авторами наблюдались десенситизация и снижение плотности β_2 -адренорецепторов при СКВ и ревматоидном артрите, которые отрицательно коррелировали с титром антинуклеарных антител и тяжестью заболевания [42].

В модуляции иммунитета в течение заболевания и лечения имеет значение присутствие в крови других синергических или антагонистических рецепторам химических компонентов. Так, употребление алкоголя оставляет свой специфический эффект на концентрации плазменных катехоламинов и плотность β_2 -рецепторов. Описывается повышение плотности рецепторов в ответ на повышение норадреналина

и снижение адреналина в крови [79].

К ПБ эта закономерность, по всей видимости, не относится, поскольку там наблюдается повышенная сенситизация, что и объясняет провоцирующее действие ГК на стимулирование приступа заболевания, а возможно, и формирование амилоидоза. Для отличных от ПБ патологий очень важен путь проникновения ГК в организм. Ингаляционный прием препарата не оставляет какого-либо воздействия на плотность и аффинитет рецепторов, в противоположность парентеральному [5,41,63, 64].

При изучении влияния неселективных и селективных β -агонистов и антагонистов (β_1 и β_2) на аккумуляцию матричной РНК для ИЛ-3 и интерферона- γ и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМКСФ), было показано, что процесс накопления матричной РНК для перечисленных цитокинов подавляется, и это ингибирование осуществляется исключительно через β -адренорецепторы [14].

В настоящее время на экспериментальной модели тимуса доказывается, что симпато-адреналовая система может влиять на Т-лимфоциты не только благодаря прямому воздействию на β_2 -адренорецепторы Т-лимфоцитов, но и опосредованно: через влияние на β_2 -адренорецепторную систему эпителиальных клеток тимуса, за счет повышения внутриклеточного содержания ц-АМФ [50].

β_2 -адренергические рецепторы оказывают свое влияние не только при непосредственном воздействии на иммунокомпетентные клетки самого организма, но и на потомство, если они принимались во время беременности. Так, в экспериментальных работах, выполненных на мышах линии СЗН, показано, что у беременных самок салбутамол оставляет свой след на становление иммунной системы потомства, не влияя при этом на иммунитет материнского организма. Причем характер этих изменений зависит от возраста потомства [44,46,47].

Исход взаимодействия симпато-адреналовой и иммунной систем зависит также от степени зрелости иммунной системы в момент воздействия на него адренергического агента. Рядом работ показано, что длительное лечение пропранололом новорожденных крыс вызывает разнородный профиль изменений Т-клеток и их субпопуляций у недоношенного и доношенного потомства [51]. Под влиянием β_2 -агониста салбутамола у больных атопической астмой имело место снижение хемотаксиса Т-лимфоцитов [40]. β_2 -агонисты потенцировали снижение хемотаксиса Т-лимфоцитов, вызванное теофиллином, неселективными ингибиторами фосфодиэстеразы. Данный эффект связывается со снижением уровня ц-АМФ. Было установлено, что у больных атопической астмой, длительно леченных агонистом салметеролом (6 недель), препарат не влиял ни на число Т-клеток, ни на их функциональную активность, что авторами связывается не с энтеральным, а ингаляционным путем введения препарата в организм [59].

Имеются вполне определенные данные, указывающие на участие β_2 -стимуляторов на синтез иммуноглобулина Е. Так, β_2 -агонисты салбутамол и фенотерол потенцировали ИЛ-4 индуцированную секрецию иммуноглобулина Е плазматическими клетками. Причем это повышение объясняется не прямым, а опосредованным влиянием адренергических агентов на В-клетки [20]. β_2 -адренергические агенты оказывают модулирующее влияние не только на адаптивный иммунный ответ, но и на звенья неспецифического иммунитета. Так, β_2 -селективный стимулятор салбутамол вызывал ингибирование секреции ИЛ-12 человеческими моноцитами [64]. Однако добавление в культуру антигенстимулированных человеческих моноцитов вызывало подавление пролиферации последних, что, по мнению авторов, было ассоциировано с подавлением высвобождения цитокина ГМКСФ моноцитами и подавлением экспрессии молекул HLA-DRag на поверхности клеток [21,57].

Лиганд-связывающим методом доказано, что натуральные киллеры также экспрессируют на своей поверхности адренергические рецепторы. Они представлены α_1 -, α_2 -, β_2 -рецепторами, но не β_1 - подтипами [45], это подтверждает, что функция натуральных киллеров, так же как и других клеток иммунной системы, модулируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы, причем эта модуляция носит строго специфический характер. Адренергические рецепторы натуральных киллеров очень чутко реагируют на изменения концентрации катехоламинов крови. Так, повышение концентрации адреналина вызывает селективное понижение плотности α_1 - и β_2 -рецепторов, в то время как плотность α_2 -рецепторов не меняется [45].

Показано, что через те же β_2 -адренергические рецепторы симпатoadреналовая система регулирует ряд функций натуральных киллеров, в частности их адгезию к эндотелиальным клеткам, цитотоксичность и циркуляцию. Так, в системе *in vitro*, стимуляция β_2 -адренергических рецепторов приводит к уменьшению адгезии натуральных киллеров к эндотелиальным клеткам с последующим их выбросом в периферическое русло. Эффект связан с подавлением интегринов ряда β_2 (CD18), в то время как уровень других молекул адгезии, таких как CD11b, селективных не меняется [6,62]. Активация симпатoadреналовой системы, например при остром стрессе, приводит к повышению числа натуральных киллеров на периферии и повышению их активности, токсичности, снижению пролиферации. Эффект блокировался пропранололом, лабетололом и альпрозоламом [4,7].

Помимо этого, установленная в настоящее время тесная корреляция между характеристиками β_2 -адренергических рецепторов лимфоцитов периферической крови и β_2 -адренергических рецепторов ряда органов (легкие, сердце) позволяет использовать β_2 -адренорецепторную систему лимфоцитов в качестве модели для изучения как самого заболе-

вания, так и мониторингования действия препаратов, применяемых для его лечения [3,49,83].

Более того, успехи по изучению молекулярных механизмов β_2 -адреналовых и иммунных взаимодействий расширили наши представления относительно механизмов терапевтического эффекта агонистов β_2 -адренорецепторов. Так, в настоящее время растет интерес к противовоспалительным свойствам β_2 -адреномиметиков [49,67,80].

Экспериментальные данные, свидетельствующие о влиянии β_2 -агонистов на становление иммунной системы плода, на наш взгляд, диктуют необходимость более осторожного назначения их в период беременности.

Различия во влиянии β_2 -адренергических средств на иммунный статус при оральном и ингаляционном путях их введения делают целесообразным исследование их влияния на местный иммунитет.

При изучении роли модулирования β_2 -рецепторов на реактивность CD4, CD8 и синовиальных лимфоцитов выявилось снижение их плотности на лимфоцитах нормальных доноров. Была исследована ОКТ-3 индуцированная Т-клеточная активность. Отмечалось, что β_2 -рецепторы на лимфоцитах синовиальной жидкости были снижены в сравнении с их количеством на периферических лимфоцитах. Была выявлена корреляция между дальнейшим снижением плотности β_2 -рецепторов на CD8 периферической крови и активацией заболевания. Четко указывалась взаимосвязь между титром dsDNA и плотностью рецепторов в виде снижения плотности [42]. Отмечалась также взаимосвязь между десенситизацией лимфоцитарных β_2 -рецепторов при ревматоидном артрите и системной красной волчанке с остротой процесса. Так, выявляется корреляция между плотностью рецепторов и титром антител к двухспиральной ДНК. Все вышесказанное является четким указанием на вовлеченность вегетативной нервной системы в патогенез ревматических заболеваний [42].

По сути воспаление разворачивается также при участии хемотаксических процессов с вовлечением ряда иммунокомпетентных клеток, в частности нейтрофилов. Так, показано участие β -рецепторов и аргенинов в процессах активации хемотаксиса, изменении вовлечения полиморфноядерных нейтрофилов в воспалительный процесс [58].

Итак, в нейроиммуномодуляции β_2 -адренергические рецепторы играют большую роль, а реализация их функций осуществляется за счет их стимуляции адренергическими агентами и синергичности ГК в их функции, высвобождающимися в ответ на антигенную стимуляцию в гипоталамо-гипофизарном отделе ЦНС. Естественно, что любой контакт организма с чужеродным агентом считается стрессом [1].

Таким образом, в процессе экзогенного или эндогенного стимулирования в конечном счете происходит активация симпато-адреналовой системы, основными действующими компонентами которой являются

ГК и катехоламины. Ключевым компонентом действия этих веществ является модуляция функции ядерного транскрипционного фактора и синтез провоспалительных цитокинов [12, 18, 57,63,68].

В литературе существуют единичные исследования, посвященные влиянию катехоламинов и ГК на другие клетки крови: нейтрофилы, эозинофилы, моноциты. В частности, имеющиеся в литературе данные относительно модуляции эозинофилов адренергическими агентами немногочисленны. Показано, что прокатерол и KF(19514) вызывают ингибирование выживаемости эозинофилов, процессов их дегрануляции и экспрессии CD11b, вызванной тромбоцит-активирующим фактором. Эффект препарата связывается с повышением уровня ц-АМФ [56].

Более того, было доказано, что обработка периферических лейкоцитов крови (PBLs) катехоламинами *in vitro* приводит к супрессии синтеза IL-12 и повышению продукции IL-10. Это может вызвать сдвиги в фенотипе CD4⁺ Т хелперов с Th-1 профиля на Th-2 и переключение клеточно-опосредованных функций на гуморальный тип [29].

Вовлечение симпато-адреналовой системы в процессы иммуномодуляции является компонентом физиологического стресса, развивающегося в организме в ответ на воздействие внешних и внутренних раздражителей. Адекватные ответы иммунной системы возможны только в результате физиологического стресса. В то время как длительное напряжение гипофиз-гипоталамус-надпочечниковой системы приводит к извращению иммунных функций, вплоть до развития аутоиммунных реакций. Так, исследования [53] выявили у студентов во время экзаменационного периода стресс-индуцированный сдвиг в цитокиновом балансе в сторону Th-2 профиля: отмечались пониженный синтез Th-1-опосредованных цитокинов, включая INF γ , и повышенная продукция Th-2 цитокинов, что приводило к дисрегуляции клеточно-опосредованного иммунного ответа [37].

Более того, существуют данные, указывающие на включение гуморального типа иммунного ответа в ответ на иммунизацию гепатитом В на фоне стрессорного воздействия [35].

Другими исследованиями доказано, что хронический стресс у людей, ухаживающих за супружеской парой с болезнью Альцгеймера, приводит к ухудшению продукции антител в ответ на противогриппозную вакцинацию [48].

Волонтеры, которым инокулировали 5 различных штаммов респираторных вирусов, показали дозозависимые взаимоотношения между стрессом и клиническими симптомами поствакцинального периода, наблюдаемыми после стресса [19]. Показано также, что стресс не только подавляет ответ на вакцинацию, но и способствует обострению вирусных и бактериальных инфекций, ухудшает заживление ран, влияет на патогенез аутоиммунных заболеваний [61].

Анализ вышеописанных литературных данных свидетельствует о

том, что β_2 -адренорецепторы лимфоцитов, их селективные фармакологические агенты обладают многогранным влиянием на клетки иммунной системы, модулируя их пролиферацию, дифференциацию и эффекторную функцию. Возможно, однако, что некоторые из этих эффектов могут быть вторичными по отношению к действию лимфокинов или других регуляторных молекул.

Таким образом, можно сделать вывод, что физиологический стресс оказывает специфическое иммуностимулирующее влияние, в то время как дистресс ингибирует миграцию нейтрофилов, макрофагов, антиген-презентирующих клеток, натуральных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, подавляет продукцию противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также продукцию тех цитокинов, которые необходимы для генерирования приобретенного иммунитета и повреждает эффекторные функции макрофагов, натуральных киллеров, лимфоцитов.

Данные, полученные от исследований на человеческих и животных моделях, показывают насколько уязвима регуляция систем, вовлеченных в поддержание здоровья. Однако не только глюкокортикоиды, но и катехоламины участвуют в модуляции иммунной системы, включая пролиферацию клеток, цитокинов, антителообразование и миграцию клеток.

Показано также, что опиоидные рецепторы могут снижать цитотоксичность натуральных киллеров. Нейропептиды, субстанция Р также в состоянии влиять на продукцию IL-6 эозинофилами [73,77,78].

Каковы бы ни были механизмы нейроиммуномодуляции, нужно помнить, что нелеченое вовремя заболевание или синдром (например, дистресс) приводят в конечном счете к изменению рецепторной чувствительности иммунокомпетентных клеток к химическим агентам, извращению их пролиферативных и функциональных свойств, что может изменить направление основного заболевания в совершенно новое русло и изменить его клиническую симптоматику, привести к формированию сопутствующих основному заболеванию патологий и осложнений, а также развитию атипичного ответа организма как на дальнейшее раздражение антигенами, так и на лекарственную терапию [66]. С другой стороны, различные вещества могут иметь синергическое (ГК и катехоламины) и антагонистическое влияние на плотность и аффинитет рецепторов, что также влияет на течение заболевания и процесс выздоровления [30,31,66,67,72].

Иммуномодулирующее влияние различных нейроэндокринных факторов учитывается также при комбинированной терапии различных заболеваний сочетанием этиопатогенетических и нейротропных средств. Так, считается оправданным сочетание стандартного лечения хронического гастродуоденита антибиотиками, H₂-блокаторами, антацидными и нейролептическими препаратами.

Ստիմուլացիայի և քրոմոֆոր հորմոնների արտադրության ակտիվացումը կարող է խթանել քրոմոֆոր հորմոնների արտադրությունը և հանգեցնել քրոմոֆոր հորմոնների արտադրության ակտիվացմանը:

Տեղի է ունենում:

- Նեյրոէնդոկրինային մեխանիզմները կարևոր դեր են խաղում նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացման և ընդհանուր առմամբ նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացման գործընթացում:
- Երկարատև և խիստ ծանր ընթացքով զարգացող հիվանդություններում նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացումը կարող է խթանել նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրությունը և հանգեցնել նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացմանը:
- Երկարատև և խիստ ծանր ընթացքով զարգացող հիվանդություններում նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացումը կարող է խթանել նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրությունը և հանգեցնել նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացմանը:
- Երկարատև և խիստ ծանր ընթացքով զարգացող հիվանդություններում նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացումը կարող է խթանել նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրությունը և հանգեցնել նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացմանը:

Ստացվել է 03.03.10

Բորբոքի և սիրտ-անոթային համակարգի մասնակցությունը ալերգիկ և քրոմոֆոր հորմոնների արտադրության ակտիվացմանը

Ռ.Ա. Պետրոսյան

Հոդվածում լուսաբանվում է իմունային մեխանիզմների կարգավորումը նյարդային համակարգի կողմից: Գրականության մանրամասն ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նյարդաէնդոկրին մեխանիզմները կարևոր դեր են խաղում նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացման և ընդհանուր առմամբ նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացման գործընթացում, և որ ալերգիկ և քրոմոֆոր հորմոնների արտադրության ակտիվացումը կարող է խթանել նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրությունը և հանգեցնել նեյրոէնդոկրինային հորմոնների արտադրության ակտիվացմանը:

Sympathetic neural system and the mechanisms of inflammation

R.A. Petrosyan

Modern approaches to the role of sympathetic neural system in inflammation are discussed in the article. The detailed literary review demonstrates that the neuroendocrine mechanisms play an important role in immunomodulation. The pro-

longed stimulation of receptors results in the change of a disease course, contributes to the development of concomitant diseases. So while treating the major disease one should take into account the synergistic and antagonistic influence of the drugs on adrenergic receptor system.

Литература

1. *Ader R.* On the teaching of psychoneuroimmunology [editorial]. *Brain. Behav. Immun.*, 1996; Dec; 10(4): 315-23.
2. *Ader R; Cohen N; Felten D.* Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 1995; Jan 14;345(8942): 99-103.
3. *Astvatztryan V.A., Ktzoyan L.A., Petrosyan R.A.* T-lymphocyte adrenoceptor susceptibility to salbutamol and the level of periferial T-lymphocytes in children with FMF. *Familial Mediterranean Fever. Second International conference. 3-7 May, 2000, Anthalya, Turkey*, 8. 78.
4. *Bachen E.A., Manuck S.B., Cohen S. et al.* Adrenergic blockade ameliorates cellular immune responses to mental stress in humans. *Psychosom. Med.*, 1995; Jul - Aug; 57(4): 366 -72.
5. *Baerwald C.G., Laufenberg M., Specht T. et al.* Impaired sympathetic influence on the immune response in patients with rheumatoid arthritis due to lymphocyte subset-specific modulation of β_2 -adrenergic receptors. *Br. J. Rheumatol.*, 1997 Dec;36(12):1262-9.
6. *Benschop R.J., Schedlowski M., Wienecke H. et al.* Adrenergic control of natural killer cell circulation and adhesion. *Brain. Behav. Immun.*, 1997; Dec; 11(4): 321-32.
7. *Benschop R.J., Jacobs R., Sommer B. et al.* Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by β - blockade or benzodiazepines. *FASEB J.*, 1996; Mar; 10(4):517 -2468.
8. *Bergamasco Re G, L., Badino P. et al.* Canine dilated cardiomyopathy: lymphocyte and cardiac α_1 - and β -adrenoceptor concentrations in normal and affected great danes. *Vet. J.*, 1999; Sep; 158(2):120-7.
9. *Beutler, B.* Innate immune responses to microbial poisons: discovery and function of the Toll-like receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003. 43: 609-28.
10. *Beutler, B. and Rietschel E. T.* Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, 3(2): 169-76.
11. *Beutler, B.* Science review: key inflammatory and stress pathways in critical illness - the central role of the Toll-like receptors. *Crit. Care*, 2003, 7(1): 39-46.
12. *Bhati A.C., Aggarwal B.B.* Nuclear factor- κ B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, Sep. 64(5-6): 883-8.
13. *Borgarelli M., Badino P., Bergamasco L. et al.* Lymphocyte beta - adrenoceptor downregulation in great danes with occult dilated cardiomyopathy (DCM) and with DCM and heart failure. *Vet. J.* 1999; Sep; 158(2):128-34.
14. *Borger P., Hoekstra Y., Esselink M.T. et al.* β -adrenoceptor-mediated inhibition of IFN- γ , IL-3, and GM-CSF mRNA accumulation in activated human T lymphocytes is solely mediated by the beta2-adrenoceptor subtype. *Am. J. Respir. Cell. Mpl. Biol.*, 1998; Sep; 19(3):400-7.
15. *Buentke, E. and Scheynius A.* Dendritic cells and fungi. *Apmis*, 2003; 111(7-8): 789-96.
16. *Calls J., Cases A., Lario S., et al.* β -adrenergic receptor density and function in left ventricular hypertrophy in young essential hypertensives. *J. Hum. Hypertens.*, 2000; Jan; 14(1):17-21.
17. *Chang H.R., Chen S.S., Chen T. J. et al.* Lymphocyte β_2 -adrenergic receptors and plasma catecholamine levels in lead-exposed workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1996; Jul; 139(1):1 - 5.
18. Chaya Venkatole. The NF- κ B pathway in immune response and cancer. *CLL Topics*, online publications, 6 August, 2003.
19. *Cóhen S. et al.* Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, p.606-612.
20. *Coqueret O., Lagente V.* Effets des composés β_2 -adrenergiques sur la production d'IgE. *Allerg.*

- Immunol. (Paris), 1995; Dec; 27(10): 358-62.
21. *Coqueret O., Reiter Eric and Lefkowitz Robert J.* GRKs and β -arrestins roles in receptor silencing, trafficking and signaling. Trends in Endocrinology and Metabolism, May 2006, Vol. 17, 4, p.341-350.
 22. *Dabbagh, K. and D. B. Lewis.* Toll-like receptors and T-helper-1/T-helper-2 responses. Curr. Opin. Infect. Dis., 2003, 16(3):199-204.
 23. *Demarquay D., Lagente V.* Role of cyclic AMP in the modulation of IgE production by the β_2 -adrenoceptor agonist, fenoterol. Eur. Respir. J., 1996; Feb; 9(2):220-5.
 24. *Dzimiri N., Moorji A.* Beta adrenoceptor density in patients with left - sided valvular regurgitation. Fundam. Clin. Pharmacol., 1996; 10(6): 547-53.
 25. *Dzimiri N., Moorji A.* Relationship between alterations in lymphocyte and myocardial beta-adrenoceptor density in patients with left heart valvular disease. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996: Jun-Jul; 23(6-7): 498- 502.
 26. *Dzimiri N., Moorji A., Kumar M. et al.* Comparison of the effect of left ventricular volume and pressure overload on beta - adrenoceptor density in left heart valvular disease. Int. J. Cardiol., 1996: Feb;53(2):109-16.
 27. *Ehlers Marc and Jeffrey V.* Ravetch. Opposing effects of Toll-like receptor stimulation induce autoimmunity or tolerance. Trends in Immunology, 1 February 2007, Vol. 28, 2, p.74-79.
 28. *Elenkov I. et all.* Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. Proc. Assoc. Am. Physicians, 1996, 12, p.297-307.
 29. *Fabris B., De-Biasi F., Fischetti. et al.* Activity and number of lymphocyte β_2 -adrenergic receptors after protracted treatment with mepindolol sulfate of patients with essential arterial hypertension. J. Clin. Med., 1990; Vol. 71, 11, p.639-644.
 30. *FitzGerald G.A., Robertson D., Wood A.J.* Biphasic regulation of β_2 -adrenoceptor density by epinephrine and norepinephrine infusion in man. Clin. Pharmacology Ther., 1982; Vol.31, P.225.
 31. *Fugner A.* Inhibition of antigen - induced histamine release by β -adrenergic stimulants in vivo. Int. Archs. Allergy, appl. Immunology, 1977, 54, p.78-87.
 32. *Gao H. et al.* Identification of beta-arrestins2 as a G protein-coupled receptor-stimulated regulator of NF-kB pathway. Mol. Cell., 2004, 14, p.303-317.
 33. *Gewirtz A. T.* Intestinal epithelial toll-like receptors: to protect and serve? Curr. Pharm., Dec.2003, 9(1): 1-5.
 34. *Glaser R. et al.* Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. Psychosom. Med., 1992, 54, p.22-29.
 35. *Glaser R. et al.* Evidence for a shift in the Th-1 and Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2001, 56, M477-M482.
 36. *Gorelik G., Genaro A. M., Sterin-Borda L. et al.* Antibodies bind and activate b adrenergic and cholinergic lymphocyte receptors in Chagas' disease. Clinical immunol. and immunopathol., 1990;55(2):221-36.
 37. *Heesen M., Dietrich G.V., Boldt J. et al.* β_2 - adrenoceptor density of human lymphocytes after nitroprusside-induced hypotension. Anesth. Analg., 1995 ; Dec; 81(6): 1250-4.
 38. *Herrick A.L.* Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. Rheumatology (Oxford), 2005 May;44(5):587-96. Epub 2005 Mar 1.
 39. *Hidi R., Timmermans S., Liu E. et al.* Phosphodiesterase and cyclic adenosine monophosphate-dependent inhibition of T-lymphocyte chemotaxis. Eur. Respir. J., 2000; Feb; 15(2): 342-9.
 40. *Holen E., Elsayed S.* Effects of β_2 -adrenoceptor agonists on T-cell subpopulations. APMIS, 1998; Sep;106(9): 849-57
 41. *Howard Peter H., Knox Alan J., Amrani Yassine et al.* Synthetic responses in airway smooth muscle. Revue. Journal of allergy and clinical immunology. ISSN 0091-6749 CODEN JACIBY.
 42. *Jatschmann J.U., Benschop R.J., Jacobs R. et al.* Expression and in-vivo modulation of α - and β -adrenoceptors on human natural killer (CD16+) cells. J. Neuroimmunol., 1997; Apr;74(1-2):159-64.
 43. *John Gever.* Med. Page Today. β_2 -receptor variants don't affect LABA response in Asthma, Published: November 20, 2009.
 44. *Kaminski P., Skopinska-Rozewska E., Wasik M. et al.* Granulocyte chemiluminescence activity,

- antibody production and percentage of CD4(+) and CD8(+) lymphocytes in peripheral blood of offspring of salbutamol - treated pregnant C3H mice. *Pharmacol. Res.*, 2000; Jan;41(1):89-94.
45. *Kaminski P., Skopinska - Rozewska E., Wasik M. et al.* Thymus and lymph node cell CD4(+) and CD8(+) marker expression and their angiogenic activity of offspring of salbutamol-treated pregnant C3H mice. *Pharmacol. Res.*, 2000; Jan;41(1): 95-9.
 46. *Kaminski P., Skopinska R.E., Bany J. et al.* The effect of salbutamol treatment on the cellular immunity of the offspring of pregnant mice: spleen cell activity. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1998; 24(2):77-83.
 47. *Kiecolt-Glaser J.K. et al.* Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1996, 93, p.3043-3047.
 48. *Kozlik - Feldmann R. von Berg A., Berdel D. et al.* Long- term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta - adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur. J. Med. Res.*, 1996; Jul. 25;1(10):465-50.
 49. *Kurz B., Feindt J., von Gaudecker B. et al.* β -adrenoceptor-mediated effects in rat cultured thymic epithelial cells. *Br. J. Pharmacol.*, 1997; Apr;120(8):1401-8.
 50. *Leposavic G, Plecas B., Kosec D.* Differential effects of chronic propranolol treatment on the phenotypic profile of thymocytes from immature and adult rats. *Immunopharmacology*, 2000; Jan;46(1):79- 87.
 51. *Lyons P.D. Blalock J.E.* The kinetics of ACTH expression in rat leukocyte subpopulations. *J. Neuroimmunol.*, 1995; Dec. 31;63(2): 103-12.
 52. *Marshall G.D.Jr. et al.* Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav.Immunol.*, 1998, 12, p.297-307.
 53. *McKay L.I. and Cidlowski J.A.* CBP (CREB binding protein) integrates Nf-KB (nuclear factor-kB) and glucocorticoid receptor physical interactions and antagonism. *Mol.Endocrinol.*, 2000, 14, p.1222-1234.
 54. *Middeke M., Reder S., Holzgreve H.* Regulation of the β -adrenoceptor cAMP – system during dynamic exercise in patients with primary hypertension after β - blockade. *Blood, Press.*, 1994: Vol.3, 3, p. 189-192.
 55. *Mohede I.C., Van Ark I., Brons F.M. et al.* Salmeterol inhibits interferon-gamma and interleukin-4 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int.J.Immunopharmacol.*, 1996; Mar;18(3):193- 201.
 56. *O'Connor Willian, Harton Jr.Jonathan, Xinsheng Zhu et al.* Cutting Edge:CIASII/Cryopyrin/PYPAF1/NALP3/CATERPILLER1.1 is an inducible inflammatory mediator with Nf-kB suppressive properties. *The Journal of Immunology*, 2003, 171: 6329-6333.
 57. *Oddera S., Silvestri M., Scarso L. et al.* Salmeterol inhibits the allergen - induced mononuclear cell proliferation and downregulates GM - CSF release and HLA-DR expression by monocytes. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 1997;10(1):43-9.
 58. *Roberts J.A., Bradding P., Britten K.M, et al.* The long - acting b_2 -agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur. Respir. J.*, 1999; Aug; 14(2): 275-82.
 59. *Roland Veelken, Eva-Maria Vogel, Karl Hilgers Kerstin Amann et al.* Autonomic Renal Denervation Ameliorates Experimental Glomerulonephritis. Published online ahead of print. Publication data available at www.jasn.org.
 60. *Rowczenio Derota M., Lachman Hellen J., Bybee Alison et al.* How stress influences the immune response. *Trends in Immunology*, August 2003, Vol.24, 8, p.444-448.
 61. *Sanders V.M.* The role of adrenoceptor – mediated signals in the modulation of lymphocytes function. *Adv. neuroimmunol.*, (5 – 3): 283-98.
 62. *Schedlowski M., Hosch W., Oberbeck R. et al.* Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via spleen - independent beta 2 - adrenergic mechanisms. *J. Immunol.*, 1996; Jan. 1;156(1):93-9.
 63. *Sheridan J.F., Dobbs C., Brown D., and Zwilling B.* Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis during infection. *Clin.Microbiology Rev.*, 1994, April; 7(2): 200-212.
 64. Stefano Guandalini *Essential Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, Chicago, San-Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, 2004, p.252.

65. *Sunderkötter C. and Riemekasten G.* Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2006 45(Supplement 3):iii33-iii35; doi:10.1093/rheumatology/kel280.
66. *Tan K.S., Grove A., Cargill R.I. et al.* B.J. Effects of inhaled fluticasone propionate and oral prednisolone on lymphocyte β_2 -adrenoceptor function in asthmatic patients. *Chest*, 1996; Feb;109(2):343-7.
67. *Tan K.S., McFarlane L.C., Lipworth B.J.* Concomitant administration of low - dose prednisolone protects against in vivo β_2 -adrenoceptor subsensitivity induced by regular formoterol. *Chest*, 1998; Jan;113(1):34-41.
68. *Tegeđer J., Niederberger E., Isral E. et al.* Inhibition of NF-KB and AP-1 activation by R- and S- flurbiprofen. *FASEB, J.*, 2001, Jan;15(1)2-4.
69. *Van Tits L.J.H., Michel M.C., Grosse - Wilde H. et al.* Catecholamines increase lymphocytes β_2 -adrenergic receptors via β_2 -adrenergic. spleen- dependent process. *Am. J. Physiol.*, 1990; 258, p. 191-202.
70. *Wahle M, Kolker S, Krause A. et al.* Impaired catecholaminergic signalling of B lymphocytes in patients with chronic rheumatic diseases. *Ann. Rheum Dis.*, 2001 May; 60(5): 505-510.
71. *Wechsler M, et al.* Effect of β_2 -adrenergic receptor polymorphism on response to longacting β_2 -agonist in asthma (LARGE trial): A genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, cross-over trial. *Lancet*, 2009; 374: 1754-64.
72. *Weigent D.A. Blalock J.E.* Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. *Chem. Immunology*, 1997: 69:1-30.
73. *Weigent D.A., Blalock J.E.* Associations between the neuroendocrine and immune systems. *J. Leu.Biol.*, 1995; Aug; 58(2): 137-50.
74. *Werner C., Poller U., Brodde O.E.* Chronic terbutaline treatment desensitizes beta-adrenergic inhibition of lymphocyte activation in healthy volunteers. *J. Auton. Pharmacol.*, 1997; Aug; 17(4): 237-42.
75. *Wu J.R., Chang H.R., Chen S.S., Huang T.Y.* Circulating noradrenaline and β -adrenergic receptors in children with congestive heart failure. *Acta Paediatr.*, 1996; Aug; 85(8): 923-733.
76. *Wu W.R., Zheng J.W., Li F.Y. et al.* Involvement of mu - opioid receptors and a-adrenoceptors in the immunomodulatory effects of dihydroetorphine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998; Jul 17;353(1):79-85.
77. *Yamada S., Ohkura T., Uchida S. et al.* A sustained increase in beta-adrenoceptors during long-term therapy with metoprolol and bisoprolol in patients with heart failure from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Life Sci.*, 1996; 58(20): 1737-44.
78. *Yoshikawa T., Handa S., Anzai T. et al.* Early reduction of neurohumoral factors plays a key role in mediating the efficacy of β -blocker therapy for congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1996 Feb;131(2): 329-36.
79. *Yoshimura T., Nagao T., Nakao T. et al.* Modulation of Th1 -and Th2 - like cytokine production from mitogen - stimulated human peripheral blood mononuclear cells by phosphodiesterase inhibitors. *Gen. Pharmacol.*, 1998; Feb;30(2): 175-80.
80. *Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Петросян Р.А.,* Клинические параллели нейромимунных взаимоотношений при периодической болезни у детей. Тезисы XI научно-практической конференции детских врачей г. Еревана, 17-18 октября 1995, с. 34.
81. *Геворкян Э.М.* Неврологические аспекты ПБ. Автореф. дис... докт. мед. наук, Ереван, 1973.
82. *Нерсисян А.А., Даниелян К.Г.* Периодическая болезнь с явлениями психической соматизации. Независимый психиатрический журнал, 2007, 1, с.34-36.
83. *Чазов Е. И., Парфенова Е.В., Красникова Т.Л. и др.* Периферические α -адренорецепторы при артериальной гипертонии. Терапевтический архив, 1999, 11, с.71-76.

Некоторые биохимические особенности повреждения почечной ткани при синдроме длительного раздавливания

А.А.Мкртчян, Р.Л.Айрапетян, Г.Ф.Хачатрян,
А.Г.Геворкян, Г.А.Геворкян

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

Ключевые слова: синдром длительного раздавливания (СДР), почки, синтез белка, пептиды, токсины, компрессия, декомпрессия

Быстрое расстройство скелетных мышц при длительном раздавливании в результате воздействия физических, химических или биологических факторов, названное рабдомиолизисом, приводит к выпуску в кровоток продуктов деструкции мышечных клеток. Некоторые из них, такие как миоглобин и фрагменты его протеолиза, могут привести к острому почечному отказу, который можно предотвратить внутривенными вливаниями большого количества жидкостей, гемофильтрацией или диализом. Рабдомиолизис и его осложнения являются главными проблемами при оказании помощи раненым при землетрясениях или техногенных катастрофах. Первые объяснения подобных проявлений были даны в 1941 году известным английским врачом Биватерсом [2,3]. Признанными физическими причинами для развития рабдомиолизиса являются длительное неподвижное состояние тела во время хирургических вмешательств, зажим артерий, артериальный тромбоз, уменьшение кровотока, удар молнии или электрошоки и т.д.

Рабдомиолизис сопровождается повышением в крови уровня креатина, мочевины, креатинина и гиперкалиемией. Низкий уровень кальция в начальной стадии развития патологии происходит из-за связывания кальция с поврежденными мышечными клетками. Повышение уровня трансаминаз на 25% осложняет интерпретацию причины столь высокой активности – это травмирующее или нетравмирующее повреждение печени либо рабдомиолизис. Самым надежным тестом при рабдомиолизисе служит повышенная активность креатинкиназы в крови до 5 раз. Из-за быстрого периода полураспада миоглобина, этот метод не может служить тестированием рабдомиолизиса на поздних стадиях. Все эти показатели вместе взятые указывают на необходимость

проведения фасциотомии – разреза мышцы для снижения давления в самой мышце, а после обработки раны асептическими растворами – вымывания токсических продуктов распада миоглобина.

Ранее нами было показано, что основной причиной развития некротического повреждения миокарда являются продукты протеолитического расщепления миоглобина и высвобождение в кровяное русло 4 токсических пептидов, впоследствии обнаруженных в миокарде [4]. Было также обнаружено, что в результате проникновения миоглобина в почки и их протеолиза почки становятся поставщиками токсинов пептидной природы во все орган-системы организма, подвергнувшегося раздавливанию.

Целью настоящего исследования является выяснения нарушения некоторых сторон метаболизма в почечной ткани при СДР.

Материал и методы

Краш-синдром вызывали раздавливанием мягких тканей бедра на специальном прессе с силой 100 кг на 1 кг массы животного в течение 2 и 5 часов. Эксперименты проводили на следующих группах животных: интактная, контрольные группы – 2 и 5 часов раздавливания и опытные группы – 2, 4, 24 и 48 часов после раздавливания.

Уровень синтеза мембранных белков митохондрий (Мх), эндоплазматического ретикулума (ЭР) и цитоплазмы изучали *in vivo* путем введения ^{14}C -лейцина.

Все эксперименты проводились на белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г. После декапитации под легким наркозом у животных извлекали почки, перфузировали 0,15 М раствором КСl, раздавливали в специальном прессе с микроотверстиями, гомогенизировали в 0,44 М растворе сахарозы с 1мМ ЭДТА при рН 7,4 и подвергали дифференциальному центрифугированию с целью получения субклеточных фракций – цитозоля, митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Чистоту полученных фракций определяли морфологически и энзиматически по цитохромоксидазе для внутренних мембран и моноаминоксидазе для внешних мембран Мх и Са-АТФ-азы для определения чистоты фракции ЭР. Уровень радиоактивности ^{14}C в пробах измеряли на сцинтилляционном спектрометре SL-4221.

Токсические пептиды из ишемизированной мышцы разделяли электрофоретически на 10% ПААГ, используя метод фракционирования пептидов. Окраску производили красителем "Rainbow" (Amersham Radiochemical Comp., England), окрашивающим пептиды в разные цвета по их молекулярному весу.

Распределение меченых токсических пептидов, выделенных из ишемизированных почек, изучали после их очистки и введения *in vivo* интактным крысам с последующей автордиографией.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что в процессе 2-часовой компрессии скорость синтеза белков растворимой фракции клеток почек подавляется на 37,8%. Через 2 часа после компрессии скорость синтеза активизируется на 40,5% по сравнению с контролем (2-часовая компрессия) и на 24,2% по сравнению с интактной группой животных. Через 4 часа декомпрессии скорость синтеза белка максимально повышается, достигая 54,4% и 37,9% соответственно у контрольных и интактных животных. После столь значительной активации белоксинтезирующего аппарата после 4 часов декомпрессии начинается снижение активности синтеза белка, через 24 часа декомпрессии, однако, продолжает оставаться высокой по сравнению как с контрольной группой (на 67,6%), так и с интактной (на 29,1%). И, наконец, через 48 ч декомпрессии уровень синтеза белка в цитозоле почек снижается и доходит до интактного уровня.

В те же изученные сроки развития патологии белки эндоплазматического ретикулума подвергаются следующим изменениям: компрессия в течение 2 ч приводит к снижению скорости синтеза белка на 32,4% и продолжается после 2 ч декомпрессии, доходя до 58,7%, и, начиная с 4 ч декомпрессии, повышается до интактного уровня к 48 часам декомпрессии.

Таблица 1

Скорость синтеза белка в ультраструктурных компонентах почек после 2 часов компрессии и 2, 4, 24 и 48 ч декомпрессии

Фракция	Интактная группа	Контроль (компрессия)	Экспериментальная группа (декомпрессия)			
			2 ч	4 ч	24 ч	48 ч
Цитозоль	24330±1027	17987±649 $P_1 < 0,005$	30210±2142 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,005$	39208±930 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	34325±2142 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,001$	25048±142 $P_1 < 0,5$ $P_2 < 0,001$
Эндоплазматический ретикулум	25911±1491	17528±234 $P_1 < 0,005$	10689±238 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	21948±759 $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,005$	20384±1138 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	27553±545 $P_1 > 0,2$ $P_2 < 0,001$
Митохондрии	22755±541	21759±447 $P_1 > 0,2$	12042±435 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	15304±655 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	21784±2477 $P_1 > 0,5$ $P_2 > 0,05$	20583±108 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2 P_1 – достоверность между интактной и контрольной группами животных, P_2 – достоверность между контрольной и опытными группами. Данные выражены в распадах·мин·мг⁻¹ белка, $n=6$

Белоксинтезирующая активность митохондриальной фракции в период компрессии не подвергается изменениям, резко подавляется в период 2- и 4-часовой декомпрессии (соответственно на 47 и 32,7%) и приравнивается к интактному уровню через 24 и 48 ч декомпрессии (табл. 1).

Исследования белоксинтезирующей активности были проведены также после 5 часов компрессии.

Так, если 2-часовая компрессия приводит к резкому подавлению скорости синтеза белка в растворимой фракции клеток почек (на 37,8%), то 5-часовая компрессия сопровождается активацией процесса синтеза белка на 37,8%. Таким образом, изученные нами два периода компрессии – в течение 2 и 5 ч выявляют диаметрально противоположный эффект белоксинтезирующей активности цитозоля с одинаковой интенсивностью – 37,8%. Через 2 ч декомпрессии активность падает на 40%, что ниже даже интактного уровня, вдвое активизируется через 4 часа декомпрессии и остается выше интактного уровня через 24 и 48 ч декомпрессии.

В отношении синтеза белка во фракции эндоплазматического ретикулула зарегистрированы следующие сдвиги. После 5 часов компрессии особых сдвигов не наблюдается. Однако уже через 2 ч декомпрессии эта величина подавляется более чем в 2 раза, столь же резко (в 3,3 раза) повышается через 4 ч декомпрессии, остается выше интактного уровня спустя 24 часа после компрессии и снижается к 48 ч декомпрессии, оставаясь вдвое активнее периода 2 ч декомпрессии.

Идентично с картиной изменения скорости синтеза белка фракции эндоплазматического ретикулула меняется синтез белка во фракции митохондрий почек. 5-часовая компрессия не меняет картины синтеза белка по сравнению с интактной группой животных, резко (в 2,9 раза) подавляется через 2 ч декомпрессии, столь же резко активизируется через 4 часа декомпрессии – в 3,7 раза, статистически недостоверно меняется через 24 часа декомпрессии и, как в случае белков ЭР, снижается через 48 ч декомпрессии ниже интактного уровня (табл. 2).

Из изложенных результатов становится очевидным, что наиболее активная протеолитическая активность проявляется во фракции ЭР и Мх, особенно выраженная в первые часы декомпрессии. Фрагменты протеолитического распада белков ЭР и Мх обуславливают высокую радиоактивность, а следовательно, и белок в растворимой фракции клеток почек.

Следует отметить, что анализ фрагментов протеолиза в растворимой фракции клеток почек выявляет 4 пептидных остатка, не характерных белковому спектру почечной ткани. Они сравнимы с пептидами из раздавленных мышц мягких тканей, впоследствии обнаруженных и в миокарде, им приписывали роль *миокард-*

Таблица 2

Скорость синтеза белка в ультраструктурных компонентах почек после 5 часов компрессии и 2, 4, 24 и 48 ч декомпрессии

Фракция	Интактная группа	Контроль (компрессия)	Экспериментальная группа (декомпрессия)			
			2 ч	4 ч	24 ч	48 ч
Цитозоль	24330±1027	33535±1530 $P_1 < 0,005$	19878±297 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$	43931±1712 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,005$	39135±138 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,025$	35704±1153 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$
Эндоплазматический ретикулум	25911±1491	24974±4159 $P_1 > 0,5$	9867±349 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	32672±582 $P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,1$	29091±157 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,1$	17555±232 $P_1 < 0,005$ $P_2 > 0,1$
Митохондрии	22755±541	23013±3271 $P_1 > 0,5$	7802±225 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,005$	28920±745 $P_1 < 0,025$ $P_2 > 0,1$	29356±118 $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,1$	13791±367 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$

депрессивующих факторов [1]. Эти же пептиды определены в мозгу, однако, как они проникают в мозг не удалось доказать, поскольку было показано, что они не проникают через гемато-энцефалический барьер.

Природу этих пептидов удалось показать после анализа и сопоставления аминокислотной последовательности молекулы миоглобина и идентифицированных 4 пептидов, как фрагментов миоглобина. Наличием этих пептидов в крови, с последующей транслокацией в различных органах, можно определить токсикоз при развитии СДР.

Токсины почечного генеза были обнаружены в мозговой ткани несмотря на то, что нами была показана задержка этих пептидов в гемато-энцефалическом барьере. В дальнейшем с помощью наших американских коллег удалось показать, что эти пептиды проникают в мозг и вызывают его повреждение наподобие нейродегенеративного поражения, карабкаясь по нервным волокнам, обходя гемато-энцефалический барьер.

Поступила 02.06.10

Երիկամային հյուսվածքի վնասման որոշ կենսաքիմիական առանձնահատկությունները երկարատև ճգնման համախտանիշի ժամանակ

Ա.Ա.Մկրտչյան, Հ.Լ. Հայրապետյան, Հ.Ֆ.Խաչատրյան,
Ա.Գ.Գևորգյան, Գ.Ա.Գևորգյան

Դիտարկվում է երիկամների վնասման խնդիրը երկարատև ճգնման համախտանիշի ժամանակ: Յույց է տրվում, որ ճգնման հետևանքով

վնասված երիկամներում տեղի է ունենում միոգլոբինի ինտենսիվ պրոտեոլիզ, որի արդյունքում անջատված 4 թունավոր պեպտիդները թափանցում են երիկամներ, այնուհետև նաև ուղեղ և առաջացնում են վնասվածքներ այդ օրգաններում: Երիկամներում ընթանում է սպիտակուցային մոլեկուլների դեգրադացիոն գործընթացների ակտիվացում, որը գերակշռում է սինթեզի նկատմամբ և որի հետևանքով քայքայվում են ենթաբջջային օրգանիզմների թաղանթները:

Some biochemical peculiarities of kidney tissue damage at crush syndrome

A.A.Mkrtchyan, H.L.Hayrapetyan, H.F.Khachatryan, A.G. Guevorkian, G.A.Kevorkian

The problem of kidneys damage at crush syndrome is discussed. It is shown that in result of a muscle damage at its crush an intense proteolysis of the myoglobin takes place, the fragments of which in a number of 4 peptides penetrate to kidneys, then to brain as well, inducing damage to these organs. In kidneys an activation of processes for protein molecules degradation takes place prevailing over the synthesis and resulting in breakdown of membranes of subcellular organelles.

Литература

1. *Мелконян Л.Г.* Некоторые биохимические особенности повреждения миокарда при экспериментальном синдроме длительного раздавливания. Дис. ...канд. биол. наук, Ереван, 2009.
2. *Bywaters E.G, Beall D.* Crush injuries with impairment of renal function. Br. Med. J., 1941, 1: 427-32.
3. *Bywaters E.G.L.* "Ischaemic muscle necrosis". J. Am. Med. Assoc., 1944, 124: 1103-9.
4. *Kevorkian G, Kanayan A., Hayrapetyan H., Guevorkian A., Melkonyan L., Galoyan A.* Necrotic injury of a myocardium at the experimental crush syndrome and an opportunity of its treatment. FEBS, 2006, v. 273, p.663.

**Спонтанная электрическая активность области
соединения мочеточника с мочевым пузырем:
сравнительный анализ характеристик
для кошек и крыс
(сообщение 1)**

Л.Г.Симонян

*Лаборатория физиологии гладкой мускулатуры
Института физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: пейсмекерная активность, медленноволновые колебания мембранного потенциала, потенциал действия, околопочечная зона, околопузырная зона

Согласно электрофизиологическому анализу верхних мочевыводящих путей, возбудительные волны гладкомышечной ткани мочеточника зарождаются в дистальной части почечной лоханки и пиелоретеральном соустье в виде медленноволновых колебаний мембранного потенциала, переходящих впоследствии в спайковую активность [1,10,12]. Последующее исследование отдельных областей мочеточника, отличных от околопочечной зоны, выявило ритмоводители и в остальных частях органа. Из всего спектра обнаруженных пейсмекеров наибольшей частотой после основного околопочечного ритмоводителя характеризуется автоматизм с собственным ритмом, расположенный в околопузырной зоне [2,6]. Ранние исследования [9] свидетельствуют, что наличие градиента частот пейсмекеров, расположенных вдоль мочеточника, и определяет перистальтическую деятельность органа.

Топографическое изучение области мочеточника, приграничной к мочевому пузырю как у кошек, так и у крыс, позволило выявить автоматизм не только в виде потенциалов действия, но и медленноволновые колебания мембранного потенциала [3,5].

Ранее для мочеточника кошки наряду с электрофизиологическими в морфологических исследованиях была подтверждена локализация пейсмекерных клеток и в околопузырной области.

Настоящая работа посвящена проведению сравнительного анализа частотных и амплитудных характеристик обоих типов пейсмекерной активности дистальной зоны мочеточника у кошек и крыс. В работе

сделана также попытка сопоставить морфологические картины, выявляющие ритмогенные образования исследуемой области у этих животных.

Материал и методы

Опыты проводили на взрослых кошках массой 3 – 4 кг и крысах массой 300 – 350 г, наркотизированных нембуталом (50 – 55 мг/кг) внутривенно в условиях *in situ*. Мочеточник денервировали путем перерезки корешков чревного и тазового нервов [1,3,5]. Спайковые разряды из околопочечного, среднего и околопузырного участков органа отводили биполярными электродами. Медленноволновую активность околопузырной зоны регистрировали введением шарикового электрода через мочевой пузырь в область соединения мочеточника с мочевым пузырем.

Биоэлектрическую активность мочеточника регистрировали на 8-канальном электроэнцефалографе (EEG 8 S, Венгрия).

Для изучения морфофункционального состояния клеточных структур мочеточника нами выбран гистохимический метод, основанный на выявлении клеточных ортофосфатов с учетом закономерности концентрационного взаимоотношения по А.М.Чилингаряну [8]. Метод отличается избирательностью и постоянной воспроизводимостью морфологической картины. Кроме того, он дает возможность судить о состоянии обмена веществ как в норме, так и при патологии [7]. Материал для морфогенетических исследований брали из разных отделов мочеточника. После формалиновой фиксации из кусочков мочеточника готовили замороженные срезы толщиной 40 – 50 мкм, которые инкубировали в свинцовых смесях, приготовленных с учетом концентрационного взаимоотношения [7]. В данной серии экспериментов стандартным являлся 0,002-молярный раствор ацетата свинца. В смесях использовали также 1-молярный ацетатный буфер с рН 5.6 в количестве 18-20 мл. Срезы инкубировали в термостате при 37°C, после чего следовало сульфидное выявление преципитатов, образованных в клеточных структурах стенки мочеточника. Окрашенные препараты заключали в бальзам.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 схематически показаны все области, из которых регистрировалась спонтанная активность мочеточника крысы с представленными типами активностей.

Как известно, частота околопочечного электрического автоматизма (рис.1, обл. 1) у крыс соответствует 20–22 колеб./мин, $n=14$ [3]. Потенциалы действия, возникающие впоследствии на фоне

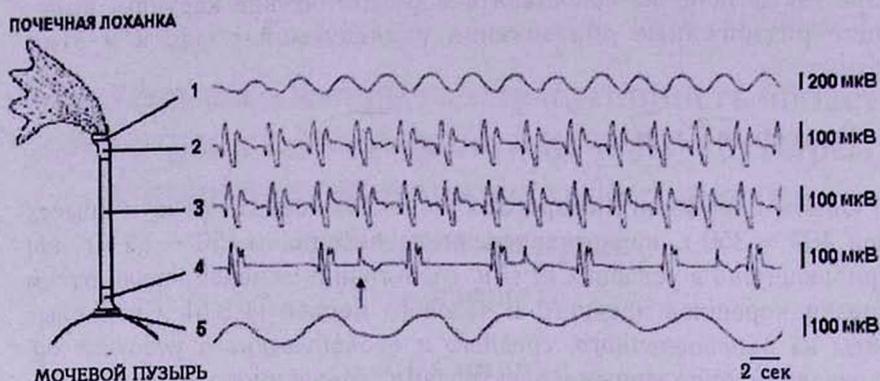


Рис. 1. Схематическое изображение мочеточника с представленными типами активностей, зарегистрированных из соответствующих областей: 1 — медленноволновая активность области пиелoureтерального соустья; 2 — спайковая активность области, непосредственно прилегающей к пиелoureтеральному соустью; 3 — спайковая активность средней области мочеточника; 4 — спайковая активность зоны, непосредственно прилегающей к соустью соединения мочеточника с мочевым пузырем; 5 — медленноволновая активность соустья соединения мочеточника с мочевым пузырем

медленных волн (рис. 1, обл. 2), при нормальной проводимости способны распространяться до самого мочевого пузыря. Исследование электрических ритмогенных свойств мочеточника крысы выявило собственный спайковый автоматизм на фоне проходящих из основного ритмоводителя спайков в непосредственной близости от мочевого пузыря (рис. 1, обл. 4, показано стрелкой). Вместе с тем введение электрода непосредственно в область соединения мочеточника с мочевым пузырем (рис. 1, обл. 5) позволило зарегистрировать автономные медленноволновые колебания мембранного потенциала. Необходимо отметить, что данный колебательный процесс нам удастся наблюдать в 55 – 60 % случаев, в отличие от кошек, у которых эта величина может регистрироваться в 65% случаев [5]. В то же время ритмогенез этих волн у крыс несколько чаще (10 – 12,8 колеб./мин, $n=13$) сравнительно с кошками (7,3 – 8,5 колеб./мин, $n=12$) [5].

В следующей серии экспериментов проводился анализ частотных характеристик спайковой пейсмекерной активности двух крайних зон мочеточника кошек и крыс.

На рис. 2 показан также спайковый ритм околопочечного пейсмекера, генерирующего волны максимальной частоты. Как видно из представленных гистограмм, у кошек спайковая активность околопузырного пейсмекера (рис. 2 б, темные столбики) почти вдвое меньше такового околопочечного основного ритмоводителя. У крыс этот показатель (рис. 2 б, светлые столбики) более чем в 3 раза меньше частоты верх-

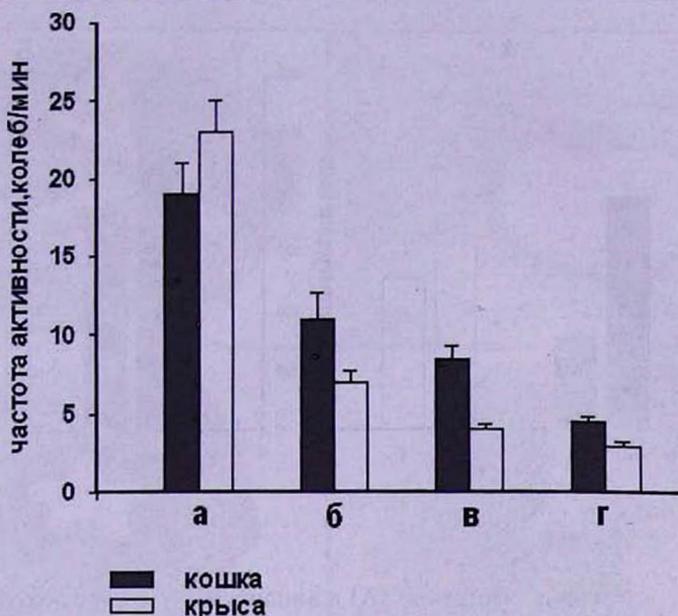


Рис. 2. Характеристики частоты спайкового ритмогенеза околопочечной и околопузырной областей мочеточника кошки и крысы:

а – частота ритмогенеза околопочечного пейсмекера; б, в – частота ритмогенеза пейсмекера околопузырной области при отсутствии проходящих разрядов и их наличии соответственно; г – частота ритмогенеза пейсмекера околопузырной области, создающего антиперистальтически направленную волну

него пейсмекера. Вместе с тем электрические разряды, достигающие этой области (рис.2 в), значительно уменьшают частоту околопузырной активности, несколько нарушая ритмичность генерации спайков. Однако возможно также исчезновение собственного ритма при распространении проходящих спайков из вышерасположенного пейсмекера. Наименьшей частотой из всех представленных областей характеризуется ритмогенез околопузырной зоны при возникновении антиперистальтически распространяющихся разрядов спайка (рис. 2 г).

Таким образом, вышеописанная серия экспериментов позволяет заключить, что крысы характеризуются высоким уровнем спайкового автоматизма как околопочечной зоны, так и дистального отдела мочеточника сравнительно с таковой у кошек. Более того, функционирование исследуемого околопузырного пейсмекера находится под влиянием ритмогенеза околопочечного участка.

В работе проведен также сравнительный анализ частотных и амплитудных показателей медленноволновой активности крайних областей мочеточника для кошек и крыс.

Из приведенной на рис. 3 А гистограммы видно, что ритмика медленных пейсмекерных колебаний околопочечной зоны значительно превосходит таковые для околопузырного отдела мочеточника у тех и

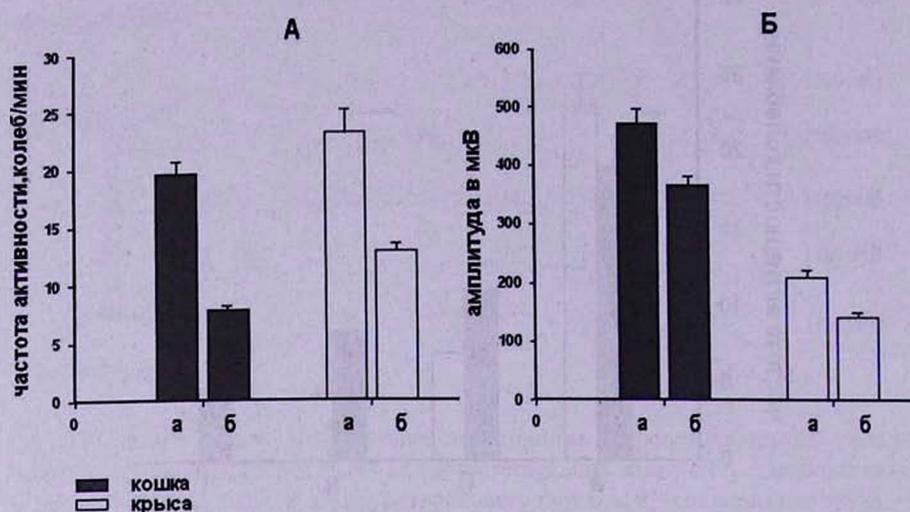


Рис. 3. Сравнение частотных (А) и амплитудных (Б) характеристик медленноволновой активности двух крайних областей мочеоточника у кошки и крысы: а–околопочечная область, б–околопузырная область

других животных: для кошек – в 2,3 раза, для крыс – в 1,8 раза. Вместе с тем частота нижней зоны у крыс несколько выше, чем у кошек. Что же касается амплитудных характеристик (рис. 3 Б), то отмечаются более высокие показатели активности у кошек как для верхней области, так и околопузырной (сравни соответственно 450 – 500 мкВ и 350 – 380 мкВ – у кошек и 210 мкВ и 143 мкВ – у крыс).

В следующей серии экспериментов были проведены морфологические исследования с целью подтверждения наличия функционально активной зоны в околопузырной области мочеоточника крысы.

Анализ морфологических данных показал, что на поперечных срезах мочеоточника выявляются клеточные структуры его стенки по все длине. Во всех отделах органа весьма интенсивно и равномерно окрашивается эпителий (рис.4, отдел 2). Довольно ясно можно проследить различия в интенсивности окрашивания мышечной оболочки стенки разных отделов мочеоточника. Интенсивно окрашиваются миогенные структуры вблизи почечной лоханки (рис. 4 А, отдел 3). Местами эти структуры плотно собираются в пучки и создается впечатление диффузно темного окрашивания. Далее по степени интенсивности выявляются миогенные структуры стенки пузырного отдела мочеоточника. Однако в противоположность почечно-лоханочному отделу в данной области миогенные элементы расположены равномерно и нет такой скученности (рис.4 В, отдел 3) аналогично полученным результатам для мочеоточника кошки этой же зоны (рис. 4 Г, отдел 3). В среднем участке мочеоточника миогенные элементы стенки почти не

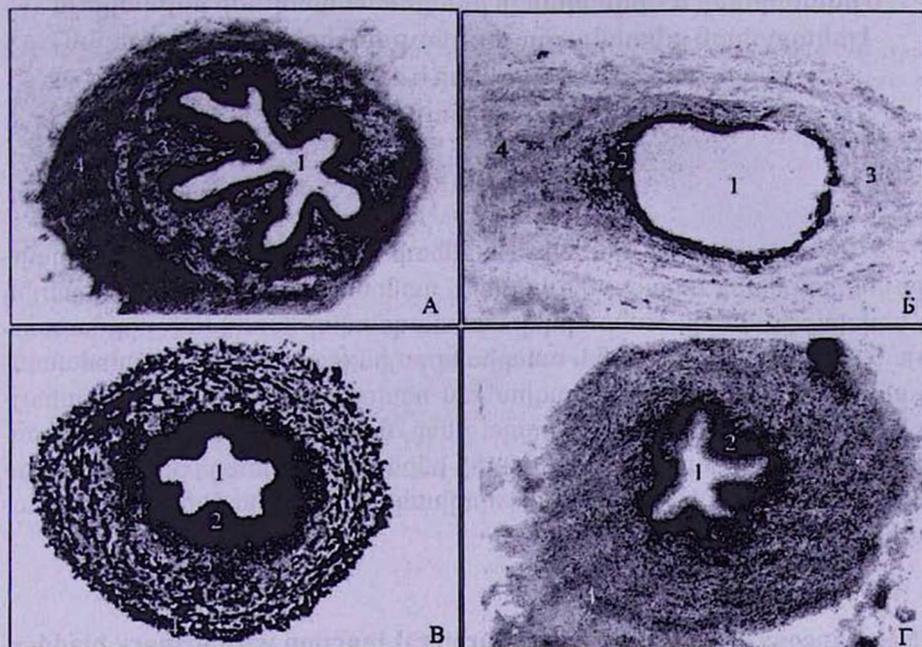


Рис.4. Гистохимическое выявление ортофосфата в структурах стенки мочеоточника кошки и крысы: А – пиелoureтеральное соустье мочеоточника крысы, Б – средняя часть мочеоточника крысы, В, Г – околопузырная область мочеоточника крысы и кошки соответственно: 1 – просвет мочеоточника, 2 – эпителий, 3 – мышечная оболочка, 4 – адвентициальная оболочка. Увел.ок.10, об.2,5

выявляются и степень интенсивности окрашивания значительно слабее (рис. 4 Б, отдел 3). Морфологические исследования, как показано выше, проводились гистохимическим методом выявления ортофосфата, позволяющим проследить малейшие функциональные изменения клеточных структур органа [7]. Выявленные затемненные миогенные структуры, находящиеся в основном в лоханочно-мочеоточниковом и отчасти в околопузырной зонах, благодаря высокому функциональному состоянию обеспечивают автоматизм в гладкомышечной ткани мочеоточника.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что в дистальном отделе мочеоточника крысы при нормальных условиях обнаружены ритмогенные клетки, атипичные по своей природе, подобно таковым в почечной зоне [4,11].

Таким образом, электрофизиологическое выявление ритмогенных областей в дистальной зоне мочеоточника крысы полностью согласуется с морфологическими исследованиями.

Поступила 20.04.10

Միզածորանի և միզապարկի միացման հատվածի ինքնաբուխ էլեկտրական ակտիվությունը. բնութագրերի համեմատական վերլուծություն կատուների և առնետների համար (հաղորդագրություն 1)

Լ.Գ.Սիմոնյան

Հետազոտվել են կատվի և առնետի միզածորանի հարմիզապարկային հատվածի արագ սպայկային և դանդաղալիքային պեյսմեյկերային ակտիվությունները: Կատարվել է հետազոտվող հատվածի ռիթմաձևության հաճախականության և ամպլիտուդային ցուցանիշների համեմատական վերլուծություն: Մորֆոլոգիական հետազոտությունները բացահայտել են մթնեցված մկանային կառույցներ, որոնք ապահովում են միզածորանի հարմիզապարկային հատվածի ինքնավարությունը: Յուրյ է տրված էլեկտրաֆիզիոլոգիական և մորֆոլոգիական արդյունքների լրիվ համապատասխանություն:

Spontaneous electrical activity of ureteral junction with urinary bladder area: a comparative analysis of properties for cats and rats (report 1)

L.G.Simonyan

The rapid spike burst and slow wave pacemaker activities of ureteral peribladder zone of rat and cat have been studied. A comparative analysis of the frequency and amplitude parameters of rhythmogenesis has been carried out for studied zone. The morphological research revealed darkened myogenic structures, which provide the automatism of the ureteral peribladder zone. The full correspondence of electrophysiological and morphological results is demonstrated.

Литература

1. *Бакунц С.А.* Вопросы физиологии мочеточников. Л., 1970.
2. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц.* Исследование спонтанной активности околопузырной области мочеточника. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 1991, т. 77, 10, с. 120-126.
3. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* Анализ электрофизиологических ритмогенных свойств околопузырной области мочеточника у кошек и крыс. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2000, т.86, 12, с.1656-1661.
4. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Меликсетян И.Б., Тираян А.С., Акопян А.А.* Особенности воздействия гистамина на спонтанный ритмогенез мочеточника морской свинки. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2003, т. 89, 2, с. 200-206.
5. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Меликсетян И.Б., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* Взаимотношение различных типов пейсмекерной активности крайних отделов моче-

- точника морской свинки. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2005, т. 91, 3, с. 321-328.
6. *Казарян К.В., Тираян А.С., Маркосян С.А.* Исследование спонтанной электрической активности различных участков мочеточника морской свинки. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 1998, т. 84, 5-6, с. 553-555.
 7. *Меликсетян И.Б., Мартиросян Дж.Ф.* Выявление ортофосфата в нейронах головного и спинного мозга кошек в условиях пониженных концентраций свинца. Биол. журн. Армении, 1990, 10, с. 11-43.
 8. *Чилингарян А.М.,* Микроскопическое изучение кровеносных сосудов и нервной ткани, основанное на применении соединений свинца. Автореф. дис....докт. биол. наук, Ереван, 1968.
 9. *Bortoff A., Sachs F.* Electronic spread of slow waves in circular muscle of cat. Amer. J. Physiol., 1970, 218: 576-581.
 10. *Golenhofen K., Hannapel J.* Normal spontaneous activity of the pyeloureteral system in the guinea-pig. Pflugers Archiv., 1973, 341: 257-270.
 11. *Klemm M.F., Exintaris B., Lang R.J.* Identification of the cells under lying pacemaker activity in the guinea-pig upper urinary tract. J. Physiol., 1999, 519(3): 867-884.
 12. *Santicioli P., Maggi C.A.* Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. Pharmacol. Rev., 1998, 50 (4): 683-721.

Влияние анемизации на характеристики электрической активности дистальной области мочеточника крыс

(сообщение 2)

Л.Г.Симонян, В.Ц.Ванцян, Н.Н.Мелконян, К.В.Казарян

*Лаборатория физиологии гладкой мускулатуры
Института физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: мочеточник, пиелоуретеральное соустье, околопузырная зона, спонтанная активность, артерия Renalis, автоматизм, ритмогенез

Характерной особенностью гладкомышечной ткани мочеточника является наличие в околопочечной области (зона пиелоуретерального соустья) медленноволнового высокоавтономного автоматизма, обеспечивающего возникновение и распространение электрических спайковых волн возбуждения до самого мочевого пузыря [1,7,11].

Последующее детальное топографическое изучение остальных отделов органа выявило наличие ритмогенеза, отличного от описанного, в области, приграничной к мочевому пузырю [4,5]. При этом в данной зоне наряду со спайковой активностью обнаружены также медленноволновые электрические колебания непосредственно в соустье соединения мочеточника с мочевым пузырем. Сравнительный анализ частотных характеристик обоих типов данной автономной пейсмекерной активности с таковой верхнего почечного автоматизма показал значительную разницу в их ритмике [5]. Известно, что главная функция пиелоуретерального комплекса заключается в проталкивании мочи из почки к мочевому пузырю. Именно данная разница в ритмогенезе двух крайних зон мочеточника и обеспечивает полярность направления перистальтики.

Известно, что гуморальный контроль является одним из факторов, определяющих координацию спонтанной активности отдельных областей мочеточника и, соответственно, перистальтической деятельности [1,9,10]. Важную роль в гуморальной регуляции играет кровоток, а именно кровоснабжение почки и мочевыводящих путей необходимо для диуретической функции почки. Однако в литературе имеется очень мало исследований, посвященных анализу роли

кровообращения для двигательной и, соответственно, электрической активности мочеточника.

Данная работа посвящена влиянию нарушения кровообращения почки не только на спонтанную активность пиелоретерального соустья, но и на автоматизм дистальной зоны органа (околопузырная область).

Материал и методы

Опыты проводили на крысах массой 250 – 300 г., наркотизированных нембуталом (50 – 55 мг/кг) внутривентриально. Мочеточник денервировали путем перерезки корешков чревного и тазового нервов. Подробное описание данной методики представлено в предыдущей работе [3]. Спайковые разряды из околопочечного и околопузырного участков органа отводили биполярными электродами. Медленноволновую активность околопузырной зоны регистрировали введением шарикового электрода через мочевой пузырь в область соединения мочеточника с мочевым пузырем.

Биоэлектрическую активность мочеточника регистрировали на 8-канальном электроэнцефалографе (EEG-8 S, Венгрия).

Сосудистая система мочеточника крыс выявлялась при использовании кальций-аденозинтрифосфатного метода Чилингаряна [8]. На препаратах сосудисто-капиллярная сеть выявляется за счет отложения мелкозернистого черного осадка в эпителии стенок кровеносных сосудов. Окрашиваются также элементы гладкомышечных клеток, благодаря чему легко дифференцируются артериальные, венозные и капиллярные русла. Артериальное звено выделяется яркой исчерченностью благодаря наличию гладкомышечных клеток стенок сосудов.

Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов при нормальных условиях проводилась одновременная регистрация медленноволновой и спайковой пейсмекерной активности двух крайних отделов мочеточника (область пиелоретерального соустья и зона, приграничная к мочевому пузырю), схематически представленных на рис. 1. Амплитудные и частотные характеристики медленных колебаний мембранного потенциала из областей 1 и 4 (рис. 1) соответствуют 210 ± 27 мкВ; $22 \pm 2,05$ колеб./мин ($n=12$) – околопочечный участок; $143,5 \pm 8,2$ мкВ; $11 \pm 0,67$ колеб./мин ($n=12$) – околопузырная область (рис. 2, обл. 1 и 4, а). Таким образом, в норме частота колебаний дистальной области значительно (в 2 раза) уступает таковой основного почечного ритмоводителя.

Известно, что медленноволновый ритмогенез, зарождающийся в дистальной части почечной лоханки и в пиелоретеральном соустье

ПОЧЕЧНАЯ ЛОХАНКА

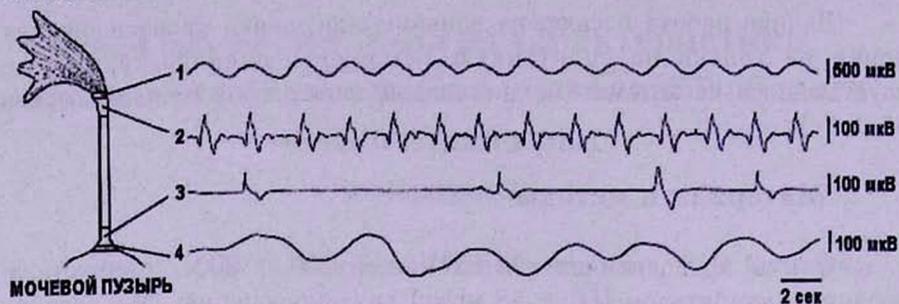


Рис. 1. Схематическое изображение мочеточника с представленными типами активностей, зарегистрированных из соответствующих областей: 1 — медленноволновая активность области пиелоретерального соустья; 2 — спайковая активность области, непосредственно прилегающей к пиелоретеральному соустью; 3 — спайковая активность зоны, непосредственно прилегающей к соустью соединения мочеточника с мочевым пузырем; 4 — медленноволновая активность соустья соединения мочеточника с мочевым пузырем

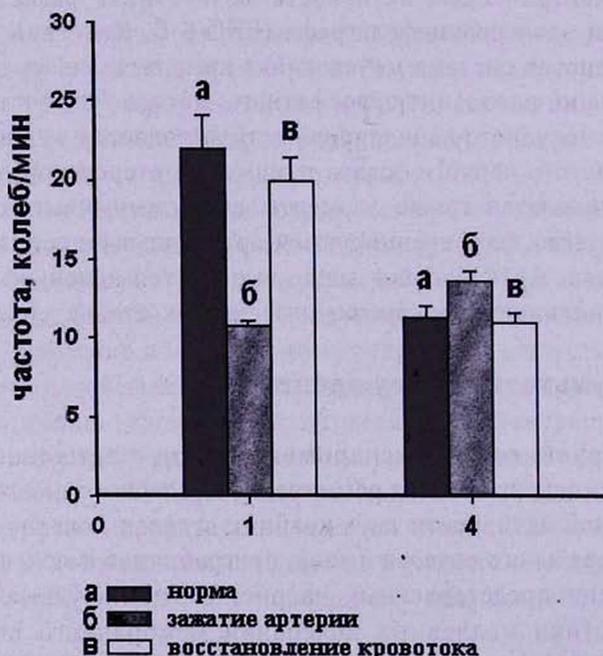


Рис. 2. Влияние кровоснабжения на частоту медленноволновой активности околопочечной и околопузырной областей мочеточника. Под каждой группой столбиков снизу цифрами указаны области регистрации, представленные на рис. 1 (n=12)

(рис. 1, обл. 1), впоследствии переходит в спайковую активность (рис. 1, обл. 2) [1,11,12]. Исходя из этого, частота данных спайков полностью соответствует ритмике медленных волн (табл., обл. 2). Вместе с тем иная картина наблюдается для быстрой (спайковой) пейсмерной активности зоны, приграничной к мочевому пузырю. Ритмика данных спайков почти в 4,2 раза реже таковых медленноволновой активности, зарегистрированной из более дистально расположенного участка мочеточника (рис. 1, обл. 4). Таким образом, наименьшей частотой из всех исследуемых областей характеризуется этот тип активности (табл., обл. 3).

Таблица

Частота пейсмерной спайковой активности крайних областей мочеточника

Область регистрации	Частота, колеб./мин (в норме)	Частота, колеб./мин (при зажатии артерии)	Частота, колеб./мин (после восстановления кровотока)
2	21±2.06	10±1.32	20±0.59
3	5±0.15	11±0.62	7±0.56

В следующей серии экспериментов изучалось влияние нарушения кровоснабжения почки путем зажатия почечной артерии (а. Renalis) на пейсмерную активность мочеточника. В течение 8 – 10 мин наблюдалось угнетение активности в околопочечной зоне: уменьшение частоты генеза волн и, соответственно, проходящих спайков (рис. 2, обл. 1, б; табл., обл. 2). В этих условиях отмечается также уменьшение амплитуды волновой активности данной зоны (рис. 3, обл. 1, б). Вместе с тем иная картина наблюдается для характеристик активности околопузырной области: частота медленных волн несколько возрастает – на 2,9 колеб./мин (рис. 2, обл. 4, б), амплитуда также увеличивается – на 76 мкВ (рис. 3, обл. 4, б). Изменения спайковой пейсмерной активности показаны в таблице: в этих условиях частота увеличивается в 2,2 раза. Последующее восстановление кровотока, как правило, приближает показатели активности к норме (рис. 2 и 3). Таким образом, приведенные результаты косвенно могут служить подтверждением автономности пейсмерной активности исследуемого нами дистального отдела мочеточника крысы. Однако данный факт никак не исключает определенного влияния основного околопочечного автоматизма на функциональную активность дистальных пейсмеров.

Приведенные результаты в основном согласуются с данными, полученными на кошках [4,6]. Если в околопочечной области частота медленноволновой активности у кошек в этих условиях уменьшается

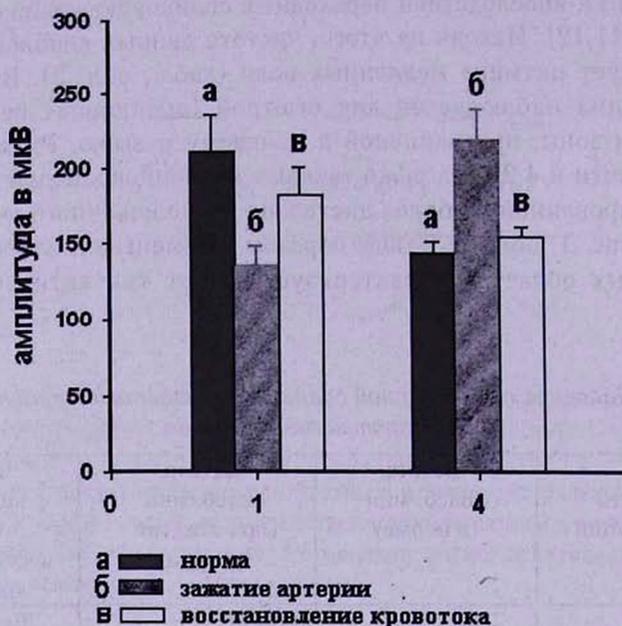


Рис. 3. Влияние кровоснабжения на амплитуду спонтанной медленноволновой активности околопочечной и околопузырной областей мочеточника.

Под каждой группой столбиков снизу цифрами указаны области регистрации, представленные на рис. 1 ($n=12$)

на $50 \pm 2,5$ %, то у крыс изменения данного параметра соответствуют $47 \pm 2,06$ %. Вместе с тем несколько иная картина наблюдается для дистальной области мочеточника: у кошек происходит увеличение ритмики медленных колебаний на $11 \pm 1,3$ %, а у крыс почти в 2 раза больше – на $22,8 \pm 0,6$ %. Таким образом, при анемизации почки ритмогенез околопузырной зоны у крыс активируется несколько больше по сравнению с кошками, изменения же характеристик автоматизма основного околопочечного пейсмекера в том и другом случае почти идентичны.

В предыдущих исследованиях было показано [2], что распространяющаяся из почечной зоны электрическая волна несколько уменьшает частоту околопузырной спайковой активности. Более того, в этих условиях наряду с регистрацией собственного ритма в 60-65% случаев наблюдается и его исчезновение при распространении проходящих спайков из вышерасположенного пейсмекера. И, наоборот, подавление активности почечного пейсмекера влечет за собой активацию околопузырного автоматизма. Что и было подтверждено в настоящих экспериментах.

Исходя из полученных результатов по нарушению кровоснабжения почечной области, можно заключить, что поступление артериальной крови через а. Renalis обеспечивает функциональную деятельность

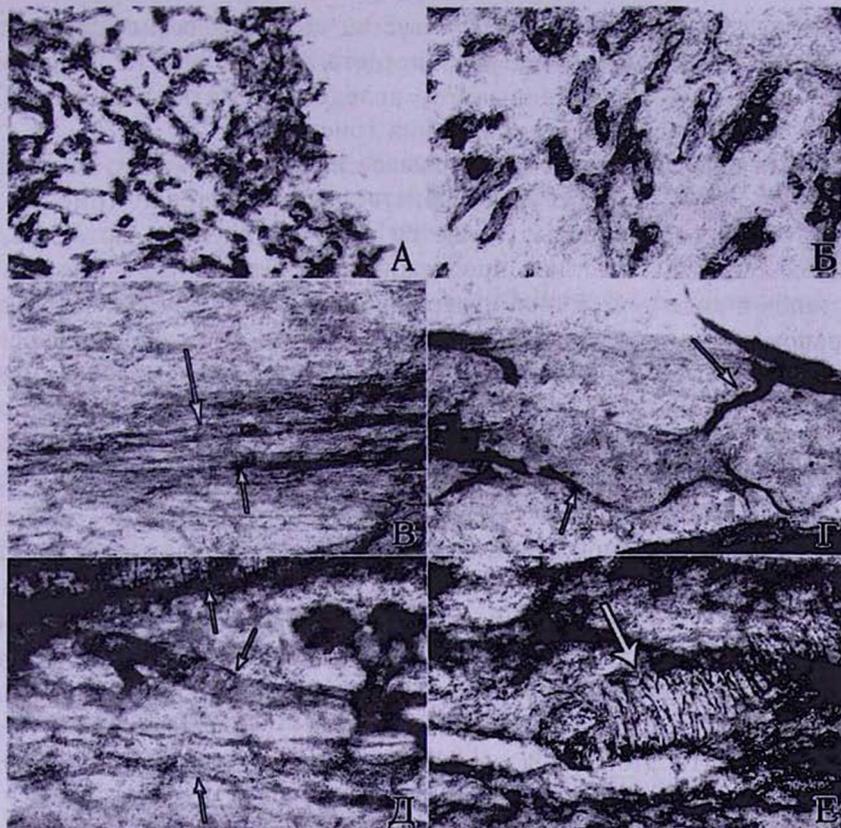


Рис. 4. Микрофотографии продольных срезов околопузырной области (А-Б), срединного отдела (В-Г) и пиелoureтерального соустья (Д-Е) мочеточника интактных крыс (стрелки – кровеносные сосуды внутриорганного микроциркуляторного русла). Кальций-аденозинтрифосфатный метод Чилингаряна. Ув.160 (А, В, Г); 400 (Б, Д); 1000 (Е)

лишь верхнего отдела мочеточника, не влияя на автоматизм околопузырной зоны, и, более того, способствует учащению ритма.

Следующая серия экспериментов посвящена выявлению сосудистых русел, омывающих три области мочеточника крысы.

На рис. 4 визуально заметно неодинаковое строение микроциркуляторного русла всех исследуемых областей. На продольных срезах кровеносные сосуды околопузырной области мочеточника имеют вид поперечно исеченных прерывистых трубочек (рис. 4 А). Данное обстоятельство обусловлено переходом мочеточника в мочевой пузырь, стенка которого не стабильна и приспособлена к значительным изменениям в размерах той полости, которую она окружает. В силу этого слабо прослеживается ход гладкомышечных клеток артериол в результате их растянутости (рис. 4 Б).

В срединном отделе мочеточника кровеносные сосуды в основном направлены параллельно друг другу, имеют прямой ход в данной

плоскости сечения и не обладают густой сетью разветвлений (рис. 4 В). Изредка наблюдается их извилистость, в силу чего на препаратах ход сосудов местами прерывист, вследствие незначительного их перехода в другую плоскость сечения (рис. 4 Г).

Так как почки получают большое количество крови, то лоханочечный отдел мочеточника богато васкуляризован (рис. 4 Д). Характерной особенностью является наличие крупных артериол, на стенках которых отчетливо прослеживаются гладкомышечные клетки их стенок в виде поперечной исчерченности (рис. 4 Е). Ход артериол в основном прямой, окружая снаружи мочеточник, они параллельно спускаются, отдавая в срединном отделе негустую сеть капилляров. Важно отметить, что чем ближе артериолы подходят к околопузырному отделу, тем меньше становится их калибр.

Наличие крупных артерий в почечном отделе мочеточника крысы, подобно результатам, полученным на кошке [6], возможно, связано с основной пейсмекерной деятельностью проксимальной области органа, обеспечивающей ведущую роль в распространении возбудительной волны. Характерной особенностью кровоснабжения околопузырного отдела мочеточника является более густая сеть капиллярного звена по сравнению со средним отделом мочеточника. Именно данный факт, на наш взгляд, и обуславливает несколько слабую интенсивность ритмогенных свойств этой зоны сравнительно с околопочечным участком мочеточника.

Таким образом, имеется полная согласованность между вышеописанными морфологическими экспериментами по выявлению сосудистых русел, снабжающих кровью рассматриваемые отделы мочеточника крысы, и электрофизиологическими результатами.

Поступила 20.04.10

**Անենիզացիայի ազդեցությունը առնետների միզածորանի դիստալ հատվածի էլեկտրական ակտիվության բնութագրերի վրա
(հադորդագրություն 2)**

**Լ.Գ.Մինոնյան, Վ.Յ.Վանցյան, Ն.Ն.Մելքոնյան,
Բ.Վ.Ղազարյան**

Աշխատանքում ներկայացված են տվյալներ երիկամային զարկերակի սեղման ազդեցության վերաբերյալ առնետի միզածորանի հարերիկամային և հարմիզապարկային հատվածների պեյսմեկերային ակտիվության վրա: Նկատվում է հարերիկամային հատվածի պեյսմեկերային ակտիվության ընկճում: Հարմիզապարկային հատվածի դանդաղալիքային ակտիվության հաճախականության և ամպլիտուդային բնութագրերը այս պայմաններում փոքր ինչ աճում են: Բերված են անոթային

հունի, որը ապահովում է արյան մատակարարումը միզածորանի երկու ծայրային և միջին հատվածները, մորֆոլոգիական հետազոտությունների սվյալներ:

**The effect of anemia on the characteristics of electrical activity of rat ureteral distal zone
(report 2)**

L.G.Simonyan, V.Ts.Vantsyan, N.N.Melkonyan, K.V.Kazaryan

The presented data show the influence of clamping of renal artery on the spontaneous rhythmogenesis of perirenal and peribladder areas of rat ureter. Oppression of pieloureteral anastomosis pacemaker activity is observed. The frequency and amplitude characteristics of peribladder area slow wave activity increase slightly in these conditions. The data of morphological studies of the vascular bed providing blood supply to the two edging and middle zones of the ureter have been demonstrated.

Литература

1. *Бакунц С.А.* Вопросы физиологии мочеточников. Л., 1970.
2. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* Анализ электрофизиологических ритмогенных свойств околопузырной области мочеточника у кошек и крыс. Рос. физиол. журн. им И.М.Сеченова, 2000, 86, 12, с. 1656-1661.
3. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* Активация латентных пейсмекеров мочеточника морской свинки. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2001, т. 87, 7, с. 953-959.
4. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Меликсетян И.Б., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* Взаимоотношение различных типов пейсмекерной активности крайних отделов мочеточника кошки. Рос. физиол. журн.им. И.М.Сеченова, 2005, т.91, 3, с. 321-328.
5. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р.* Исследование электрической активности области соединения мочеточника с мочевым пузырем и приграничных зон у крыс. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 2007, т. 93, 7, с.799-805.
6. *Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р., Мелконян Н.Н, Симонян Л.Г.* Автономность спонтанного ритмогенеза околопузырной области мочеточника кошки. Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 2008, т. 44, 3, с. 274-277.
7. *Казарян К.В., Тираян А.С., Маркосян С.А.* Исследование спонтанной электрической активности различных участков мочеточника морской свинки. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова, 1998, т.84, 5-6, с. 553-555.
8. *Чилингарян А.М.* Новый кальций-аденозинтрифосфатный метод для выявления внутриорганного микроциркуляторного русла. ДАН Армении, 1986, 82(1), с. 66-71.
9. *Bortoff A.* Myogenic control of intestinal motility. *Physiol. Rev.*, 1976, 56 (2):418-435.
10. *Calson G.M., Bedi B.S., Code C.F.* Mechanism of propagation of intestinal interdigestive myoelectric complex. *Am. J. Physiol.*, 1972, 222:1027-1030.
11. *Meini S., Santicioli P., Maggi C.A.* Propagation of impulses in the guinea-pig ureter and its blockade by calcitonin gene related (CGRP)/Nounyn Schniedebers. *Arch. Pharmacol.*, 1995, 351: 79-86.
12. *Santicioli P., Maggi C A.* Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. *Pharmacol. Rev.*, 1998, 50 (4). 683-721.

Сравнительный анализ фоновой импульсной активности нейронов голубого пятна у контрольных и паратиреопривных крыс

Э. А. Мирзоян

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

Ключевые слова: околощитовидные железы, голубое пятно, паратгормон

В последние десятилетия увеличился интерес к проблеме взаимодействия различных систем в реализации стресс-реакций, вызванных всевозможными причинами. В связи с этим изучение механизмов функционального взаимодействия таких важнейших систем адаптации, коими являются норадренергическая и эндокринная системы, приобретает доминирующее значение.

Благодаря множественным связям с различными структурами мозга, голубое пятно (ГП) оказывает значительное влияние на их функционирование [5,7-10]. Основным медиатором ГП является норадреналин, синтез и выработка которого осуществляются при участии аденيلاتциклазы и Ca^{2+} [3,11]. Многогранность норадренергического контроля позволяет заключить, что система, его осуществляющая, тесно связана и с эндокринной системой, где одну из ключевых ролей играет кальцийрегулирующий комплекс. Посредством β -адренергических рецепторов катехоламинергические системы способствуют активации околощитовидных желез (ОЩЖ), тем самым вовлекая их в общий регуляторный процесс со стороны нервной системы [1]. Литературных данных, указывающих на взаимосвязь между кальцийрегулирующей и норадренергической системами, немного, однако следует полагать, что она осуществляется самым тесным образом [6, 11]. Основными регуляторами метаболизма кальция и фосфора в организме являются паратгормон, тиреокальцитонин и кальцитриол (гормонально-активная форма витамина D_3), синтезируемые щитовидно-паращитовидным комплексом и почками. Также имеются литературные подтверждения о влиянии схожего с паратгормоном (ПТГ) пептида ТПР39 на активность нейронов ГП [6]. Данные работы не отражают прямых связей между ГП и системой паратгормон-тиреокальцитонин-кальций, но могут быть полезными

для понимания косвенных взаимосвязей между ними.

Для выявления функциональных взаимовлияний кальцийрегулирующей и норадренергической систем мозга в представленной работе была поставлена задача исследовать фоновую импульсную активность (ФИА) нейронов ГП в условиях паратиреопривной гипокальциемии у крыс.

Материал и методы

Исследования были проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Эксперименты были разбиты на два этапа: на первом этапе проводилось исследование ФИА на контрольных крысах, во втором – на крысах с хирургически удаленными ОЩЖ. После операции крысы содержались в изолированных условиях в течение 3-5 суток с оценкой клинической картины, после чего брались на электрофизиологические эксперименты. Электрофизиологические исследования проводились на 3-5-е сутки после операции при обязательном развитии у крыс характерных для гипофункции ОЩЖ двигательных нарушений. ОЩЖ удалялись хирургическим путем с использованием коагулятора. Для сравнения, после проведения эксперимента, определялся уровень общего и ионизированного кальция в крови. Так, у контрольных крыс уровень общего Ca^{2+} составлял от 1,77 до 2,4 мМ/л, а уровень ионизированного Ca^{2+} – от 0,25 до 0,5 мМ/л. У паратиреоэктомированных животных уровень общего Ca^{2+} был от 0,5 до 0,45 мМ/л, тогда как уровень ионизированного Ca^{2+} не превышал 0,05 мМ/л. Как контрольных, так и крыс, подвергнутых паратиреоидэктомии, наркотизировали уретаном дозой 1,2 г на 1 кг (внутрибрюшинно). Для экстраклеточного отведения ФИА нейронов ГП применяли стеклянные микроэлектроды с диаметром кончика порядка 1 мкм, заполненных 2-молярным раствором NaCl. Координаты ГП определялись согласно стереотаксическому атласу [5]. После экспериментов проводился гистологический контроль попадания микроэлектрода в соответствующую структуру мозга. Анализ ФИА нейронов ГП проводился с помощью пакета разработанных программ. Определялись группы нейронов, обладающих регулярным, промежуточным по степени регулярности, нерегулярным и нестационарным характером ФИА. Выделялись также четыре динамических типа ФИА: 1 – случайная последовательность длительности межимпульсных интервалов; 2 – пачечно-групповая активность; 3 – локальное изменение частоты разрядов; 4 – монотонное изменение частоты разрядов. Для стационарных нейронов строились гистограммы межимпульсных интервалов (ГМИ), по форме которых определялись моно-, би- и полимодальные нейроны. Согласно значениям средней частоты ФИА нейронов, все стационарные клетки были условно разделены на три группы: нейроны с низкой

(менее 5 Гц), средней (5–10 Гц) и высокой (более 10 Гц) частотой разрядов. Наряду с этим вычисляли среднее значение частоты (F) импульсации нейронов. Для оценки достоверности изменений в распределениях нейронов по степени регулярности ФИА, динамическим типам импульсной активности, модальности ГМИ и распределений нейронов по частотным интервалам в различных сериях экспериментов использовали критерий χ^2 . Достоверность изменения частоты разрядов нейронов ГП в различных сериях проведенных исследований оценивалась согласно критерию Стьюдента (таблица).

Таблица

Достоверность отличия показателей фоновой импульсной активности нейронов исследованных структур мозга в различных сериях экспериментов

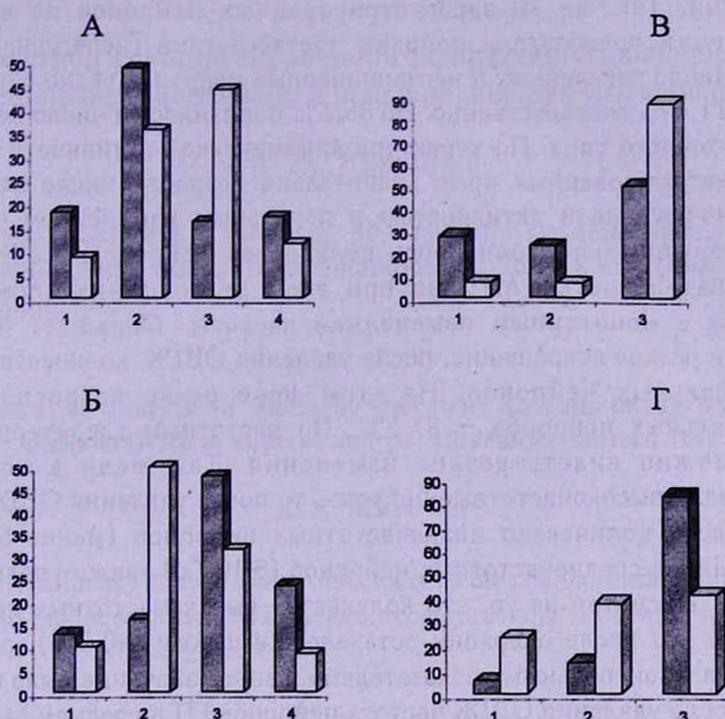
Серии экспериментов	Критерий χ^2				Критерий Стьюдента						
	A	B	B	Г	F	CV	As	Ex	Mo	P	I
Lc – Lc-pr	0,001	0,001	0,001	0,005	-	+	+	+	+	+	5

Примечание: А – распределение по степени регулярности; Б – распределение по динамическим типам; В – распределение по модальности гистограмм межимпульсных интервалов; Г – распределение по частотным интервалам; F – средняя частота разрядов нейронов; CV – коэффициент вариации межимпульсных интервалов; As – асимметрия гистограммы межимпульсных интервалов; Ex – эксцесс гистограммы межимпульсных интервалов; Mo – мода гистограммы межимпульсных интервалов; P – вероятность моды гистограммы межимпульсных интервалов; I – индекс отличия фоновой импульсной активности сравниваемых серий экспериментов.

Достоверность отличия распределений А – Г оценивалась согласно критерию χ^2 , достоверность отличия статистических показателей F, CV, As, Ex, Mo и P оценивалась согласно критерию Стьюдента. В случае достоверного отличия распределений А – Г в соответствующих ячейках таблицы указан уровень его значимости. Достоверное увеличение или уменьшение статистических показателей при уровне значимости $P < 0.05$ отмечено знаком «+» или «-» соответственно, статистически недостоверные изменения показателей фоновой активности – прочерком или символом "0".

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам [2], в норме в ГП контрольных животных преобладают нейроны с промежуточной по степени регулярности активностью ФИА – 48,7%, из 94 зарегистрированных нейронов (рис.). Примерно в равной степени представлены регулярные, нестационарные и нерегулярные нейроны – 18,1; 17 и 16,2% соответственно. По характеру динамической активности в ГП преобладают нейроны с локальными и монотонными изменениями частоты разрядов – 47.9 и



Усредненные показатели фоновой импульсной активности нейронов голубого пятна контрольных (серые столбцы) и паратиреопривных (белые столбцы) крыс.

А. Распределение по степени регулярности: 1—регулярные; 2—промежуточные по степени регулярности; 3—нерегулярные; 4—нестационарные.

Б. Распределение по динамическим типам активности: 1—случайная последовательность межимпульсных интервалов; 2—пачечная или групповая активность; 3—локальное изменение частоты; 4—монотонное изменение частоты разрядов.

В. Распределение по модальности: 1—мономодальные; 2—бимодальные; 3—поли-модальные.

Г. Распределение по частоте: 1—низкочастотные; 2—среднечастотные; 3—высо-кочастотные

23.3% соответственно. Сравнительно меньше нейронов с пачечно-груп-повым характером импульсации и случайным следованием МИ — 16 и 12.8% соответственно. В норме в ГП преобладают полимодальные ней-роны — 50%, моно- и бимодальные клетки составляют 26,9 и 23,1% соответственно. В распределении нейронов ГП по частотным интервалам высоко-, средне- и низкочастотные нейроны составляют 82,1, 12,5 и 5,1% соответственно. Средняя частота разрядов нейронов ГП состав-ляет 24,9 Гц.

Как видно из приведенных данных (рис., табл.), после парати-реоидэктомии по вышеотмеченным показателям произошли достоверные

изменения. Так, из 70 зарегистрированных нейронов по степени регулярности преобладали нейроны третьего типа (нерегулярные) – 44,3%. Число регулярных и нестационарных нейронов резко снизилось до 8,5 и 11,4 % соответственно. До 35,7% понизилось и число нейронов промежуточного типа. По характеру динамической активности у паратиреоидэктомированных крыс значительно возросло число нейронов с пачечно-групповой активностью и локальным изменением частоты МИ. Незначительно понизилось количество нейронов с случайной последовательностью МИ, но при этом резко понизилось число нейронов с монотонным изменением частоты. Обращает на себя внимание резкое сокращение, после удаления ОЩЖ, количества моно- и бимодальных нейронов. На этом фоне резко возросло число полимодальных нейронов – 87,1%. По частотным характеристикам также можно видеть резкие изменения. Так, если в контроле преобладали высокочастотные нейроны, то после удаления ОЩЖ резко увеличилось количество низкочастотных нейронов (менее 5 Гц) – 22,6%. Число среднечастотных нейронов (5-10 Гц) также увеличилось – 37,1%. Несмотря на то, что количество высокочастотных нейронов (более 15 Гц) после операции оставалось высоким (40,3%), однако в сравнении с контрольными показателями, данное значение было намного ниже. После удаления ОЩЖ частота нейронов ГП в среднем составила $12,9 \pm 1$ Гц.

Таким образом, можно заключить, что вышеотмеченные данные указывают на существенное изменение функциональной активности норадренергической системы мозга в условиях недостаточности кальцийрегулирующей системы. Резкое увеличение низкочастотной активности может служить показателем роли ионизированного кальция в функционировании ГП. Согласно классическим данным, Ca^{2+} формирует нейрональную активность путем активации биохимических каскадов как на мембране, так и внутри клетки. В первом случае Ca^{2+} приводит к деполяризации мембраны, во втором – к активации синтеза медиаторов, к примеру, норадреналина. Возможно, в условиях дефицита Ca^{2+} происходит нарушение синтеза медиатора нейронов ГП норадреналина, с дальнейшим понижением активности. С другой стороны, понижение уровня ПТГ может привести к снижению частоты импульсов со стороны других структур-афферентов к нейронам ГП, что в итоге также должно сказаться на частоте нейронов этого центра. В этих условиях также возможны подключения адаптационных механизмов со стороны афферентов ГП в виде дополнительных связей, что также может объяснять столь резкое увеличение полимодальных ответов.

Поступила 21.05.10

Կապույտ բժի ֆոնային ազդակային ակտիվության համեմատական վերլուծությունը վերահսկիչ և պարաթիրեոպրիվ առնետների մոտ

Է. Ա. Միրզոյան

Ուսումնասիրվել է կապույտ բժի ֆոնային ազդակային ակտիվությունը առնետների մոտ ինչպես նորմայում, այնպես և հարվահազեղձերի հեռացումից հետո:

Comparative analysis of the locus coeruleus neurons background impulse activity in control and parathyroidectomized rats

Е. А. Mirzoyan

The influence of the parathyroidectomy on the neurons background impulse activity in the locus coeruleus as a noradrenergic regulatory center, was investigated.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология, М., 2000.
2. Худавердян Д. Н., Асратян А. А., Вардересян И. В., Ханбабян М. В., Саркисян Р. Ш., Мушегян Г. Х. Анализ фоновой импульсной активности нейронов голубого пятна крысы. Нейрофизиология /Neurophysiology, 2000, т. 32, 4, с.308-313.
3. Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С. Система паратгормон-кальций в регуляции функциональной активности нейрона, Ереван, 1999.
4. Abad-Álegria F. Estereotaxis troncoencefalica. Trab. Inst. Cajal Invest. Biol., 1971, V. 63, N 1, p. 193-224
5. Aston-Jones G, Shipley M.T. et al. The locus coeruleus, A5 and A7 noradrenergic cell groups. In: The Rat Nervous System, Paxinos G, ed. New York: Academic Press, 1995, p. 183-214.
6. Dobolyi A., Palkovits M., Bodna I. and Usdin T. B. Neurons containing tuberoinfundibular peptide of 39 residues project to limbic, endocrine, auditory and spinal areas in rat. Neuroscience (122), 2003, 1093-1105.
7. Foote S.L., Bloom F.E. et al. Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. Physiol. Rev., 1983, 63(3):844-914.
8. Horvath T.L., Peyron C. et al. Strong hypocretin (orexin) innervation of the locus coeruleus activates noradrenergic cells. J. Comp. Neurol., 1999, 415:145-159.
9. Morrison J., Foote S. Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic and tectal visual structures in old and new world monkeys. J. Comp. Neurol., 1986, 243:117-128.
10. Pollard H., Llorens-Cortes C. et al. Histamine and histidine decarboxylase in brain stem nuclei: distribution and decrease after lesions. Brain Res., 1978, 157(1):178-181.
11. Yoshinaka Murai, Hitoshi Ishibashi, Susumu Koyama and Norio Akaike : Ca²⁺-Activated K⁺ Currents in Rat Locus Coeruleus Neurons Induced by Experimental Ischemia, Anoxia, and Hypoglycemia. J. Neurophysiol., 1997, 78:2674-2681.

Клиническая медицина

УДК 612.017.1

Влияние *Lactobacillus acidophilus* на индукцию эндотоксиновой толерантности культивируемых моноцитов человека

А.Г.Сукиасян, Т.К.Давтян, Ю.Т.Алексанян

НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б.Алексаняна
0060, Ереван, ул. Худякова, 1
Исследовательский центр "Арменикум"
0084, Ереван, ул. Шерами, 2

Ключевые слова: *Lactobacillus acidophilus*, LPS, IL-10, IL-1 β , моноциты периферической крови человека

Иммунная система не только распознает патогены и отвечает индукцией провоспалительных медиаторов, но способна также подавлять воспаление, которое может вызывать тканевую деструкцию [3]. Показательный пример этого – эндотоксиновая толерантность, которая характеризуется пониженной способностью клеток-мишеней (моноциты, макрофаги) отвечать на активацию повторной дозой липополисахарида (LPS) после первичной экспозиции клеток с этим стимулятором. Эндотоксиновая толерантность выражается в способности клеток продуцировать противовоспалительные цитокины [6]. Моноциты обладают выраженной фагоцитарной функцией. Это самые крупные клетки периферической крови. Они могут поглощать относительно крупные частицы и клетки и, как правило, не погибают после фагоцитоза. Этим они отличаются от нейтрофилов и эозинофилов, способных поглощать лишь относительно небольшие частицы и, как правило, погибающих после фагоцитоза. Моноциты способны фагоцитировать микробы в кислой среде, когда нейтрофилы неактивны [1,2,4].

Проблема стимуляции иммунного ответа является важнейшей в иммунологии. В имеющейся литературе мы встретили лишь единичные данные, касающиеся иммуностимулирующей активности *Lactobacillus acidophilus*, и, поэтому, представляет значительный интерес его дальнейшее углубленное изучение с выяснением различных параметров иммунологической активности [5,7,8].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния *Lactobacillus acidophilus* на индукцию эндотоксиновой толерантности культивируемых моноцитов человека.

вируемых моноцитов человека путем определения продукции IL-1 β и IL-10 эндотоксин-стимулированными моноцитами.

Материал и методы

Для культивации бактерий *Lactobacillus acidophilus* использовали *Lactobac* агар. После посева переносили чашки Петри в термостат при 37°C на 4 суток. Собирали бактерии, добавляя в чашки фосфатно-буферный раствор (PBS), разводили и переливали в стерильную пробирку. Центрифугировали при 3000 об/мин 7 минут, промывали 2 раза. Определяли мутность специальным устройством с оптической плотностью 600 нм (1.5), что соответствует 5×10^8 клеток в 6 мл. Для культивирования *Lactobacillus acidophilus* применяли питательную среду RPMI-1640, содержащую 10% эмбриональную телячью сыворотку (FCS), 2mM L-глутамина, 1mM пирувата натрия, 100U/ml пенициллина и 100 μ g/ml стрептомицина. При проведении эксперимента использовали 5 пробирок, одна из которых контрольная, куда добавляли лишь моноциты и питательную среду. В остальные 4 пробирки, кроме моноцитов и среды, добавляли также разные концентрации бактерий (3.125×10^3 ; 6.25×10^3 ; 12.5×10^3 ; 25×10^3). Пробирки переносили в термостат при 37°C на ночь. На следующий день собирали супернатанты и хранили в холодильнике при температуре -80°C.

Была использована гепаринизированная периферическая кровь здоровых доноров возрастной группы от 29 до 43 лет. Мононуклеары (моноциты) периферической крови здоровых доноров выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности (histopaque), содержащей 6% CO₂ (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo), при 1500 об/мин в течение 45 мин при 25°C. Мононуклеары промывали 2 раза PBS и добавляли 1 мл описанной выше питательной среды. Затем инкубировали в термостате при 37°C в течение 50 минут. После окончания инкубации удаляли не адгезирующие на пластик лимфоциты, а к клеткам добавляли либо LPS, либо *Lactobacillus acidophilus* и инкубировали 18 часов при 37°C. Собирали супернатанты и хранили в холодильнике при температуре -80°C. Пробирки отмывали PBS и добавляли питательную среду или LPS и инкубировали в термостате при 37°C 5 часов, после чего снова собирали супернатанты и хранили в холодильнике при температуре -80°C.

Эндотоксиновую толерантность исследовали, измеряя продукцию IL-1 β стимулированными LPS моноцитами в присутствии или отсутствии 2 доз LPS. Моноциты, которые были промыты 3 раза эндотоксин-несодержащим PBS, в количестве 5×10^5 кл/мл культивировали в питательной среде в течение 18 часов в присутствии или отсутствии 100ng/ml LPS или живых *Lactobacillus acidophilus* (1×10^3 кл/мл).

Культуру отмывали 3 раза эндотоксин-несодержащим PBS и далее культивировали в течение 4 часов в присутствии $1\mu\text{g/ml}$ LPS. После этого собирали супернатанты и концентрацию IL-1 β и IL-10 исследовали методом иммуноферментного анализа, используя тест SET-Go (eBioscience).

Статистические данные анализировали методом GraphPad с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных исследований (рис.1), при стимуляции непримированных моноцитов LPS наблюдается выраженная продукция IL-1 β , в то время как эндотоксиновая стимуляция LPS примированных моноцитов приводит к достоверному снижению продукции IL-1 β культивируемыми моноцитами человека. Исходя из этого, можно заключить, что повторная эндотоксиновая стимуляция моноцитов индуцирует эндотоксиновую толерантность моноцитов.

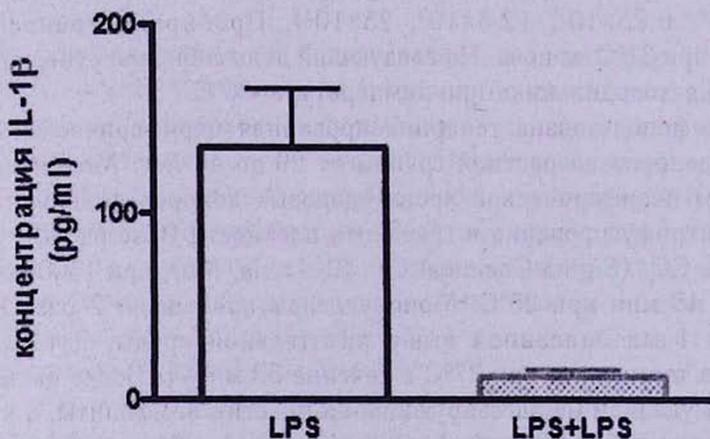


Рис.1. Индукция толерантности культивируемых моноцитов человека

На рис.2 представлены результаты исследования способности живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* индуцировать эндотоксиновую толерантность моноцитов периферической крови человека. Как видно из приведенных данных, примированные *Lactobacillus acidophilus* моноциты усиливают синтез IL-1 β , в то время как эндотоксиновая стимуляция этих примированных моноцитов сопровождается достоверным снижением продукции IL-1 β .

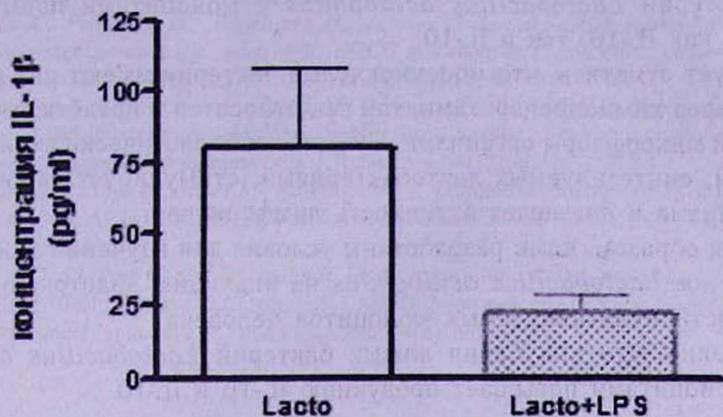


Рис.2. Индукция эндотоксиновой толерантности живыми бактериями *Lactobacillus acidophilus*

Далее нами был исследован возможный механизм воздействия бактерий *Lactobacillus acidophilus* на индукцию эндотоксиновой толерантности моноцитов. Мы предположили, что живые бактерии *Lactobacillus acidophilus* могут стимулировать продукцию противовоспалительных цитокинов моноцитами в течение короткого времени инкубации. Поэтому нами было исследовано влияние бактерий *Lactobacillus acidophilus* на продукцию IL-10 и IL-1β моноцитами периферической крови человека. Результаты проведенных исследований представлены на рис.3.

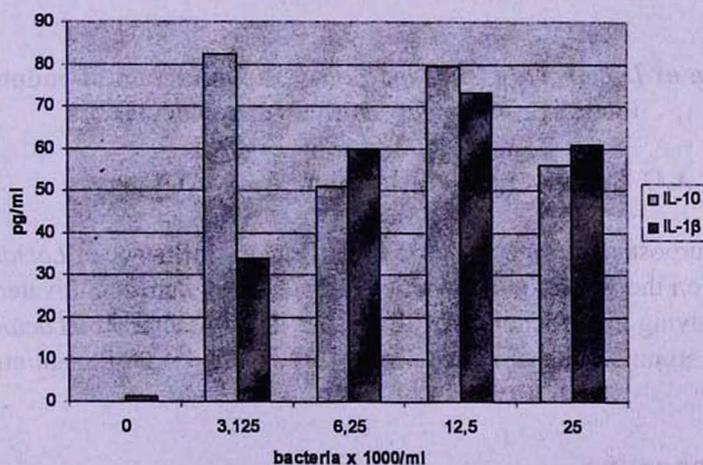


Рис.3. Влияние живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* на синтез IL-1β и IL-10 моноцитами периферической крови человека

Из представленных данных следует, что инкубация низких доз живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* с моноцитами повышает продукцию как IL-1 β , так и IL-10.

Следует отметить, что молочнокислые бактерии имеют ряд преимуществ перед химиопрепаратами, так как относятся к представителям нормальной микрофлоры организма, и комплекс биологически активных соединений, синтезируемых лактобактериями, стимулирует защитные силы организма и повышает активность лимфоцитов.

Таким образом, нами разработаны условия для изучения влияния различных доз *Lactobacillus acidophilus* на индукцию эндотоксиновой толерантности культивируемых моноцитов человека.

Показано, что инкубация живых бактерий *Lactobacillus acidophilus* с моноцитами повышает продукцию IL-1 β и IL-10.

Поступила 09.08.10

***Lactobacillus acidophilus*-ի ազդեցությունը մարդու կուլտիվացվող մոնոցիտների էնդոտոքսինային տոլերանտության ինդուկցիայի վրա**

Ա.Գ.Սուրիասյան, Տ.Կ.Դավթյան, Յու. Թ. Ալեքսանյան

Սույն աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել *Lactobacillus acidophilus*-ի ազդեցությունը մարդու կուլտիվացվող մոնոցիտների կողմից էնդոտոքսինային տոլերանտության ինդուկցիայի վրա, գնահատելով IL-1 β -ի և IL-10-ի պրոդուկցիան: *Lactobacillus acidophilus* բակտերիաները խթանում են մարդու կուլտիվացվող մոնոցիտների կողմից IL-10 և IL-1 β -ի պրոդուկցիան:

Influence of *Lactobacillus acidophilus* on the induction of endotoxin tolerance of human cultivated monocytes

A.G. Sukiasyan, T. K. Davtyan, Yu. T. Aleksanyan

The purpose of this study was to investigate the influence of *Lactobacillus acidophilus* on the induction of endotoxin tolerance by human cultivated monocytes by studying the production of IL-1 β and IL-10. Bacteria of *Lactobacillus acidophilus* stimulate the production of IL-10 and IL-1 β by human cultivated monocytes.

Литература

1. Абелев Г.И. Основы иммунитета. М., 1996.
2. Галактионов В.Г. Иммунология, М., 1998.
3. Hanson C.V., Nishiyama Y., Paul S. Catalytic antibodies and their applications. Curr. Opin.

- Biotechnol., 2005, 16(6):631-637.
4. *Jeneway Ch.A., Travers P.* Immunology. 1994.
 5. *Klein A., Friedrich U., Vogelsang H., Jahreis G.* Lactobacillus acidophilus 74-2 and Bifidobacterium animalis subsp lactis DGCC 420 modulate unspecific cellular immune response in healthy adults. Eur. J. Clin. Nutr., 2008,62(5):584-593.
 6. *Medvedev A.E., Lentschat A., Wahl L.M., Golenbock D.T., Vogel S.N.* Dysregulation of LPS-induced Toll-like receptor 4-MyD88 complex formation and IL-1 receptor-associated kinase 1 activation in endotoxin-tolerant cells. J. Immunol., 2002; 169:5209-5216.
 7. *Paturi G., Phillips M., Jones M., Kailasapathy K.* Immune enhancing effects of Lactobacillus acidophilus LAFTI L10 and Lactobacillus paracasei LAFTI L26 in mice. Int. J. Food Microbiol., 2007,115(1):115-118.
 8. *Paturi G., Phillips M., Kailasapathy K.* Effect of probiotic strains Lactobacillus acidophilus LAFTI L10 and Lactobacillus paracasei LAFTI L26 on systemic immune functions and bacterial translocation in mice. J. Food Prot., 2008,71(4):796-801.

УДК 576.8(088).637.3

Восстановление нитратов в желудочно-кишечном тракте – риск канцерогенного действия

Л.Г. Акопян*, Ю.Т. Алексанян**

*Центр микробиологии и депонирования микробов НАН РА
2201, г. Абовян, Арзнийское шоссе, 1
эл.почта: mikrobio@sci.am

**НИИ ЭВ и МП им. А.Б. Алексаняна,
0010, Ереван, ул. Худякова, 1
эл.почта: yu.aleks@mail.ru

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, нитраты, нитриты, нитрозоамины, патогенные микроорганизмы, энтеробактерии

Качество и безопасность пищи имеют важное значение для здоровья человека. В последние годы большую опасность для человека представляют загрязнители пищевых продуктов. В молоке проявляется действие разного рода ингибиторов: лекарств, антибиотиков, пестицидов, гербицидов, моющих и дезинфицирующих средств, которые влияют на рост и развитие молочнокислых бактерий (МКБ) [6].

Для удобрения почв используют селитру (нитраты). В молоко нитраты поступают по цепочке:

удобрения → почва → корма → животные → молоко.

В последнее время большое внимание уделяется употреблению продуктов, которые содержат нитраты. Нитраты при поступлении в организм в определенных количествах могут вызывать разные острых токсичные заболевания [3].

Кроме того, нитраты издавна (более 160 лет) вносят в молоко для производства твердых сыров с целью предотвращения порчи сыров маслянокислыми бактериями и энтеробактериями. Ингибирующее действие на кишечную палочку и маслянокислые бактерии оказывают не сами нитраты, а образующиеся при их восстановлении в сыре нитриты. Нитриты также ингибируют листерии, дающие до 46% смертельных исходов [10].

Нитраты восстанавливаются в кишечнике с образованием нитритов и далее нитрозоаминов, обладающих токсичным и канцерогенным действием. Скорость трансформации нитратов и нитритов зависит от вида бактерий группы кишечных палочек (БГКП). На практике широкое распространение получило понятие *бактерии группы кишечных палочек* или *колиформы*. Колиформы – это энтеробактерии, куда входят эшерихии, цитробактер, энтеробактер, клебсиелла, вызывающие острые кишечные заболевания (ОКЗ). При холероподобных поносах основным источником инфекции являются люди с ОКЗ. Кроме энтеробактерий в кишечнике существуют и энтерококки (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. avium*). Энтерококки могут образовывать токсичные амины. Основной средой обитания энтерококков является кишечник. Обнаружение энтерококков в молочных продуктах – показатель загрязнения этих объектов фекалиями с патогенными микроорганизмами [3].

Кишечник – основное место обитания энтеробактерий (кроме шигелл) [1].

Все энтеробактерии восстанавливают нитраты до нитритов. Чем выше количество в кишечнике энтеробактерий, энтерококков, тем быстрее они восстанавливают нитраты в нитриты [7]. Механизм токсичного действия нитритов до конца не выяснен. Известно, что нитриты действуют на сосудодвигательные и дыхательные центры [9]. Остротоксичное, вплоть до летального исхода, действие на человека наступает при приеме внутрь 15-30г нитрата калия, 10г нитрата натрия [5]. Нитраты разрешено применять для выработки сыра во всех европейских странах, кроме Франции, Греции, Италии, Швейцарии, в дозе 20г/100кг молока, в России до 30г/100кг. Кроме того, выращивание овощей с большим количеством химических удобрений (селитра) и добавление их в продукты в качестве консервирующих веществ (например, в ветчину, бекон и различные копченые колбасы) вызывают серьезное беспокойство, так как могут являться возможным пусковым механизмом, способствующим образованию злокачественных опухолей [9].

При производстве сыров нитраты хорошо растворяются в воде, поэтому большая их часть остается в сыворотке. В сыр из молока переходит 4-6% нитратов. Во время выработки и созревания сыров нитраты восстанавливаются под воздействием микрофлоры вначале до нитритов, затем до нитрозоаминов и других соединений азота. Прямая токсичность нитритов в 40 раз выше, чем нитратов. 70-80% нитратов поступает в организм с овощами, а с молоком и молочными продуктами – только 0.2-0.9%. Цикл восстановления нитратов в сырах, мясных продуктах трансформируется по схеме:

нитраты → нитриты → нитрозоамины [1].

Нитрозоамины синтезируются в кишечнике. По результатам

опытов на животных ВОЗ установлены допустимые дозы ежедневного потребления нитратов и нитритов с коэффициентом безопасности, равным 0.2мг/кг массы тела. Это ежедневно допустимая доза веществ, которые человек может потреблять всю жизнь без ущерба для здоровья. Определение чувствительности МКБ к нитратам имеет важное практическое значение.

Цель настоящей работы – определение чувствительности к нитратам и изучение их влияния на рост и развитие МКБ.

Материал и методы

Объектами исследований служили 20 штаммов МКБ, из которых – штаммы *Streptococcus lactis* 1304(ИНМИА-9607)*, *Streptococcus thermophilus* М7 (ИНМИА-9608), *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus jugurti* (ИНМИА), *Lactobacillus acidophilus* 317/402 “Нарине” (ИНМИА-9602), *Lactobacillus delbrueckii var. bulgaricus var. mazuni* N2 “Карине” (ИНМИА-9603), *Lactobacillus acidophilus* 13 Арагац (ИНМИА-9605), *Lactobacillus acidophilus* 92 Ани (ИНМИА-9606), *Lactobacillus acidophilus* Л2 (ИНМИА-9609). Все испытуемые штаммы получены в лаборатории бродильных микроорганизмов Центра микробиологии и депонирования микробов НАН Армении и запатентованы (СССР, РФ, Армения)[2]. Чувствительность МКБ к различным концентрациям нитратов определяли в молоке с добавлением нитратов с определенной концентрацией. При этом определяли время сквашивания молока, морфологические показатели, органолептические свойства, кислотообразование. Для изучения влияния нитратов (NaNO_3 , KNO_3) на МКБ использовали 0.2;0.3;0.5;0.7;1;1.5;2% на литр молока. Контролем служили молоко без добавления нитратов. Молоко инкубировали культурами МКБ–1%.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что при использовании высоких концентраций нитратов на развитие МКБ обнаруживаются заметные морфологические изменения клеток: сильное утолщение и появление неестественно вытянутых цепочек у стрептококков, а у МК палочек, кроме того, увеличивалось количество зерен валютина. Чувствительность МКБ к различным концентрациям нитратов разная (табл.1).

МК стрептококки полностью ингибировались в присутствии нитратов при концентрации –0.5-0.7%, а палочки –1-1.5%. Испытуемые

* ИНМИА – Институт микробиологии

Таблица 1

Устойчивость молочнокислых бактерий к нитратам

Молочно-кислые бактерии	Количество штаммов	NaNO ₃							KNO ₃						
		Концентрация нитратов в молоке, %													
		0.2	0.3	0.5	0.7	1.0	1.5	2.0	0.2	0.3	0.5	0.7	1.0	1.5	2.0
<i>S. lactis</i>	2	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
<i>S. thermophilus</i>	3	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
<i>L. jugurti</i>	3	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
<i>L. bulgaricus</i> <i>var. mazuni</i>	2	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>L. helveticus</i>	2	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>L. acidophilus</i>	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

+ устойчивость

- не устойчивость

нитраты снижали скорость кислотообразования (табл.2), увеличивалась продолжительность сквашивания молока.

Было показано, что из изученных МКБ оказались высокоустойчивыми к нитратам *L. jugurti*, *L. helveticus*, *L. delbrueckii var. bulgaricus var. mazuni*, *L. acidophilus*. Ацидофильные МКБ менее ингибировались.

Таблица 2

Влияние нитратов на кислотообразование МКБ

Молочнокислые бактерии	Контроль без нитратов	Кислотность в градусах Тернера											
		NaNO ₃						KNO ₃					
		Концентрация нитратов в молоке, %											
		0.2-0.3	0.5	0.7	1.0	1.5	2.0	0.2-0.3	0.5	0.7	1.0	1.5	2.0
<i>S. lactis</i> 1304	120	110	72	-	-	-	-	105	95	70	-	-	-
<i>S. thermophilus</i> M7	130	105	88	65	-	-	-	110	88	68	-	-	-
<i>L. jugurti</i>	290	260	190	85	75	60	-	220	155	90	70	-	-
<i>L. mazuni</i> 2	285	200	165	75	66	58	-	175	147	102	68	-	-
<i>L. helveticus</i> 36	300	250	200	90	60	-	-	220	185	98	80	-	-
<i>L. acidophilus</i> 317/402 "Нарине"	340	300	270	200	150	120	80	285	250	190	99	62	-

В Японии установлено, что некоторые МКБ, используемые в производстве ферментированных молочных продуктов, ингибируют

летучие нитрозоамины путем инактивирования аминокислотных пиролизатов и свободных радикалов[9]. Кроме того, массовое поступление в организм нитратов создает условия для формирования дисбактериоза. Это особенно серьезно наблюдается при гнойно-инфекционных заболеваниях, когда в кишечнике присутствуют патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, в которых нитраты восстанавливают нитриты, нитрозоамины. Известно, что разные энтеробактерии в биоценозе являются причиной желудочно-кишечных заболеваний [4].

Нитраты и нитриты в определенных дозах токсичны, поэтому они должны трансформироваться в кишечнике с такой скоростью, чтобы количество нитратов и нитритов не превышало установленные органами здравоохранения нормы, гарантирующие безопасность для здоровья.

При производстве жидких кисломолочных продуктов в них будет столько же нитратов, сколько в молоке, так как МКБ не восстанавливают нитраты.

Накопление этих веществ (канцерогенов) может быть причиной разных видов злокачественных заболеваний.

Нитраты могут привести к следующим негативным последствиям:

- активизации ранее неизвестных микроорганизмов,
- образованию новых патогенных микроорганизмов [7].

Для борьбы с проблемой интоксикации нитратами рекомендуем:

- использовать молоко с низким содержанием нитратов (стандартизированное молоко);
- с целью уменьшения этих веществ необходимы строгий контроль за использованием азотных удобрений в сельском хозяйстве, а также при производстве сыров и мясных продуктов (бекон, ветчина, копченые колбасы и др.) и соблюдение санитарно-гигиенических условий при производстве этих продуктов;
- ни один фермер не должен свободно покупать удобрения и добровольно по своему желанию добавлять в почву;
- каждый обработанный земельный участок должен иметь земельный паспорт, где будут записаны химический состав земли, необходимое количество и вид удобрения для земли и растений. Только после этого следует разрешить фермеру покупать удобрения;
- свободные рыночные отношения должны быть под надзором государственного уровня, в противном случае, бесконтрольное употребление удобрений будет иметь непоправимые последствия для людей, животных и экосистемы;
- полностью исключить поступление этих веществ с пищей невозможно, поэтому стоит вопрос об их ограничении;
- степень размножения БГКП во время производства кисломолочных продуктов можно понижать, включая в состав

закваски штаммы МКБ, обладающие специфическим антагонистическим действием на эти микроорганизмы, которые подавляют развитие БГКП [8];

- исключить дисбактериоз кишечника;
- иметь в виду маркировку с.-х., мясных продуктов, содержащих нитраты;
- принять четкие показатели употребления нитратов с целью предотвращения негативных последствий для здоровья людей и животных.
- МКБ, особенно ацидофильные, ингибируют рост и развитие БГКП, чтобы предотвратить дисбактериоз и нитратные токсикозы обязательно нужно употреблять МКБ с высокими антибиотическими свойствами против энтеробактерий, например-пробиотик *Lactobacillus acidophilus* 317/402 "Нарине".

Поступила 11.06.10

Ստամոքս-աղիքային համակարգում միտրատների վերականգնումը որպես կանցերոզեն ազդեցության ռիսկ

Լ.Հ. Հակոբյան, Յու. Թ. Ալեքսանյան

Նիտրատներն ազդում են կաթնաթթվային բակտերիաների մի շարք կենսաբանական հատկությունների վրա: Ինչքան շատ է կաթի մեջ դրանց քանակությունը, այնքան խորն են կաթնաթթվային բակտերիաների կենսաբանական՝ օրգանոլեպտիկ, ֆիզիոլոգիական, բիոքիմիական հատկությունների փոփոխությունները: Դրանց ազդեցությամբ երկարում է կաթի մակարդման տևողությունը, ընկնում է թթվառաջացման էներգիան և այլն: Նիտրատների նկատմամբ կաթնաթթվային բակտերիաների զգայունությունը տարբեր է: Կաթնաթթվային կոկերը լրիվ ճնշվում են միտրատների 0.5-0.7%-ը, ձողաձև կաթնաթթվային բակտերիաները՝ 1.0-1.5%-ը:

Հաստատվել է, որ միտրատների նկատմամբ բարձր դիմացկունություն են ցուցաբերել *Lactobacillus* ցեղի ներկայացուցիչները (1.5-2.0%):

Նիտրատների չափից ավելի քանակությունը մթերքներում, նրանց առկայությունից դիսբակտերիոզի առաջացումը, ինչպես նաև ստամոքս-աղիքային համակարգում էնտերոբակտերիաների զարգացումը կանխելու համար անհրաժեշտ է օգտագործել ացիդոֆիլային կաթնաթթվային բակտերիաներ, օրինակ պրոբիոտիկ "Նարինե" կաթնամթերքը:

The restoration of nitrates in gastrointestinal tract as a cancerogenic effect risk

L.H. Hakobyan, Yu.T. Aleksanyan

The effect of nitrates on the development of lactic acid bacteria in milk was studied. The nitrates cause physiological, biochemical changes of the lactic acid bacteria. Under the influence of conservants and nitrates the duration of milk coagulation was prolonged and acid formation energy was suppressed. The sensitivity of lactic acid bacteria to nitrates was different. The inhibition effect of nitrates for *Streptococcus* was 0.5-0.7% and *Lactobacillus* 1.0-1.5%.

The stability of representatives of lactic-acid bacteria *L.acidophilus*(1,5-2,0%) against conservants and nitrates was revealed.

For prophylaxis of disbacteriosis caused by high concentrations of nitrates in food products and the suppression of enterobacteria the application of acidolactic probiotic products such as "Narine" is suggested.

Литература

1. Гудков А.В. Сыроделие: технологические, биологические, физико-химические аспекты. М., 2003.
2. Каталог культур микроорганизмов. Ереван, 1996.
3. Мармузова Л.В. Основы микробиологии, санитарии и гигиены пищевой промышленности. М., 2006.
4. Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. Дисбактериозы кишечника. М., 1997.
5. Производство сыра: технология и качество. Пер., с фр., под ред. Г.Г. Шиллера. М., 1989.
6. Тамим А.И., Робинсон Р.К. Йогурты и другие кисломолочные продукты. СПб., 2003.
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробиология и функциональное питание, т.1. Микрофлора человека и животных и ее функции. М., 1998.
8. Martirosyan A.O., Mndzoyan Sh.L., Charyan L.M., Akobyan L.H., Nikishenko M.N. Applied Biochemistry and Microbiology, 2004, Vol.40, p.178-180.
9. Pedersen E., Thomsen J., Werner H. In N-Nitroso compounds Analysis, Formation and Occurrence, 1980, IARC Sent. Publ. N31, Lyon.
10. Eoodborne I. Listeriosis, WHO Working Group Recommendations, 1989, Milchwissense, 9, p.65-87.

УДК 616.988.23

***Proteus mirabilis*-ի և *Proteus vulgaris*-ի շտամների զգայունությունը հակաբիոտիկների և ախտահանիչների հանդեպ**

Գ. Ա. Հովհաննիսյան, Ժ. Ռ. Բաբայան,
Ն. Մ. Հարությունյան, Ա. Ա. Լալայան, Ա. Է. Ղազարյան,
Ա. Վ. Մարգարյան, Յու. Թ. Ալեքսանյան,

*Ա. Բ. Ալեքսանյանի անվ. համաճարակաբանության,
վիրուսաբանության և բժշկական մակարոօժարանության
գիտահետազոտական ինստիտուտ
0060, Երևան, Խոռոչակովի փ., 1*

*Բանալի բաներ. Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, հակաբիոտիկներ,
նեզիստականություն, ախտահանիչներ, զգայունու-
թյուն*

Հակաբիոտիկների ու դեզինֆեկտանտների նկատմամբ բակտերիալ նեզիստենտականության խնդրի ուսումնասիրությունը ունի տեսական ու գործնական մեծ նշանակություն: Վերջին տասնամյակի ընթացքում ամբողջ աշխարհում, ինչպես և Հայաստանում, նկատվում է հակաբիոտիկների հանդեպ բակտերիալ նեզիստենտականության աճ, ինչը նշանակալից չափով նվազեցնում է հակաբակտերիալ բուժման արդյունավետությունը: Այսօր մեծ ջանքեր են գործադրվում ինֆեկցիոն հարուցիչների ախտորոշման ու վերացման ուղղությամբ, սակայն նրանք շարունակում են ի հայտ գալ ու վերածնվել [6]:

Չնայած հակաբիոտիկների ու պատվաստանյութերի լայնածավալ կիրառմանը՝ ինֆեկցիոն հիվանդությունները շարունակում են մնալ մահացության հիմնական պատճառներից մեկը [1]: Այսօր բակտերիալ հարուցիչների գրեթե 70 %-ը կայուն է բուժման նպատակով օգտագործվող հակաբիոտիկներից առնվազն մեկի նկատմամբ: Ինֆեկցիոն հիվանդությունների բուժման նպատակով օգտագործվող ավանդական շատ հակաբակտերիալ պատրաստուկների էֆեկտիվությունը նվազել է՝ բակտերիաների կայուն շտամների ձևավորման ու տարածման հետևանքով [2]: Հատկապես ներհիվանդանոցային ինֆեկցիաները՝ հարուցված պոլիռեզիստենտ ախտածին բակտերիաների կողմից, համարվում են լուրջ խնդիր ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում [9] և ամբողջ աշխարհում մանրէների կայունությունը ախտահանիչ միջոցների հանդեպ հանդի-

սանում է ներհիվանդանոցային ինֆեկցիաների տարածմանը նպաստող գործոններից մեկը [7]:

Հայտնի է նաև, որ մանրէների տարբեր ընտանիքներ, ցեղեր, տեսակներ և նույնիսկ մեկ տեսակի տարբեր շտամներ ցուցաբերում են տարբեր զգայունություն միևնույն ախտահանիչ միջոցի նկատմամբ [5]:

Proteus ցեղի բակտերիաները այսօր լավ հայտնի են որպես պայմանական - ախտածին մանրէներ, որոնք բարենպաստ պայմանների առկայության դեպքում հարուցում են տարբեր ինֆեկցիոն հիվանդություններ[8]:

Այսպիսով, ախտածին մանրէների զգայունությունը հակաբիոտիկների ու ախտահանիչ միջոցների հանդեպ հանդիսանում է նրանց կարևորագույն կենսաբանական հատկանիշներից մեկը:

Սույն աշխատանքի նպատակն է որոշել տարբեր վարակիչ հիվանդությունների ժամանակ անջատված *Proteus* ցեղի բակտերիաների զգայունությունը մի շարք հակաբիոտիկների ու ախտահանիչ միջոցների նկատմամբ:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրվել է 125 շտամների (93 – *P. mirabilis* և 42 – *P. vulgaris*) զգայունությունը 20 հակաբիոտիկների (տետրացիկլին, դոքսիցիկլին, նեոմիցին, օլեանդոմիցին, ստրեպտոմիցին, գենտամիցին, ցեֆտալսիմ, ցեֆալոտիմ, մետիցիլիմ, օքսացիլիմ, ցեֆազոլիմ, ցեֆուրոքսիմ, աուգմենտին, ցեֆտազիդիմ, ցեֆտրիաքսոն, ցեֆալեքսիմ, ցիպրոֆլոքսացիմ, կլինդամիցիմ, կարբենիցիլիմ, նևիգրամոն) հանդեպ և 54 շտամներ (36 – *P. vulgaris* և 18 – *P. mirabilis*) փորձարկվել են 6 ախտահանիչ միջոցների (քլորամինի 0,1%-ոց լուծույթ, կատամին AB-ի 0,5%-ոց լուծույթ, քլորհեքսիդիմ երկզյուկոնատի 3%-ոց լուծույթ, ջրածնի պերօքսիդի 3%- ոց լուծույթ, A- 660-ի 0,025%-ոց լուծույթ, ПБ- ի և A- 660-ի հիմքի վրա ստեղծված կոմպոզիցիայի 0,01%-ոց լուծույթ) նկատմամբ:

Զգայունությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ որոշվել է դիսկ-դիֆուզիոն մեթոդով [3], իսկ զգայունությունը ախտահանիչների նկատմամբ՝ բատիստային- թեստ օբյեկտների մեթոդով [4]: Ախտահանիչ միջոցների բակտերիասպան ակտիվությունը ուսումնասրվել է 5-30 րոպեների ընթացքում: Եթե բակտերիաները ոչնչանում են 30 և ավել րոպեների ընթացքում, ապա տվյալ շտամը համարվում է կայուն դեզինֆեկտանտի հանդեպ, եթե 20 րոպեների ընթացքում, ապա տվյալ շտամը օժտված է միջին կայունությամբ, իսկ եթե բակտերիաները ոչնչանում են 5-10 րոպեների ընթացքում, ապա շտամը համարվում է զգայուն տվյալ դեզինֆեկտանտի նկատմամբ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

P. mirabilis և *P. vulgaris* շտամների զգայունության արդյունքները հակաբիոտիկների հանդեպ ներկայացված են թիվ 1 աղյուսակում:

Աղյուսակ 1

P. vulgaris-ի և *P. mirabilis*-ի շտամների հակաբիոտիկների հանդեպ զգայունությունը

Հակաբիոտիկներ	<i>Proteus mirabilis</i> (93 շտամներ)		<i>Proteus vulgaris</i> (42 շտամներ)	
	զգայուն շտամների քանակը	զգայունություն %	զգայուն շտամների քանակը	զգայունություն %
Տետրացիկլին	0	0	0	0
Ղոքսիցիկլին	0	0	0	0
Օլեանդոմիցին	0	0	0	0
Մետիցիլին	0	0	0	0
Էրիթրոմիցին	0	0	0	0
Կլինդամիցին	0	0	0	0
Կարբենիցիլին	0	0	0	0
Նեոմիցին	9	10,0 ± 3,1	5	12,0 ± 5,2
Ստրեպտոմիցին	19	20,4 ± 4,1	8	19,0 ± 6,1
Գենտամիցին	56	60,2 ± 5,1	25	60,0 ± 7,6
Սուլգամեթին	3	3,2 ± 1,8	2	5,0 ± 3,4
Ցեֆազոլին	14	15,0 ± 3,7	9	21,4 ± 6,3
Ցեֆուրոքսիմ	16	17,2 ± 3,9	8	19,0 ± 6,1
Ցեֆալոտին	20	22,0 ± 4,3	10	24,0 ± 6,6
Ցեֆալեքսիմ	47	51,0 ± 5,2	22	52,4 ± 7,7
Ցիպրոֆլոքսացին	22	24,0 ± 4,4	9	21,4 ± 6,3
Ցեֆտրիաքսոն	86	92,4 ± 2,7	38	90,4 ± 4,5
Ցեֆուրոքսիմ	34	37,0 ± 5,0	14	33,3 ± 7,3
Ցեֆտազոլին	28	30,1 ± 4,8	14	33,3 ± 7,3
Նևիգրամոն	74	80,0 ± 4,1	33	79,0 ± 6,3

Ինչպես պարզ է դառնում ներկայացված արդյունքներից, հետազոտված շտամները խիստ արտահայտված ռեզիստենտականություն են ցուցաբերում հետևյալ 7 հակաբիոտիկների հանդեպ՝ տետրացիկլին, դոքսիցիկլին, օլեանդոմիցին, մետիցիլին, էրիթրոմիցին, կլինդամիցին, կարբենիցիլին, որը կազմում է փորձարկված հակաբիոտիկների 35,0 ± 10,7 %-ը: Եվ *P. mirabilis*-ի և *P. vulgaris*-ի շտամները միջին զգայունություն են ցուցաբերել գենտամիցինի և ցեֆալեքսիմի հանդեպ (65,0 ± 4,2% և 55,2 ± 4,4% համապատասխանաբար), մինչդեռ նևիգրամոնի ու ցեֆտրիաքսոնի հանդեպ գրանցվել է բարձր զգայունություն (86,0 ± 3,1% և 99,2 ± 0,8% համապատասխանաբար) :

P. vulgaris և *P. mirabilis* շտամների զգայունության ուսումնասիրության արդյունքները տարբեր դեզինֆեկտանտների հանդեպ ներկայացված են թիվ 2 աղյուսակում, և ինչպես պարզ է դառնում՝ նոր ախտահանիչների հանդեպ (A- 660-ի 0,025%-ոց լուծույթ, ՍԵ- ի և A- 660-ի հիմքի վրա ստեղծված կոմպոզիցիայի 0,01%-ոց լուծույթ) զգայունությունը կազմել է 100%:

P. vulgaris-ի և *P. mirabilis*-ի շտամների դեզինֆեկտանտների հանդեպ
զգայունությունը

Մանրի տեսակը	Քլորամին, 0,1 %		Կատամին АВ, 0,5 %		Քլորիտքսիդին երկզյուկոնատ, 01 %		Ջրածնի պերօքսիդ, 3 %		А- 660 0,025 %		ПБ-ի և А- 660-ի հիմքի վրա ստեղծված կոմպոզիցիա 0,01 %	
	շտամ-ների քանակը	զգայունություն	շտամ-ների քանակը	զգայունություն	շտամ-ների քանակը	զգայունություն	շտամ-ների քանակը	զգայունություն	շտամ-ների քանակը	զգայունություն	շտամ-ների քանակը	զգայունություն
<i>P. vulgaris</i>	36											
զգայուն	12	33,3	28	78,0	32	89,0	26	72,2	36	100,0	36	100,0
միջին կայուն	16	44,4	6	17,0	4	11,1	8	22,2	-	-	-	-
կայուն	8	22,2	2	6,0	-	-	2	6,0	-	-	-	-
<i>P. mirabilis</i>	18											
զգայուն	-	-	9	50,0	12	67,0	6	33,3	18	100,0	18	100,0
միջին կայուն	12	67,0	9	50,0	6	33,3	12	67,0	-	-	-	-
կայուն	6	33,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Ծանուցում՝ (-) -զգայունության կամ կայունության բացակայություն

Այսպիսով, հակաբիոտիկների հանդեպ զգայունության ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ փորձարկված հակաբիոտիկներից 7-ի նկատմամբ շտամները բացարձակ կայուն են եղել, իսկ մնացածների հանդեպ ունեցել են միջին կամ բարձր զգայունություն:

Դեզինֆեկտանտների նկատմամբ զգայունության ուսումնասիրությունից պարզվեց, որ մինչ այժմ կիրառվող դեզինֆեկտանտների նկատմամբ ստուգված մանրէները ունեցել են միջին զգայունություն, իսկ նոր ախտահանիչների նկատմամբ ցուցաբերել են բացարձակ զգայունություն:

Поступила 04.08.10

Чувствительность штаммов *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris* к антибиотикам и дезинфектантам

Г.А.Оганесян, Ж.Р.Бабаян, Н.М.Арутюнян, А.А.Лалаян, А.Э.Казарян, А.В.Маргарян, Ю.Т.Алексанян

Изучена чувствительность бактерий рода *Proteus* (*P.mirabilis* и *P.vulgaris*) к 20 антибиотикам и 6 дезинфектантам. Полученные

результаты представляют значительный научный и практический интерес в аспекте характеристики биологических свойств *P. mirabilis* и *P. vulgaris*.

Susceptibility of the strains of *P. mirabilis* and *P. vulgaris* to antibiotics and disinfectants

G. A. Hovhannisyan, J. R. Babayan, N. M. Harutyunyan, A. A. Lalayan, A. E. Ghazaryan, A. V. Margaryan, Yu. T. Aleksanyan

The purpose of this study was to evaluate the susceptibility of the bacteria of genus *Proteus* (*P. mirabilis* and *P. vulgaris*) to 20 antibiotics and 6 disinfectants. The results is of both scientific and practical significance for characterization of biological properties of *P. mirabilis* and *P. vulgaris*.

Գրականություն

1. Дудник Ю. В. Перспективы создания препаратов, активных в отношении устойчивых форм бактерий. Антибиотики и химиотерапия, 1999, т.44, 12, с. 15-18.
2. Зубов А. Л., Богданов Ю. М. Современные проблемы антибиотикорезистентности в педиатрической клинике. Антибиотики и химиотерапия, 1998, 43, 4, с. 43-49.
3. Методические указания МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Клини. микробиол. Антимикроб. химиотер, 2004, т. 6, 4, с. 306-359.
4. Министерство здравоохранения СССР. Инструкции по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих средств, 1968, N 739-68.
5. Шандала М. Г. Перспективы и проблемы современной дезинфектологии. Журн. микробиол., 2003, 3, с. 119-125.
6. El-Mahmood A. M., Doughari J. H. Bacteriological examination of some diluted disinfectants routinely used in the Specialist Hospital Yola, Nigeria. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2009, Vol. 3(5), p. 185-190.
7. Guimaraes M. A., Tibana A., Nunes M. P., dos Santos K. R. N. Disinfectant and antibiotic activities: a comparative analysis in Brazilian hospital bacterial isolates. Brazilian Journal of Microbiology, 2000, 31:193-199.
8. Rosalski A., Sidorcyki Z., Kotelko K. Potential virulence factors of *Proteus* bacilli. Microbiol. Mol. Biol. Rev., 1997, 61(1): 65- 89.
9. Schlueter A., Szczepanowski R., Puehler A., Top E. M. Genomics of IncP-1 antibiotic resistance plasmids isolated from wastewater treatment plants provides evidence for a widely accessible drug resistance gene pool. FEMS Microbiol. Rev., 2007, 31: 449-477.

Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости у детей и подростков с деформацией грудной клетки и позвоночника при наследственной патологии

А.А.Тер-Галстян, Ар.А.Галстян, М.А.Мовсесян,
А.Р.Давтян, Е.С.Киракосян

Национальный институт здравоохранения

им.акад.С.Х.Авдалбекяна МЗ РА

0051, Ереван, пр.Комитаса, 49/4

Университетская клиника "Мурацан" ЕГМУ им. М. Гераци

0008, Ереван, ул.Мурацана, 114

Ключевые слова: наследственная патология, деформация грудной клетки и позвоночника, ультразвуковое и электрокардиографическое исследование сердца, органов брюшной полости

Яркими представителями наследственных коллагенопатий являются болезнь Марфана-Ашара, синдром Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез, семейная гипермобильность суставов, периодическая болезнь (ПБ).

Болезнь Марфана-Ашара (OMIM №154700) является наследственным заболеванием соединительной ткани с аутомно-доминантным типом наследования. В основе заболевания лежит нарушение синтеза одного из основных белков соединительной ткани – фибриллина, что приводит к нарушенному строению α -цепи коллагена I типа и эластина, входящих в структуру клапанов сердца, миокарда, стенок сосудов, органа зрения и опорно-двигательного аппарата. Ген фибриллина 1 (F.V.N1) располагается на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15q21. В настоящее время в различных семьях идентифицировано более 550 мутаций гена F.V.N1. В части случаев болезнь Марфана-Ашара связана с мутациями в генах F.V.N2, F.V.N3, и она может протекать в виде явно выраженной и стертой формы с проявлениями поражения различных органов и систем [3,4,9-12]:

- Поражение сердечно-сосудистой системы: аневризма и/или расслоение стенок аорты, пролабирование клапанов, врожденные пороки сердца (ВПС), нарушение ритма и проводимости.

- Аномалии скелета: деформации грудной клетки и позвоночника, арахнодактилия, плоскостопие, "сандалевидная щель", "готическое небо", нарушение прикуса и дентиногенеза, долихоцефалия.
- Патология органов зрения: слабость связочного аппарата хрусталика – вывих хрусталика, миопия, отслойка сетчатки, гетерохромия, коломбы радужек мегалокорнея, катаракта, открытоугольная глаукома.
- Патология органов дыхания: эмфизема легких, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, врожденные пороки развития легких.
- Изменения кожи и ее придатков: атрофические стрии (плечи, спина, бедра), недостаточное развитие подкожной клетчатки, грыжи различной локализации.
- Поражение нервной системы: эктазия твердой мозговой оболочки, дивертикулы паутинной оболочки спинного мозга (люмбо-сакральная область, люмбо-сакральное менингоцеле).

Синдром Элерса-Данлоса (СЭД) отличается большим генетическим и клиническим разнообразием и имеет разные типы наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный).

В настоящее время выделяют 11 типов СЭД, их клинические проявления частично перекрываются. Этот синдром характеризуется генерализованной разболтанностью всех суставов, хрупкостью кожных покровов с проявлениями геморрагического диатеза, кровотечениями из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, гематурией, кровохарканьем, маточным кровотечением, патологией зубов, поражением скелета (сколиоз, кифосколиоз, килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, плоскостопие, выпадение прямой кишки и матки). Самыми распространенными типами СЭД являются I, II и III типы, а самыми тяжелыми – I тип, протекающий со скелетными деформациями, варикозным расширением вен и пороками сердца. Установлено, что при I и II типах СЭД симптоматику заболевания характеризуют мутации генов коллагена типа V (COL5A).

Ген COL5A1 локализован на 9q34.2q34.3, ген COL5A2 – на хромосоме 5. Рецессивные варианты СЭД обусловлены дефектами ферментов, участвующих в биосинтезе коллагена типа I, как и при гипермобильности суставов (ГМС). По данным литературы, со стороны сердечно-сосудистой системы при СЭД чаще встречаются пролабирование митрального и трикуспидального клапанов, дополнительные хорды и трабекулы в полостях желудочков, расширение корня аорты, аневризма синуса Вальсальвы, двустворчатый аортальный клапан; реже выявляются стеноз устья легочной артерии, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок [7].

Незавершенный остеогенез (НО) – является типичным представителем наследственных коллагенопатий. Различают 4 типа НО, характеризующихся рядом фенотипических проявлений и типом наследования. Наиболее частым и достоверным признаком НО является патологическая ломкость длинных трубчатых костей, ребер и ключиц, причем как внутриутробно, в родах, так и после рождения в детсадовском и школьном возрасте. У этих пациентов нарушается как эндостальное, так и периостальное костеобразование. Авторы различают при типах НО подтипы А и В в зависимости от присутствия или отсутствия нарушения дентиногенеза.

Самым тяжелым вариантом НО является II тип, при котором летальный исход может наступить как внутриутробно, так и в неонатальном периоде при сочетании деформаций костей с наличием мембранозного черепа и внутричерепных кровоизлияний. Наиболее частый генетический вариант патологии – это подтип А, наследуемый аутосомно-доминантно, и подтип В, наследуемый аутосомно-рецессивно.

Вторым по частоте признаком НО является голубизна склер, в результате их истощения до 1/3 нормальных размеров, что объясняется нарушением коллагенообразования: голубизна склер объясняется также просвечиванием локальных сосудов. Патологией является также тугоухость (подростковый возраст), что объясняется прогрессирующим ото-склерозом, и множественные деформации скелета, низкосоженная голова с треугольным лицом, широким лбом с выступающими висками, наличие грыжи, ГМС, истончение кожи.

Тип III – отличается от формы типа I наличием нормальной окраски склер на фоне выраженного несовершенного дентиногенеза; характер наследования аутосомно-рецессивный.

Тип IV – при этой форме НО склеры имеют также нормальную окраску, переломы и деформации костей проявляются на фоне наличия (подтип А) или отсутствия нарушения дентиногенеза (подтип В); характер наследования аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный [2,7].

Синдром ГМС семейного характера (синоним – синдром семейной нестабильности суставов), характеризуется генерализованной ГМС, вывихами, в том числе надколенника, врожденными вывихами бедренного сустава, повторными переломами костей. В коже больных с ГМС обнаруживают необычно высокое содержание коллагена III типа при нарушенном соотношении с I типом. Выявлено, что первичное генетическое отклонение лежит в одном или нескольких генах коллагена.

Установлена взаимосвязь ГМС с наличием малых аномалий развития сердца (МАРС) – пролапс различных клапанов сердца, легочной артерии, аорты, дополнительной хорды и трабекул, врожденные пороки

сердца. Доказано, что на фоне ГМС частота регистрации пролапса митрального клапана (ПМК) доходит до 80 – 90% и наоборот: выявлен ген аутосомно-доминантного ПМК, локализованный на хромосоме 16p11.2-12.1. В патогенезе семейной ГМС и первичного ПМК установлена определенная роль нарушения содержания в организме микроэлементов – биометаллов (в условиях недостатка магния в организме фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген в створках клапанов сердца). По данным некоторых авторов (М.Ондрашик), в диагностике ГМС он сочетается с В35 – антигеном гистосовместимости. Критерии ГМС по Бейтону следующие:

- Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны.
- Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
- Переразгибание локтевого сустава свыше 10°.
- Переразгибание коленного сустава свыше 10°.
- Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Болезнь Дауна – хромосомы 21 трисомии синдром (Даун-синдром+21) описан врачом Джоном Лэнгдоном Дауном в 1986г. в Англии. В 1959г. было установлено, что эта болезнь обусловлена наличием дополнительной 21-й хромосомы и его относят к наиболее часто встречающимся аутосомным трисомиям наряду с синдромами Эдварса + 18 (1960) и Патау + 13 (1960), встречается с одинаковой частотой как у пациентов женского, так и мужского пола. Доказано, что причиной нерасхождения хромосом в 21-й паре часто является нарушение оогенеза и лишь в 20 – 25% случаев он связан с аномальным сперматогенезом. Приблизительный риск рождения ребенка у матери в возрасте 30 – 35 лет соответственно равен 1:1000, 1:360, а в возрасте 40 – 45 лет – 1:100, 1:50. В настоящее время доказано, что выраженная экспрессия гена амилоидного предшественника (PzeAA), расположенного на длинном плече 21-й хромосомы, может приводить к отложению амилоида у больных с синдромом Дауна. Клинические проявления патологии следующие: микроцефалия, три родничка, плоский затылок, избыточное количество кожи на задней поверхности шеи, низко посаженные уши с дополнительными складками на верхнем завитке, большие щеки, плоское переносье, выпадающий язык, раскосые глаза, пятнистая радужная оболочка (пятна Брашфильда), клинодактилия мизинца, сандалевидная щель на стопе, гипотония мышц, малый рост, врожденные пороки сердца [8].

Периодическая болезнь – ее относят к наследственным лихорадочным состояниям – семейная средиземноморская лихорадка (FMF), ирландская лихорадка (Familial Hibernian Fever – FHF) и синдром гипериммуноглобулинемии D.

Считается, что ПБ передается по аутосомно-рецессивному типу, чем и обусловлено то обстоятельство, что распространенность патологического гена в популяции гораздо выше, чем число больных. Однако некоторые авторы считают, что заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, если в семье оказываются больными четверо и более потомков. Ген MEFV, ответственный за развитие ПБ, расположен на коротком плече 16-й хромосомы: он был идентифицирован двумя консорциумами: французским (Frensh FMF Consortium) и международным (International FMF Consortium).

На современном этапе описано свыше 30 мутаций и полиморфизмов гена MEFV, ответственного за развитие данной патологии. Общим для трех наследственных рекуррентных лихорадочных заболеваний является этнотропность: ПБ в преобладающем большинстве случаев поражает армян, евреев, арабов, турок; FHF – часто выявляется у ирландцев, а HIDS – зарегистрирован в Европе у голландцев и французов. Различают *малую форму* ПБ (диагностируется у гетерозигот мужского пола – редкие приступы, без дальнейшего развития амилоидоза) и *манифестную форму* – проявляется у гомозигот обоих полов (частые выраженные приступы с тенденцией поражения почек амилоидозом). Различают *абдоминальную, торакальную и смешанную* клинические формы ПБ с осложнениями – амилоидоз почек, хроническая почечная недостаточность, спаечная болезнь, гастриты, дуодениты, диспанкреатизм желудочно-кишечного тракта, затяжной деструктивный артрит, эндокринопатия, отставание в физическом и половом развитии, сердечно-сосудистые изменения [1].

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к группе заболеваний, носящих название тезауризмозы (болезнь накопления – наследственные лизосомные болезни).

Эта группа заболеваний является результатом дефекта одного из ферментов, участвующих в расщеплении природных полимерных соединений (углеродсодержащих), которые, накапливаясь в клетках различных органов и систем, ведут к определенным клиническим проявлениям: задержке умственного (психического) и физического развития, неврологическим нарушениям (атаксия, судороги), дефектам органов зрения, глухоте, деформации грудной клетки и позвоночника, гепатоспленомегалии.

При МПС имеется недостаточность лизосомальных ферментов, влияющих на обмен гликозаминогликанов в сторону накопления их в лизосомах клеток, с дальнейшими характерными клиническими проявлениями. Установлено, что среди МПС синдром Хантера передается рецессивно-сцепленной с X хромосомой, остальная группа МПС наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Место накопления – мукополисахариды, накапливаются в ЦНС (сульфат гепарана), в костях и

печени (сульфат дерматана), в хрящах (сульфат хондроитина), в костях (сульфат кератана) [6].

Феохромоцитома – опухоль, исходящая из мозгового слоя надпочечников, из параганглиев или некоторых других вненадпочечниковых скоплений хромоаффинной ткани. В основе патогенеза патологии лежит повышение катехоламинов, их предшественников и метаболитов (ДОФА, дофамина, винилилминдальной и гомованилиновой кислот, норметанефрина и метанефрина). В период гипертонического криза, кроме гормональных показателей, наблюдается также гиперкликемия и лейкоцитоз.

Семейные варианты заболевания включают как изолированную феохромоцитому, так и ее сочетание с рядом наследственных синдромов. Тип наследования всегда аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. Нередко выявляется сочетание феохромоцитомы с туберозным склерозом, синдромом Штурге-Вебера, атаксией – телеангиоэктазией, синдромом Нуан, астеодистрофией Олбрайта. В наследственную феохромоцитому включают следующие заболевания: семейная феохромоцитома, множественный эндокринный аденоматоз II и III типов, синдром феохромоцитомы и опухоли островковых клеток, нейрофиброматоз с феохромоцитомой, синдром Хиппеля-Линдау (ген на коротком плече 3-й хромосомы в регионе p25). При выраженном эндокринном аденоматозе III типа невромы являются истинными невромами, состоящими из нервных клеток. Эти больные имеют марфаноидный фенотип – астеническую конституцию, уши – локаторы, высокое небо, нарушение прикуса, ГМС, плоскостопие, деформации грудной клетки и позвоночника.

В настоящее время информативными методами при этой патологии считаются ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография [5].

Материал и методы

Нами проведено клиничко-лабораторно-инструментальное исследование 35 пациентов в возрасте от 3 до 20 лет с различными наследственными заболеваниями с наличием деформации грудной клетки, позвоночника и с ГМС (реже тугоподвижность). Больные в зависимости от типа наследственной патологии были распределены следующим образом:

- Дифференцированная (наследственная) коллагенопатия – болезнь Марфана-Ашара – 2 больных
- Недифференцированная (наследственная) коллагенопатия – Марфана-Ашара подобный синдром – 17 больных.
- Дифференцированная (наследственная) коллагенопатия – несо-

- вершенный остеогенез – привычные переломы – 3 больных.
- Наследственная болезнь накопления – мукополисахаридоз (тезауризмозы) – 2 больных.
 - Дифференцированная (наследственная) коллагенопатия – синдром Элерса-Данлоса – 1 больной.
 - Дифференцированная (наследственная) коллагенопатия(?) – ПБ, 7 больных, из них 4 с дополнительной селезенкой.
 - Наследственная хромосомная болезнь – Даун-синдром +21 – 2 больных.
 - Наследственная эндокринная патология – феохромоцитомы – 1 больной.

Таблица 1

Электрокардиографические феномены у пациентов с наследственной патологией на фоне деформации грудной клетки и искривления позвоночника (абс/%)

Наследственная патология, n=35	Частичная блокада правой ножки пучка Гиса	Синдром КЛК	Синдром РРЖ	Волна U	Синдром ССУ	САБ	Тахисистолия
Даун-синдром, n=2	2						
Привычный перелом, n=3	3	1	1	1			1
Мукополисахаридоз, n=2	2		1	1			2
Феохромоцитомы, n=1			1				1
Синдром Элерса-Данлоса, n=1	1			1			
Периодическая болезнь, n=7	4	4	2	3	3	1	3
Марфана-Ашара и марфаноподобный синдром, n=19	13	8	7	12			
Всего, n/%	25/71	13/37	12/34	18/51	3/8,5	1/2,8	7/20

Примечание. КЛК – Клерка-Леви-Крисческо, РРЖ – ранняя реполяризация желудочков, ССУ – слабость синусового узла, САБ – синоаурикулярная блокада

Таблица 2

Эхокардиографические данные малых аномалий развития сердца у пациентов с деформацией грудной клетки и искривлением позвоночника на фоне наследственной патологии

Наследственная Патология, n=35	ПМК	ПТК	дхлж	дхпж	дтлж	дтпж	Уплотнение клапанов		ВПС
							МК	АК	
Даун-синдром, n=2	2						2		2
Привычный перелом, n=3	2					1			
Мукополисахаридоз, n=2						1	2	1	1
Феохромоцитома, n=1									1
Синдром Элерса-Данлоса, n=1	1			1			1 (каль-циф.)	1 (каль-циф.)	1
Периодическая болезнь, n=7	2		4			3	2		1 (4-клап. аорта)
Марфана-Ашара и марфаноподобный синдром, n=19	9	1	7	2	1	2	4	2	2
Всего, n/%	16/45,7%	1/2,8%	11/31%	3/8,5%	1/2,8%	7/20%	11/31%	4/11%	8/23%

Таблица 3

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости у пациентов с наследственной патологией на фоне деформации грудной клетки и искривления позвоночника

Наследственная патология, n=35	Желчный пузырь, протоки, перетяжки, перегибы, деформации	Увеличение, уменьшение, удвоение почек	Увеличение печени	Увеличение селезенки, дополнительная селезенка
Даун-синдром, n=2	5	удвоение левой почки-1	2	2
Привычный перелом, n=3	упл. стенки-1		2	1
Мукополисахаридоз, n=2	1		1	1
Феохромоцитома, n=1	1	уменьшение почки-1	1	-
Синдром Элерса-Данлоса, n=1	1	1	1	-
Периодическая болезнь, n=7	перетяжка-3 уплот. стенки -4		4	4 (4 допол. сел.)
Марфана-Ашара и марфаноподобный синдром, n=19	5	3	4	увелич.-8 уменьш.-1
Всего, n/%	16/45,7%	6/17,1%	15/43%	17/50%

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости с использованием аппаратов шведского (Vingmed CMF-800) и японского (Toshiba Sonolayes – Lsal-77B) производства. Электрокардиограмма регистрировалась в 12 отведениях на аппарате немецкого производства типа Биосет-6000. При биохимическом исследовании крови и мочи у пациентов определялись концентрации пролина, оксипролина, хондроитинсульфатов, креатина, глюкозаминогликанов, щелочной фосфатазы, серомукоидов, кальция, фосфора, магния.

Результаты и обсуждение

При анализе ЭКГ нами с максимальной частотой у обследованного контингента пациентов (71%) выявлена неполная блокада правой ножки пучка Гиса, которая нередко сочеталась с наличием волны U и синдромом РРЖ в правожелудочковых и левожелудочковых отведениях, что является маркером предрасположенности больных к нарушениям ритма сердца по типу наджелудочковой или желудочковой экстрасистолии.

Синдром укороченного интервала PQ при сохранении нормального комплекса QRS (37%) можно объяснить у этих больных наличием анатомических изменений в атриовентрикулярном узле за счет врожденных небольших размеров АВ-узла, гиперпроводимости в нем или наличием дополнительных путей проведения. Синдром КЛК может быть маркером скрытого синдрома WPW, что для пациентов имеет большое прогностическое значение.

В 1995г. М.Metha, А.Jain ввели регистрацию волны U на ЭКГ как дополнительный критерий в диагностике СРРЖ. По нашим результатам волна U выявлена у 51% обследованных пациентов, в 34% случаев зарегистрирован СРРЖ, что выражается подъемом сегмента ST с вогнутостью вверх на 1 – 5 мм, “зазубриной” или “отметкой” на нисходящем колене зубца R, асимметричной волной T большой амплитуды (табл. 1).

При ЭхоКГ исследовании у пациентов выявлены следующие феномены, характерные для соединительнотканой дисплазии сердца – малые аномалии развития сердца: пролапс митрального и трехстворчатого клапанов суммарно в 48,5% случаев, дополнительные трабекулы в 23% случаев, дополнительные хорды в полостях желудочков в 45% случаев, нередко эти проявления у пациентов сочетались, в частности, у больных с ВПС. В настоящее время зарегистрирован ген аутосомно-доминантного миксоматозного ПМК, который локализован в хромосоме 16p.11.2-12.1 [7] (табл. 2).

При УЗИ органов брюшной полости чаще выявлены сдвиги со стороны желчного пузыря (46%) в виде перегибов и перетяжек, нарушения правильности формы желчного пузыря: U-образная, S-образная и “фригийский колпак” (перегиб в области дна). Перегородки в большинстве случаев были расположены в шеечной области, реже в области тела. Увеличение почек и изменение их формы, увеличение печени нами выявлены соответственно в 17% и 43% случаев, а увеличение селезенки в 50% случаев с определением дополнительной селезенки у 4 больных с ПБ. В 90% случаев добавочная селезенка бывает одиночной, а в остальных 10% случаев – множественной. У этих больных такая селезенка / селезенки могут служить источником абдоминальной боли (приступа) (табл.3).

Таким образом, все больные с наследственной патологией, с деформацией грудной клетки и искривлениями позвоночника должны в обязательном порядке пройти углубленное обследование, включающее, в частности, УЗИ сердца и органов брюшной полости, что поможет улучшению качества проводимой специализированной патогенетической и симптоматической терапии.

Поступила 10.06.10

Ժառանգական պաթոլոգիայի ժամանակ կրծքավանդակի և ողնաշարի դեֆորմացիայով հիվանդ երեխաների և դեռահասների սրտի և որովայնի խոռոչի գերձայնային հետազոտության տվյալները

**Ա.Ա.Տեր-Գալստյան, Ար.Ա.Գալստյան, Մ.Ա.Մովսեսյան,
Ա.Ռ.Դավթյան, Ե.Ս.Կիրակոսյան**

Ժառանգական պաթոլոգիայով և կրծքավանդակի ու ողնաշարի դեֆորմացիայով (շարակցական հյուսվածքի դիսպլազիա) 35 երեխաների և դեռահասաների մոտ կատարվել են սրտի և որովայնի խոռոչի գերձայնային և արձագանքասրտագրական հետազոտություններ: Դեպքերի 70%-ում հայտնաբերվել է Հիսի խրճի աջ ոտիկի մասնակի պաշարում, 30%-ում՝ Կլերկ-Լևի-Կրիտեսկոյի համախտանիշ և փորոքների վաղաժամ ռեպլյարիզացիայի համախտանիշ: Հիվանդների 50%-ի մոտ հայտնաբերվել են սրտի զարգացման փոքր անոմալիաներ, 23%-ի մոտ՝ սրտի բնածին արատներ: Որովայնի խոռոչի օրգանների կողմից ավելի հաճախ հայտնաբերվել են լեղապարկի անոմալիաներ:

Echocardiography and abdominal ultrasound study in children and adolescents with chest and spinal column deformation at hereditary pathology

A.A.Ter-Galstyan, Ar.A.Galstyan, M.A.Movsesyan, A.R.Davtyan,
E.S.Kirakosyan

An echocardiography and abdominal ultrasound study in 35 children and adolescents with spinal column deformation (connective tissue dysplasia syndrome) with hereditary pathology were carried out. Partial right bundle-branch block in 70% of cases and Clerk-Levy-Critesco syndrome and early repolarisation of ventricles in 30% of cases were detected. Small congenital malformations of heart were detected in 50% of patients, congenital heart diseases – in 23% of cases. Anomalies of gallbladder were frequently registered (45%).

Литература

1. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
2. *Беникова Е.А., Бугилевская Т.И., Сильванская Е.М.* Генетика эндокринных заболеваний. Киев, 1993, с. 289 – 291.
3. *Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кетинг Е.В.* Синдром Марфана. Кардиология, 2006, 1, с.92-98.
4. *Нечаева Г.И., Викторова И.А.* Синдром Марфана в практике кардиолога: диагностика, лечение, возможность беременности и родов. Кардиология, 2005, 12, с.79 – 86.
5. *Перверзев А.С.* Современные диагностические и лечебные аспекты феохромоцитомы. Межд. мед. журнал, 2000, 199, с.117 – 123.
6. *Ричард А., Полин М.Д., Марк Ф., Дитмар М.Д.* Секреты педиатрии. СПб., 1999, с. 473 – 474.
7. *Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А., Тероян Л.Б.* Хронический тонзиллит. Инфекционный эндокардит. Соединительнотканная дисплазия. Гипермобильность суставов. Малые аномалии развития сердца (дети и подростки). Ереван, 2004, с.147 – 229.
8. *Шабалов Н.П.* Хромосомы 21 трисомии синдром. Учебник детских болезней. М., 2000, с.882 – 884.
9. *Collod-Be'roude G, Boileau C.* Marfan syndrome in the third Millennium. Eur. J.Human. Genet., 2002, 10, p.673 – 681.
10. *Jacobs A, Toudjarska I, Racine A. et al.* A recurring FBN1 gene mutation in neonatal Marfan syndrome. Arch. Pediat. Adolesc. Med., 2002, 256, p.1081 – 1085.
11. *McKusick V.* Mendelian inheritance in Man. Baltimore – London. The John Hopkins University Press. 1988.
12. *Uyeda T, Takahashi T, Eto S. et al.* Three novel mutations of the fibrillin-1 gene and ten single nucleotide polymorphisms of the fibrillin-3 gene in Marfan syndrome patients. J.Hum. Genet., 2004, 49, 8, p.404 – 407.

УДК 618.11-002-072.1

Эхографический мониторинг, лапароскопические находки и гистоморфологическая картина эндометрия у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом

К.А. Тохунц, Б.Б. Мкртчян, С.А. Мовсесян

*III клиническая больница
0015, Ереван, ул. Дзораци, 40*

Ключевые слова: аутоиммунный оофорит, мелкокистозная дегенерация яичников, повышение эхоплотности стромы

Несмотря на определенные успехи в диагностике воспалительных заболеваний придатков матки и возросшие возможности терапии, их частота не имеет тенденции к заметному снижению [2–4]. Учитывая высокую частоту восходящей инфекции в структуре гинекологических заболеваний, актуальным для клиницистов является вопрос о вовлечении яичников вместе с маточными трубами в воспалительный процесс. Установлено, что даже в визуально неизменном яичнике, обследованном при чревосечении, в 20% случаев выявляется воспаление неспецифической этиологии [3, 4]. Условия для нарушения фолликуло- и стероидогенеза в яичниках определяются типичными для воспалительного процесса морфологическими изменениями с постепенным вовлечением в патологический процесс нервной, сосудистой, иммунной и эндокринной систем организма [2, 3].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось сопоставление данных эхографического мониторинга, лапароскопии и результатов гистоморфологического исследования эндометрия у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом (ХНСО) для определения патогномичных ультразвуковых критериев.

Материал и методы

Обследованы 117 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $27,6 \pm 0,4$) с ХНСО в стадии ремиссии, у которых установлена нормогонадотропная овариальная недостаточность (НГОН). Перекрестным методом ИФА и ПЦР была исключена специфическая патология.

Группу контроля составили 20 здоровых женщин.

Продолжительность заболевания на момент обследования в среднем составила $4,2 \pm 0,3$ года.

Заслуживает внимания тот факт, что наибольшее количество пациенток (81 – 62,2%) были с сохраненным ритмом месячных. В 20,5% (24) случаев больные жаловались на опсоолигоменорею, продолжительность которой составила $4,2 \pm 0,7$ года, а у 12 женщин нарушения менструального цикла протекали по типу гиперменструального синдрома – гиперменорея у 7 (6%) и гиперполименорея у 5 (4,3%).

Эхографический мониторинг проведен у всех 117 больных.

Результаты и обсуждение

Как показали данные эхографической биометрии, размеры матки у обследуемых больных по отношению к показателям здоровых женщин не имели достоверных отличий (табл. 1).

Таблица 1

Размеры матки у больных с ХНСО ($M \pm m$, см)

Группа	Размеры матки		
	длина	П-3 размер	ширина
Норма (здоровые), n=20	$5,3 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,4$
ХНСО, n=117	$4,9 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,6$
p	>0,40	>0,80	>0,50

Примечание. p – достоверность различия по отношению к норме

В ряде случаев, нередко даже на фоне выраженной клинической симптоматики, эхографическая картина не давала каких-либо специфических признаков. В дальнейшем при прогрессировании процесса становилась возможной визуализация некоторого увеличения тела матки и появление участков асимметричного утолщения эндометрия с повышенной эхогенностью, а также неровность смыкания переднего и заднего листков эндометрия. Одновременно отмечались диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне, неравномерное снижение эхогенности субэндометриальных участков миометрия, что нередко сопровождалось также эффектом полного или частичного отсутствия визуализации матки.

Показатели эхографической трансформации срединной маточной структуры, соответствующие пролиферативной реакции эндометрия, выявились во всех случаях, однако с определенными различиями. М-эхо более 0,4 см определялось у больных с ановуляцией в 30%

случаев и в 60,7% – при недостаточности лютеиновой фазы. В то же время М-эхо никогда не превышало 0,5-0,6см за исключением случаев с гиперплазией эндометрия (5,3%).

При гистологическом исследовании эндометрия (37исследований), проведённом в I фазе менструального цикла, на фоне выраженных изменений воспалительного характера (табл.2) почти всегда выявлялась умеренная пролиферация, а в 7случаях – гипоплазия эндометрия.

Таблица 2

Гистологическая картина эндометрия у больных с ХНСО (n=37)
на 7–9-й и 20–21-й дни менструального цикла

Фаза	Характер эндометрия	%	n	
I фаза	Гипоплазия эндометрия с умеренно выраженным фиброзом стромы и выраженным отёком	36,8	7	19
	Единичные лимфоидноклеточные элементы с неравномерным фиброзированием стромы на фоне среднепролиферативного эндометрия	36,8	7	
	Выраженный отёк стромы (мелкоклеточный) на фоне умеренной пролиферации	26,7	5	
II фаза	Лимфоидноклеточная пролиферация, слабые секреторные превращения, невыраженный фиброз стромы	94,4	17	18
	Картина ЖГЭ на фоне отёка стромы	5,6	1	



Рис. 1. Гистологическая картина эндометрия при ХНСО

Секреторные изменения также не были характерными для второй фазы менструального цикла (рис.1), и в этих случаях обязательным был воспалительный фон. Даже ЖГЭ (в 5,6%) сопровождалась последним.

Эхографические признаки оофорита изолированно встречаются у очень небольшой части больных [1,5]. Обычно при этом определяются увеличение и шаровидная форма яичника [5]. При биометрии яичников у обсуждаемых больных, как правило, констатировалось увеличение их толщины, что сопровождалось увеличением объема (табл.3).

Таблица 3

Размеры яичников у больных с ХНСО ($M \pm t$, см)

Группа	Размеры яичников			
	длина	толщина	ширина	объем, см ³
Норма (здоровые), n=20	2,7±0,2	1,8±0,3	2,5±0,1	7,1±1,4
ХНСО, n=117	3,0±0,2	2,4±0,2	2,5±0,2	15,2±2,1
p	>0,20	<0,05	N.S.	<0,01

Примечание. p – достоверность различия по отношению к норме

Следует отметить высокую частоту (58,9%) так называемой мелкокистозной дегенерации яичников у этих больных, которая была односторонней у 21,3% (25) пациенток и двусторонней – у 37,6% (44). Размер жидкостных образований варьировал от 0,9 до 1,4 см, в ряде случаев – с внутренней неоднородной взвесью (рис. 2).

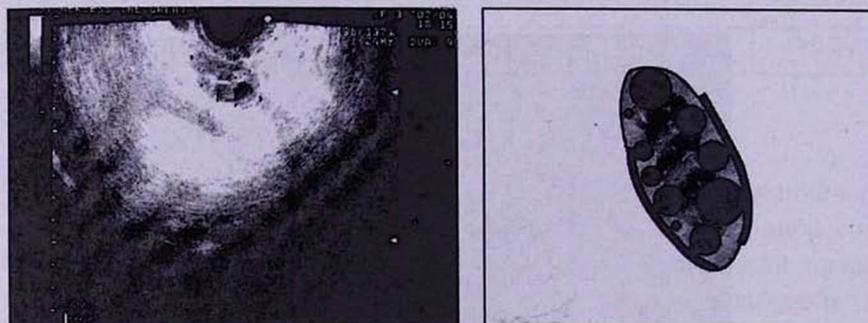


Рис. 2. Эхограммы и схематическое изображение яичника (мелкокистозная дегенерация): мелкокистозные включения от 0,9 до 1,4 см, повышение эхоплотности стромы без гиперплазии; локальные участки фиброза капсул

Объем стромального компонента яичника у этих больных (в отличие от ПКЯ) не превышал нормальных показателей, хотя эхоплотность стромы была повышенной. Уплотнение краевых отделов кортикального слоя яичников было выявлено у каждой 4-й, проявляясь локальными участками фиброза капсул, в чем и состояло отличие от процесса склерозирования у больных с ПКЯ. Присоединение периоофорита

обуславливало нечеткую визуализацию краев яичника. Визуализация воспалительных изменений маточных труб, заключающихся в утолщении стенки трубы, значительно затрудняется при отсутствии жидкости в полости таза. Толщина воспаленной трубы, не содержащей жидкости в просвете, составляла около 10 мм. Еще одним признаком ХНСО, наблюдающимся у наших больных, была визуализация спаечного процесса в виде прямых (тонкие линейные гиперэхогенные образования, тянущиеся от матки к стенкам малого таза – при наличии свободной жидкости в полости таза) или косвенных (ретродевиация или латеральное отклонение матки, стойкая фиксация яичников, чаще всего позади матки) признаков.

При динамическом исследовании процессов фолликулогенеза у 19,6% больных этой клинической группы отмечалась лютеинизация неовулировавшего фолликула, у 21,3% – неполноценное созревание доминантного фолликула и у 11,9% – отсутствие процесса созревания фолликулов.

В 10,2% (12) случаев были выявлены однокамерные фолликулярные кисты диаметром от 3 до 5 см с четкими контурами и отсутствием внутренних эхосигналов. Размеры этих жидкостных структур были очень лабильными и колебались (как в сторону увеличения, так и уменьшения) в среднем $1,2 \pm 0,3$ см за неделю.

Особо следует отметить, что в случаях аутоиммунного оофорита описанные изменения эхоструктуры яичников проявились в наиболее акцентированной форме – эхоплотность стромы яичников у этих больных была значительно повышена и сопоставима с эхоплотностью фиброзно измененных тканей. Особенно иллюстративными в этом отношении являются трансвагинальные эхограммы, которые дают возможность более наглядно визуализировать значительное повышение эхоплотности стромы (рис.3).

При гистологическом исследовании биоптатов яичников (диагностическая лапароскопия в 3 случаях) была выявлена выраженная диффузная лимфоидная инфильтрация в корковом слое интенсивностью в 3 балла и очаговая – вокруг структурных его образований в 3 балла, при сохранении примордиальных фолликулов, что расценивается как аутоиммунное поражение яичников (рис.4). У этих больных был установлен и повышенный уровень антиовариальных антител (табл.3), что подтверждает вышесказанное.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что условия для нарушения фолликуло- и стероидогенеза в яичниках определяются типичными для воспалительного процесса морфологическими изменениями.

Результаты эхографического мониторинга показали гетерогенность нарушений фолликулогенеза у больных с хроническим сальпингоофоритом, которые проявлялись в основном замедлением созревания



Рис. 3. Трансвагинальные эхограммы яичников при аутоиммунном оофорите (выраженное повышение эхоплотности стромы)

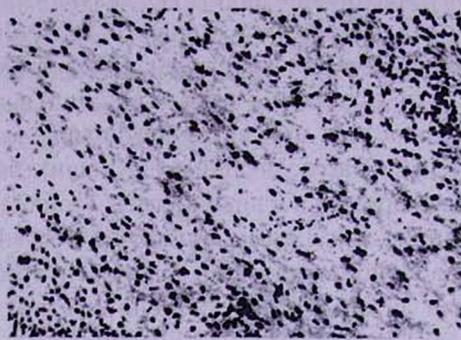


Рис. 4. Гистологическая картина яичника при аутоиммунном оофорите (явления склерозирования межтучной ткани яичника)

фолликулов с исходом в лютеиновую недостаточность; характерными были также возрастание числа атретических и кистозных фолликулов.

При гистологическом исследовании эндометрия на фоне выраженных изменений воспалительного характера с высокой частотой выявлялись умеренная пролиферация, гипоплазия эндометрия и отсутствие секреторных превращений во вторую фазу менструального цикла.

Поступила 20.04.10

Էխոգրաֆիկ մոնիտորինգը, լապարոսկոպիկ հայտնաբերումները և Էնդոմետրիումի հիստոմորֆոլոգիական պատկերը քրոնիկ, ոչ սպեցիֆիկ սալպինգոֆորիտով հիվանդների մոտ

Կ.Հ. Թոխունց, Բ.Բ. Մկրտչյան, Ս.Ա. Մովսեսյան

Չվարանների ֆոլիկուլ- և ստերոիդոգենեզի պրոցեսների խախտման ուսումնասիրման նպատակով կատարվել է 117 հիվանդի էխոգրաֆիկ մոնիտորինգի, լապարոսկոպիայի և Էնդոմետրիումի հետազոտման տվյալների համադրում:

Հետազոտման արդյունքում հաստատվել է, որ ձվարանների ֆոլիկուլ- և ստերոիդոգենեզի պրոցեսների խախտման պայմանները բնորոշվում են բորբոքային պրոցեսներին հատուկ մորֆոլոգիական փոփոխություններով:

Էխոգրաֆիկ մոնիտորինգի արդյունքները ցույց են տվել քրոնիկ սալպինգոֆորիտով հիվանդների ֆոլիկուլոգենեզի խախտումների հետերոգենությունը, որոնք ի հայտ են եկել հիմնականում ի վերջո լյուտեի-

նային անբավարարության վերածվող ֆոլիկուլների հասունացման դանդաղեցմամբ: Բնութագրական են եղել նաեւ աթրետիկ եւ կիստոզ ֆոլիկուլների տարիքային թվերը: Էնդոմետրիումի հիստոլոգիական հետազոտման ժամանակ բորբոքային բնույթի փոփոխությունների ֆոնի վրա բարձր հաճախականությամբ էին արտահայտվում չափավոր պրոլիֆերացիան, էնդոմետրիումի հիպոպլազիան եւ մեցատրուալ ցիկլի երկրորդ փուլի սեկրետոր փոխակերպումների բացակայությունը:

Ultrasound monitoring, laparoscopic data and histomorphological endometrial picture of patients with chronic non-specific salpingoophoritis

K.H. Tokhunts, B.B. Mkrtchyan, S.A. Movsesyan

In order to study the disorders of the process of follicular and steroid genesis of ovaries at chronic nonspecific salpingoophoritis a comparative analysis of data from ultrasound monitoring, a laparoscopic study and histomorphological data of endometrium of 117 patients was conducted.

The results have shown that the disorders of follicular and steroidal genesis of ovaries are stipulated by morphological changes typical for inflammatory processes.

The results of ultrasound monitoring have shown the heterogenic origin of follicular genesis disorders among the patients with chronic salpingoophoritis that mainly lead to slow maturation of follicles resulting in lutein insufficiency. It is also characteristic the increased number of atretic (imperforate) and cystic follicles.

The histological study of endometrium, at presence of visible changes of inflammatory character, has identified high frequency of moderate proliferation and hypoplasia of endometrium in the absence of secretory transformations into second phase of menstrual cycle.

Литература

1. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М., 1990, с. 75-82.
2. Прилепская В.Н. Поликлиническая гинекология (клинические лекции). М., 2004, с. 47-126.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2006, с.191- 223.
4. Эйко Э. Петерсен. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М., 2007.
5. Fleischer A.C., Kerple D.M. В кн.: Эхография в акушерстве и гинекологии. М., 2005.

Հեպատիտ C վիրուսային վարակի շճաբանական և մոլեկուլային գենետիկ հետազոտությունների համեմատական բնութագիրը որոշ ռիսկային խմբերում

Մ.Ժ. Հովսեփյան

*«Արարկիր» Բժշկական Համալիր
Երեխաների և դեռահասների առողջության ինստիտուտ
0014, Երևան, Մամիկոնյանցի փ., 30*

Բանալի բառեր. հեպատիտ C, վիրուսային վարակ, գենետիկ հետազոտություն

Ըստ Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության տվյալների երկրագնդի բնակչության մոտ 3% -ը վարակված է հեպատիտ C վիրուսով (ՀԿՎ) : ՀԿՎ-ով առավելապես հաճախակի վարակվող անձանց շրջանում վարակման բարձր ռիսկային խումբ են համարվում ներարկային թմրամիջոցներ օգտագործող անհատները, հեմոֆիլիայով հիվանդները: Միջին ռիսկային խմբում են արյան փոխներարկում ստացած անձիք, ՄԻԱՎ վարակվածները, ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող և օրգան (երկկամ) փոխպատվաստված հիվանդները, իսկ ցածր ռիսկային խմբում՝ ՀԿՎ-ով վարակված մայրերից ծնված երեխաները, ՀԿՎ-ով վարակված սեռական զուգընկեր ունեցող անհատները, բուժաշխատողները և այլն: Կապված երկրի տնտեսական և սոցիալական զարգացման մակարդակի հետ՝ ընդհանուր ազգաբնակչության մեջ և ՀԿՎ- ի ռիսկային խմբերում վարակվածությունը տարբեր է, օրինակ՝ Հյուսիսային Եվրոպայի երկրներում ընդհանուր ազգաբնակչության մեջ 0,1% է, Արևմտյան Եվրոպայում, Հյուսիսային Ամերիկայում, Ավստրալիայում, Աֆրիկայի մի քանի շրջաններում 0,1 – 0,5%, Արևելյան Եվրոպայում, Միջերկրածովային տարածաշրջանի երկրներում, Ասիայի և Աֆրիկայի որոշ շրջաններում՝ 1 - 5% է, Եգիպտոսում՝ 17 - 26% [8]:

Հայաստանում 1997- 2002թթ. ժամանակահատվածում սեռոպոզիտիվ անհատների թիվը ընդհանուր ազգաբնակչության մեջ 2,3% -ից դարձել է 6% [1]:

ՀԿՎ վարակի հաճախականությունը ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների մոտ տարբեր երկրներում նույապես շատ տարբեր է, Հյուսիսային Եվրոպայի երկրներում՝ Նիդեռլանդներ, Անգլիա, Նոր Զելանդիա, ՀԿՎ -ով վարակվածությունը ըստ 1997- 2001թթ տվյալների 5% - ից ցածր էր, Հարավային Եվրոպայում և ԱՄՆ - ում այն կազմում էր մոտ 10%, իսկ զարգացող երկրներում՝ Լեհաստան, Հնդկաստան, Սաուդյան Արաբիա տատանվում էր 50 - 70% [4-7]: Հայաստանում նույն

ժամանակահատվածում կատարված հետազոտությունների տվյալներով նմանատիպ հիվանդների ՀՇՎ-ով վարակվածությունը եղել է մոտ 58,8% [2], սակայն այստեղ ընդգրկված չեն եղել «Արաբկիր» Բժշկական Համալիրի հեմոդիալիզի բաժանմունքի հիվանդների վարակվածության տվյալները (12% – չիրատարակած տվյալներ):

Տարբեր աշխարհագրական և դեմոգրաֆիկ պայմաններ ունեցող երկրներում օրգան փոխպատվաստված հիվանդների մոտ ՀՇՎ-ով վարակվածությունը տատանվում է 7- 40%-ի սահմաններում [3]:

Ըստ տարբեր հետազոտությունների տվյալների՝ բուժաշխատողների ՀՇՎ-ով վարակվածությունը տատանվում է 1-15%-ի սահմաններում: 2002թ.-ի տվյալներով Հայաստանում բուժաշխատողների վարակվածությունը եղել է մոտ 6,8% [6]:

Աշխատանքի նպատակն է համեմատել շճաբանական և մոլեկուլային գենետիկ հետազոտությունների արդյունքները Հայաստանի ազգաբնակչության որոշ ռիսկային խմբերում՝ ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների, բուժաշխատողների, երիկամի փոխպատվաստման ենթարկված հիվանդների և ՀՇՎ վարակի առումով ոչ ռիսկային հանդիսացող արդյունաբերական ոլորտի աշխատողների մոտ:

Նյութերը և մեթոդները

2006–2009 թթ. ժամանակահատվածում ՀՇՎ-ի հանդեպ ընդհանուր հակամարմինների հայտնաբերման հետազոտություններ են իրականացվել 1865 անձանց մոտ, որոնց մեջ եղել են «Հեպատիտ С» թեժ գիծ դիմած 871 անհատներ, 77 բուժաշխատողներ, պարբերական բժշկական զննման համար դիմած արդյունաբերական ոլորտի 302 աշխատակիցներ: Հետազոտություններ են իրականացվել նաև Երևան քաղաքի և մարզերի հեմոդիալիզի հինգ բաժանմունքներում ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող 258 հիվանդների մոտ: Վերջիններիս արյան նմուշները հետազոտվել են ՀՇՎ-ի առկայության վերաբերյալ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդով (ՊՇՌ): ՀՇՎ-ի հանդեպ ընդհանուր հակամարմինների որոշման հետազոտությունները իրականացվել են իմունաքրոմատոգրաֆիկ մեթոդով, *ACON HCV Rapid test strip*, զգայնությունը 99%, սպեցիֆիկությունը՝ 98,6%: Արյան մեջ ՀՇՎ-ի առկայությանը որոշվել է վիրուսի ՌՆԹ-ի հայտնաբերմամբ (որակական հետազոտություն), ինչպես նաև զնահատվել է վիրուսի քանակությունը (վիրուսային ծանրաբեռնվածություն): Այս հետազոտությունները իրականացվել են ՊՇՌ մեթոդով *Roche* ֆիրմայի *Cobas AmpliCor* անալիզատորով, որը վիրուսի ամպլիֆիկացիայի և դետեկցիայի փուլերը կատարում է ավտոմատ: Օգտագործվել են *Roche* ֆիրմայի *Amplacor HCV RNA, HCV Monitor test 2,0* հավաքածուները: Վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը որոշող հետազոտության դետեկցիայի շեմը 50 ՄՄ/մլ է, իսկ որակական հետազոտությանը՝ 50 ՄՄ/մլ է: Մեթոդի զգայնությունը 99% է, սպեցիֆիկությունը՝ 98,6%:

Ըստ տարիների կատարված հետազոտությունների քանակը ներկայացված է աղ. 1-ում:

Աղյուսակ 1

2006 – 2009թթ. ընթացքում կատարված հետազոտությունների քանակը

Տարիներ	հակա- ՀՇՎ ՀՄ	ՀՇՎ ՈՆԹ	Վիրուսային ծանրաբեռնվածություն
2006	302	170	140
2007	692	216	160
2008	761	345	143
2009(01-06)	110	194	62
Ընդամենը	1865	925	505

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Մեր հետազոտությունների արդյունքում, ՀՇՎ-ի հանդեպ ընդհանուր հակամարմիններ հայտնաբերվել են հետազոտված 1865 անհատներից 124-ի մոտ, որը կազմում է մոտ 6,7% (աղ. 2, այստեղ ընդգրկված չեն ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների հետազոտությունների տվյալները):

Աղյուսակ 2

Հակա- ՀՇՎ ընդհանուր ՀՄ-ի հայտնաբերման հաճախականությունը ըստ տարիների

Տարիներ	հակա- ՀՇՎ ընդհանուր ՀՄ հետազ. թիվ	դրական հակա ՀՇՎ ընդհանուր ՀՄ	%
2006	302	0	0
2007	692	40	5.78
2008 (թեժ գիծ)	761	79	10.38
2009 (01-06)	110	5	4.55
Ընդամենը	1865	124	6,65

Հարկ է նշել, որ առանձին տարիներին կատարված հետազոտություններում վարակվածության հայտնաբերման հաճախականությունը տարբեր է, քանի որ 2006թ.-ին հետազոտության մեջ ընդգրկված են եղել

միայն արդյունաբերական ոլորտի աշխատակիցներ, իսկ 2008թ- ին « Հեպատիտ С» թեժ գծի գործելու հետ կապված՝ շատ հավանական է, որ հետազոտված լինեն մահ ՀՀ-ով վարակվելու առումով ռիսկային հանդիսացող խմբերից անհատներ (ներարկային թմրամիջոցներ օգտագործողներ, ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդներ), որն էլ պայմանավորում է դրական հակա-ՀՀՎ ՀՄ-ով արդյունքների ավելացումը 2007թ.-ի համեմատ (5,8-ից մինչև 10,4%):

Բոլոր դրական և թույլ դրական արդյունքներով արյան մուշները հետազոտվել են մահ ՊՇՌ մեթոդով ՀՀՎ ՌՆԹ-ի հայտնաբերման համար: Սեռոպոզիտիվ 124 արյան մուշներից 120-ում հայտնաբերվել է ՀՀՎ ՌՆԹ - 96,8%: Թույլ դրական հակա-ՀՀՎ ՀՄ- ի արդյունքներով 124 մուշներից միայն 6-ում է հայտնաբերվել ՀՀՎ ՌՆԹ - 4,8%- ի մոտ: Պատահական ընտրված 50 սեռոնեգատիվ մուշներում ՀՀՎ ՌՆԹ չի հայտնաբերվել (աղ. 3):

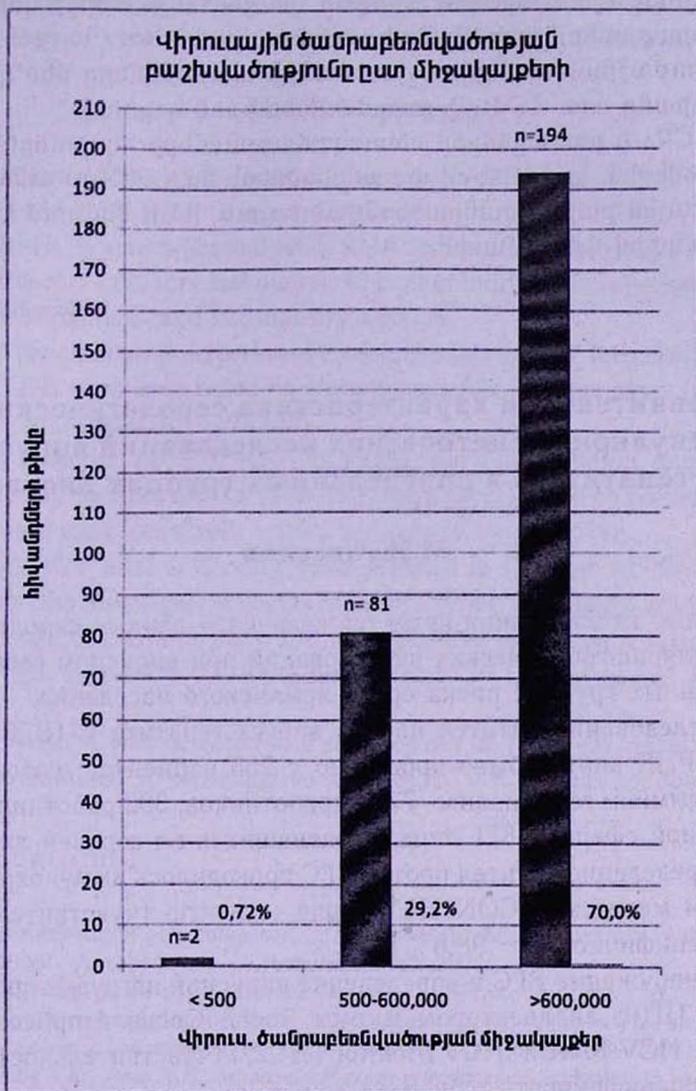
Աղյուսակ 3

Հակա - ՀՀՎ ընդհանուր ՀՄ- ի դրական արդյունքների և ՀՀՎ ՌՆԹ- ի առկայության փոխկապակցվածությունը

Հակա-ՀՀՎ ընդհանուր ՀՄ	Արյան մուշների թիվը	ՀՀՎ ՌՆԹ դրական	%
Դրական	124	120	96.8
Թույլ դրական	124	6	4.8
Բացասական	50	0	0.0

Քանի որ որպես սկրինինգային հետազոտության չափորոշիչ ընդունվել է հակա- ՀՀՎ ընդհանուր ՀՄ- ի որոշումը, ուստի մենք չունենք բացասական հմ-ով, բայց ՀՀՎ ՌՆԹ դրական արդյունքով արյան մուշների մասին տվյալներ: Տեսականորեն այդպիսի մուշներ կարող են լինել այն անհատների մոտ, որոնց մոտ վարակը գտնվում է «շճաբանական պատուհանի» փուլում, այսինքն մինչև հակա-ՀՀՎ ՀՄ- ի որոշակի, հայտնաբերվող քանակության հասնելը: Այդ փուլը կարող է տևել վիրուսը օրգանիզմ թափանցելուց հետո մինչև 3 ամսվա ընթացքում:

Ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների 258 արյան մուշներից 110- ում հայտնաբերվել է ՀՀՎ- ի ՌՆԹ, որը կազմում է հետազոտվածների մոտ 43%- ը: Հարկ է նշել, որ հեմոդիալիզի տարբեր բաժիններում հիվանդների մոտ ՀՀՎ- ի առկայությունը տարբեր է: Ստորև ներկայացված են 2008 - 2009թթ. ժամանակահատվածում հեմոդիալիզի հինգ բաժանմունքներում անցկացրած հետազոտությունների տվյալները:



Նկար 1. Վիրուսային ծանրաբեռնվածության բաշխվածությունը ՄՄ/մլ- ով ըստ միջակայքերի

Այսպիսով եզրակացվում է, որ.

- հակա- ՀՇՎ ընդհանուր ՀՄ- ի որոշման իմունոքրոմատոգրաֆիկ մեթոդը կարելի է կիրառել ազգաբնակչության սկրինինգային հետազոտությունների համար, քանի որ այն մի քանի անգամ մատչելի է PCR մեթոդից, արագ է, թանկարժեք սարքավորումների, ռեագենտների, հատուկ պատրաստված աշխատողների առկայություն չի պահանջում և ինֆորմատիվ է:
- ծրագրային հեմոդիալիզ ստացող ՀՇՎ- ով վարակված հիվանդների համար պետք է լինեն առանձնացված մեքենաներ, միա-

նվազ օգտագործվող ֆիլտրեր, չնայած այս հարցի վերաբերյալ իրարամերժ կարծիքների առկայությանը:

- բուժաշխատողների աշխատանքի պայմանները մեծ դեր ունեն նրանց մոտ ՀՇՎ - ի տարածվածության գործում:
- ՀՇՎ- ի քանակական հետազոտությունների արդյունքները ցույց տվեցին, որ ՀՇՎ-ով վարակվածների մոտ 70%-ը ունեն վիրուսային բարձր ծանրաբեռնվածություն, ինչը վկայում է վարակի ակտիվ փուլի մասին:

Поступила 15.07.10

Сравнительная характеристика серологических и молекулярно-генетических исследований вирусного гепатита С в определенных группах риска

М.Ж.Овсепян

Целью исследования является сравнение данных серологических и молекулярно-генетических исследований при вирусном гепатите С в определенных группах риска среди армянского населения.

Исследование антител против вируса гепатита С (ВГС) и определение РНК вируса было проведено у 258 пациентов, находившихся на программном гемодиализе, 77 медработников, 302 работников производственной сферы и 871 лица, обратившихся по горячей линии.

Определение антител против ВГС проводилось иммунохроматографическим методом, ACON HCV Rapid test strip (чувствительность – 99%, специфичность – 98,6%).

Обнаружение ВГС и определение вирусной нагрузки проводилось методом ПЦР, анализатором фирмы Roche Cobas Amplicor, наборы Amplicor HCV RNA и HCV Monitor test 2,0 (чувствительность метода – 99%, специфичность – 98,6%).

В исследуемой группе из 1865 человек антитела к ВГС были обнаружены у 124, что составило 6,7% (сюда не включены данные исследований пациентов, находящихся на программном гемодиализе). Образцы крови с положительными и слабоположительными результатами исследовались методом ПЦР на обнаружение РНК вируса. В серопозитивных образцах РНК ВГС был обнаружен в 120 случаях, что составило 96,8%. В слабопозитивных образцах РНК ВГС был обнаружен лишь в 6 случаях, что составило 4,8%. В 50 случайно выбранных серонегативных образцах РНК ВГС не обнаружен.

Comparative characteristics of serologic and molecular-genetical findings of viral hepatitis C in some risk groups in Armenia

M. Zh. Hovsepyan

The aim of the study was to compare the presence of anti- HCV total antibodies and HCV RNA in some risk groups.

Anti-HCV antibodies and HCV RNA tests were performed in 258 hemodialysis patients, 77 doctors and nurses, 871 other individuals, who had applied to hotline for hepatitis C, and 302 industry workers.

For the qualitative detection of total antibodies to HCV infection, HCV rapid tests (ACON) were used based on chromatographic immune assay (sensitivity—over 99%, and specificity – 98,6%).

For detection of HCV RNA and viral load determination, amplicor HCV RNA and HCV monitor test 2,0 (ROCHE Diagnostics) based on polymerase chain reaction were used (sensitivity – 99% and specificity – 98,6%).

Anti-HCV total antibodies were detected in 124 out of 1865 examined individuals (the investigation results of the hemodialysis patients are not included here). All samples with positive and weak positive results were tested for HCV RNA by PCR method. HCV RNA was detected in 120 out of 124 seropositive samples.

HCV RNA was detected in 6 samples out of 124 weak positive samples. Among randomized 50 seronegative samples HCV RNA was not detected at all.

Գրականություն

1. Мелик-Андреасян Г.Г. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов В и С в Армении, Автореф. дис. ... докт. мед. наук, 2004.
2. Мелик-Андреасян Г.Г., Алексанян Ю.Т., Маркосян И.Э., Восканян Л.С. Эпидемиологическая оценка частоты выявления маркеров парентеральных гепатитов у медицинских работников, Мед. лаб. диагностика, Сб. статей, 2006, с. 92-94.
3. Blackmore T.K., Stace N.H., Maddocks P. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus patients receiving renal replacement therapy, and in the staff caring for them. Aust. N. Z. J. Med., 1992; 22 353-357.
4. Fissel R.B., Bragg-Greshman J.L., Woods J.D. et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents; the DOPPS. Kidney Int., 2004; 65: 2335-2342.
5. Hincrichsen H., Leimenstoll G., Stegen G. et al. Prevalence and risk factors hepatitis C virus infections in hemodialysis patients: multicentre study in 2796 patients. Gut, 2002; 51: 429-438.
6. Jadoul M., Poignet J.L., Geddes C. et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in hemodialysis: European multicentre study. Nephrol. Dial. Transplant., 2004; 19: 904-909.
7. Schneeberger P.M., Keur I., van Loon A.M. et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands. J. Infect. Dis., 2000; 182: 1291-1299.
8. Wasley A., Alter M.I. Epidemiology of hepatitis C virus; geographic differences and temporal trends. Semin. Liver Dis., 2000; 20: 1-16.

УДК 615.454.1/546-123

Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов для наружного применения, содержащих комплексы йода

А.В. Казарян, И.С. Акопян, А.В. Топчян, А.С. Оганесян

*Кафедра технологии лекарств ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2
«Арменикум+» ЗАО
0001, Ереван, ул. Налбандяна, 37*

Ключевые слова: комплексы йода, наружное применение, Арменикум

Сравнительно недавно было доказано, что применение комплексов йода с различными веществами позволяет использовать его для длительного наружного применения [3,4]. При этом было отмечено уменьшение токсичности и побочных эффектов йода, сопровождающихся повышением выраженности его местного антибактериального эффекта [2,5].

В последние годы большую популярность во всем мире завоевал препарат *Hyiodine*[®], который начиная с 2004 г. производится фирмой «Contiprog C, Dolni Dobrouc» (Чешская республика) и представляет собой комплекс натриевой соли гиалуроновой кислоты, йодида калия и йода. В течение 2005-2009 гг. многочисленными исследованиями было доказано, что применение препарата значительно улучшает процессы заживления инфицированных ран, ускоряет процессы их гранулирования и эпителизации [5,7-10]. В настоящее время препарат *Hyiodine* рекомендован для использования в странах Европейского союза [8].

Один из активных компонентов препарата – гиалуроновая кислота, являясь несulfатным гликозаминогликановым комплексом, создает гидрофильную среду, контролирует удержание воды, ионную и молекулярную диффузию, формирует трехмерно-измерительную структуру и играет важную роль в процессе регенерации тканей. Гидрированная гиалуроновая кислота содержит приблизительно в 1000 раз больше воды, чем полимерные сахараиды [6]. Это создает среду, подходящую для восстановления поврежденных тканей, обеспечивает защиту клеток и молекул внеклеточного матрикса, который может иметь благотворное влияние на заживление ран [11,12].

Препарат, аналогичный по фармакологическим свойствам

Huiodine, создан в «Арменикум+» ЗАО. Арменикум, паста для наружного применения, содержит комплекс йода с декстринами и, согласно предварительным испытаниям, ускоряет процессы заживления ран, вызванных ожогами.

Выбор полисахаридов в качестве коллоидного компонента не случаен, так как известна противовирусная активность и иммуностимулирующая некоторых природных полисахаридов [3,4]. Применение водорастворимых полимеров вместе с полисахаридами позволяет контролировать освобождение действующего начала, обеспечивает целевой транспорт лекарства в организме и удлиняет срок его действия [4].

Цель настоящей работы – провести сравнительный анализ антибактериального действия пасты Арменикум и Huiodine на основе анализа экспериментальных и литературных данных.

Материал и методы

Первичный посев материала производился на плотные питательные среды в чашках Петри. Забор материала производили одноразовыми стерильными тампонами (BBL™ CultureSwab™ Collection & Transport System) и штрихами наносили на поверхность агара. Материал инкубировали при 37° С в течение 18-24 часов. Полученные колонии пересевали на соответствующие питательные среды для идентификации микроорганизмов.

Для микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* использовали агар Эндо, для семейства *Staphylococcus* – желточно-солевой агар, а для грибов – среду Сабуро. Фунгицидное действие пасты Арменикум, мазей клотримазол и бетадин (контрольные препараты) изучалось на 3 группах грибов: кератомикозы *Nocardia*, кандидозы *Candida albicans*, глубокие микозы *Sporothrix schenckii* и *Histoplasma capsulatum*.

Результаты и обсуждение

Результаты бактериологического исследования показали, что паста в разведении 1000 мкг/мл оказывает полное фунгистатическое и фунгицидное действие на *Candida albicans*, *Sporothrix schenckii* и *Histoplasma capsulatum*, а по отношению к грибкам *Nocardia* проявляет только фунгистатическое действие в разведении 100 мкг/мл.

Выраженный антибактериальный эффект пасты был зарегистрирован по отношению ко всем видам микрофлоры, характерной для ожоговой раны. Изучение пасты Арменикум показало выраженный антибактериальный эффект по отношению ко всем видам микрофлоры, характерным для ожоговой раны, сравнимый с контролем, а по

отношению к *Staphylococcus aureus* – препарат проявлял наиболее высокую эффективность. Исключение составила *E. coli* – исследуемый препарат оказался менее эффективным по сравнению с контрольным препаратом.

Кроме того, важным положительным результатом следует считать меньший процент комбинированной флоры, высеваемой из раны, в экспериментальных группах по сравнению с контрольной группой (табл.).

Таблица

Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов
Арменикум, паста для наружного применения, и Hyiodine

Объект	Арменикум	Hyiodine
<i>Coliform mixture</i>	не исследован	эффективен
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	эффективен	эффективен
<i>Escherichia coli</i>	слабо эффективен	эффективен
<i>Candida albicans</i>	эффективен	эффективен
<i>Staphylococcus aureus</i>	эффективен	эффективен
<i>Klebsiella</i>	эффективен	не исследован
<i>Sporothrix schenckii</i>	эффективен	не исследован
<i>Proteus mirabilis</i>	эффективен	не исследован
<i>Histoplasma capsulatum</i>	эффективен	не исследован

Результаты бактериологического исследования Hyiodine, проведенные в 2005-2008 гг., показали, что препарат эффективен по отношению к *Coliform mixture*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* (табл.) [7-10].

Сравнивая имеющиеся данные можно отметить, что паста Арменикум, как и Hyiodine, эффективен по отношению к *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, то есть практически ко всем видам микрофлоры, характерным для ожоговой и/или инфицированной раны. Последнее позволяет предположить, что использование пасты Арменикум в условиях клиники или полевых условиях может быть, по-видимому, столь же эффективно, как и применение Hyiodine.

Как известно из литературы, Hyiodine производится в виде жидкой лекарственной формы с определенной вязкостью во флаконах, и с помощью специальной насадки препарат можно распространять непо-

средственно на стерильную марлю, которая накладывается на рану и обматывается несколькими слоями сухой марли. Такая повязка меняется каждые 24 часа. Результаты клинических испытаний показали, что после нанесения *Nyiodine* раны вылечивались с формированием гранулированной ткани через $11 \pm 3,2$ суток. У 40% пациентов наблюдали полное заживление ран без хирургического вмешательства. Полный курс лечения, в зависимости от степени инфицированности раны, составлял от 10 до 240 суток, при полном отсутствии осложнений или побочных эффектов [5,7-10].

В отличие от *Nyiodine*, новая лекарственная форма *Арменикума* представляет собой пасту, которая удобна для употребления, хранения и транспортировки. Предварительные испытания острой токсичности и местного раздражающего действия на животных показали, что паста при однократных и многократных аппликациях не приводит к гибели мышей и крыс, не оказывает токсического действия, не влияет на массу тела животных и не вызывает выраженных патологических изменений внутренних органов. Максимально переносимые дозы пасты для мышей и крыс превышают 20 г/кг. Однократные и повторные аппликации пасты в максимально возможных количествах не сопровождаются раздражающим действием на кожу крыс и кроликов.

Фармакокинетика йодид аниона у крыс с ожогами III степени после нанесения пасты *Арменикум* характеризуется медленным всасыванием в системный кровоток. Максимальная концентрация йодид аниона в сыворотке достигается в интервале 6-8 часов. Установлено, что у животных с ожогами йодид анион, вследствие его медленного всасывания в кровь, медленно элиминирует из организма с относительно низкой скоростью. Период полувыведения йодид аниона составляет $10,21 \pm 1,931$ часа, а среднее время удержания в организме $17,9 \pm 3,1$ часа [1].

Целостный состав пасты *Арменикум* обеспечивает сохранение комплекса йод – декстрин на поверхности раны длительное время, тем самым способствуя проявлению его потенциальной антибактериальной активности при лечении инфицированных ран и ожогов.

Таким образом, можно заключить, что препарат *Арменикум*, паста для наружного применения, может быть рекомендован для широко-масштабных испытаний в клинике и полевых условиях для лечения инфицированных ран различной этиологии.

Поступила 20.05.10

Յողի կոմպլեքսներ պարունակող արտաքին օգտագործման դեղամիջոցների հակամանրէային ազդեցության համեմատական վերլուծությունը

**Ա.Վ. Ղազարյան, Ի.Ս. Հակոբյան, Հ.Վ. Թոփչյան,
Ա.Ս. Հովհաննիսյան**

Կատարվել է «Արմենիկում, արտաքին օգտագործման մածուկ» և «Hyiodine» դեղամիջոցների հակամանրէային ազդեցության համեմատական վերլուծություն փորձարարական և գրականության տվյալների հիման վրա: Համեմատելով առկա տվյալները՝ կարելի է նշել, որ «Արմենիկում» մածուկը, ինչպես և «Hyiodine»-ը, արդյունավետ է *Coliform mixture*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*-ի նկատմամբ, այսինքն, գործնականորեն բոլոր մանրէների նկատմամբ, որոնք բնորոշ են այրվածքային և/կամ ինֆեկցված վերքերի համար: Վերջինը թույլ է տալիս ենթադրել, որ «Արմենիկում» մածուկի կիրառումը կլինիկական կամ դաշտային պայմաններում կարող է լինել նույնքան արդյունավետ, ինչպես «Hyiodine»-ի օգտագործումը:

Ի տարբերություն «Hyiodine»-ի, որը հեղուկ դեղաձև է, «Արմենիկում»-ի նոր դեղաձևն իրենից ներկայացնում է մածուկ, որը հարմար է պահպանման և փոխադրման համար: «Արմենիկում» մածուկի բաղադրությունն ապահովում է յոդ-դեքստրին կոմպլեքսի երկարատև պահպանումը վերքային մակերևույթի վրա՝ այդպիսով նպաստելով նրա պոտենցիալ հակամանրէային ակտիվության դրսևորմանը այրվածքային և ինֆեկցված վերքերի բուժման մեջ:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ «Արմենիկում, արտաքին օգտագործման մածուկ» դեղամիջոցը կարող է խորհուրդ տրվել կլինիկայում և դաշտային պայմաններում լայնածավալ փորձարկումների համար՝ ինֆեկցված վերքերի բուժման նպատակով:

Comparative analysis of antibacterial action of preparations for external use containing complexes of iodine

A.V. Ghazaryan, I.S. Hakobyan, H.V. Topchyan, A.S.Hovhannisyanyan

Comparative analysis of antibacterial action of preparations "Armenicum paste for external use" and "Hyiodine" was implemented on the basis of analysis of experimental and literary data. Comparing available data, we can state that Armenicum paste as Hyiodine is effective with respect to *Coliform mixture*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, i.e., actually to all types of microflora characteristic to burns and/or infected wounds. Thus we suppose that the use of Armenicum paste in clinical or field conditions, evidently, can be as effective as the use of Hyiodine.

In contrast to Hyiodine, that is liquid, the new drug form of Armenicum is paste which is convenient for storage and transportation. The composition of Armenicum paste provides long time preservation of iodine-dextrin complex on the wound surface, thereby promoting the expression of its potential antibacterial activity in treatment of burns and infected wounds.

It can be concluded that preparation "Armenicum paste for external use" can be recommended for wide range trials in clinics and field conditions for treatment of infected wounds.

Литература

1. *Абрамян А. Г., Мурадян Р.Е., Казарян А.В., Оганесян А.С.* Фармакокинетика препарата Арменикум паста у крыс. Вестник МАНЭБ, 2010, т. 15, вып. 1, с. 123-127.
2. *Мохнач В.О.* Теоретические основы биологического действия галлоидных соединений. Л., 1968.
3. *Мохнач В.О.* Соединения йода с высокополимерами, их антимикробные и лечебные свойства, М., 1962.
4. *Мохнач И.В.* Йодвысокополимеры и биологические возможности организма. Л., 1979.
5. *Cap R., Hose F., Horyna P., Mala E., Horackova J., Plodr M., Sobotka L.* Effect of Hyaluronate-iodine-Complex in Skin Grafting of Chronic Infected Wounds, EWMA, May 14 – 16, 2008, Lisbon, Portugal.
6. *Chen W.Y., Abatangelo G.* Function of hyaluronan in wound repair. Wound Repair. Regen., 1999, 7, p. 79-89.
7. *Frankova J., Kubala L., Velebny V., Ciz M., Lojek A.* The effect of hyaluronan combined with KI₂ complex (Hyodine wound dressing) on keratinocytes and immune cells. J. Mater. Sci.:Mater. Med., 2006, 17, p. 891-898.
8. Hyaluronate-Iodine Complex : A New Method in Complicated Cardiac Surgical Wound Treatment. 3rd Annual Academic Surgical Congress, February 12-15, 2008, California, USA.
9. *Sobotka L., Velebny V., Ruzickova J., Slemrova M., Zadak Z.* The treatment of complete sternal dehiscence with a combination of sodium hyaluronate and an iodine complex. In: Balaz E.A. Hasal V.C. Ed. Hyaluronan structure, metabolism, biological activities. therapeutic applications. Edgewater(NJ): Matrix Biology Institute; 2005, p. 843-845.
10. *Sobotka L., Velebny V., Ruzickova J., Coufalova V., Zadak Z.* Sodium hyaluronate with an iodine complex in the treatment of different wounds. In: Balaz E.A. Hasal V.C. Ed. Hyaluronan structure, metabolism, biological activities, therapeutic applications. Edgewater(NJ): Matrix Biology Institute; 2005, p. 847-849.
11. *Vazquez J.R., Short B., Findlow A.H., Nixon B.P., Boulton A.J., Armstrong D.C.* Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wound. Diab. Res. Clin. Pract., 2003, 59, p. 123-127.
12. *Weigel P.H., Fuller G.M., LeBoowuf R.D.* A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. J. Theor. Biol., 1986, 119, p. 219-234.

О состоянии здоровья врача-психиатра

А.Г.Маркарян

*Кафедра семейной медицины ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: здоровье психиатра, уровень жизни, качество жизни, профессиональный стресс

Сохранение и продление активной жизнедеятельности человека является приоритетным направлением здравоохранения. В решении стратегических задач в сфере здравоохранения одним из главных ресурсов является медицинский персонал. От состояния здоровья медицинских работников во многом зависит результат их конечной деятельности – здоровье пациентов. Спектр неблагоприятных факторов производственной среды, влияющих на здоровье медицинских работников, довольно широк. К нему относятся биологические и химические вещества, ионизирующее и лазерное излучение, ультразвук, вынужденная рабочая поза, напряжение анализаторных систем и другие. Кроме того, медицинские работники трудятся в условиях высокой эмоциональной нагрузки, что приводит к быстрому истощению нервной системы, развитию у них синдрома *профессионального выгорания* [1,2,5,8].

Имеются данные о том, что среди психиатров больше курящих или куривших в прошлом, а также достоверно выше смертность по сравнению с другими врачами как в целом, так и вследствие ишемической болезни сердца, травм и отравления, а также рака толстой кишки. Психиатры в большей мере, чем врачи других специальностей, подвержены риску развития некоторых нарушений в психической сфере [4,6,7]. Эти различия в большой степени обусловлены условиями труда и специфичностью выполняемой ими работы.

Исходя из вышеизложенного, нами предпринята попытка изучения условий работы и состояния здоровья врачей, в частности психиатров и наркологов, работающих в соответствующих клиниках Республики Армения (РА).

Материал и методы

С целью оценки состояния здоровья психиатров и психиатров-наркологов было проведено социологическое исследование среди врачей

наркологической и психиатрической клиник г. Еревана в течение осени 2009г. Выборка исследования была случайной и нестратифицированной. В качестве методического инструмента исследования был использован вопросник, включающий вопросы относительно возраста, пола, семейного положения, стажа профессиональной работы, условий работы (рабочие часы в день, количество пациентов в день, ночные дежурства), качества жизни и самооценки состояния здоровья.

Каждому участнику разъясняли цель исследования и принцип вольного участия, получали их устное соглашение. Для повышения мотивации участника указывалось научное значение исследования, в ходе проведения опроса давались инструкции по порядку заполнения анкеты. Данная научная работа является фрагментом проекта по изучению состояния здоровья врачей РА, одобренного Этическим комитетом ЕГМУ.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы «Microsoft Excel XP» и электронных программных пакетов профессиональной статистики «Biostat» и «SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12,0 for Windows».

Результаты и обсуждение

Согласно данным Национальной статистической службы РА [3], численность врачей за последние 5 лет варьирует от 11396 до 12964 (таблица). Наибольшее число специалистов составляют терапевты, хирурги, стоматологи и педиатры, наименьшее – врачи узких специальностей: по лечебной физкультуре и спорту, фтизиатры, радиологи, дерматовенерологи, а также психиатры. На протяжении последних 5 лет общая численность психиатров и наркологов варьирует в пределах 167 – 190.

Исходя из общей численности психиатров и наркологов республики, было рассчитано необходимое число наблюдений для выборочного исследования. Из 55 розданных анкет 17 не были возвращены, а в 3 анкетах были пропущены ответы и в анализ не были включены. На этапе анализа и обработки полученного материала в исследовании приняли участие 35 врачей, что составило 64%.

На основе полученных результатов анкетного опроса были проанализированы социально-демографические параметры респондентов – возраст, стаж профессиональной деятельности, семейное положение, удовлетворенность профессиональной деятельностью, условия работы, интенсивность физических, психоэмоциональных и интеллектуальных нагрузок. Среди респондентов 12 мужчин (34,3%) и 23 женщины (65,7%). Средний возраст опрошенных составил $44,6 \pm 2,2$ лет. Из 35 врачей 18 были психиатрами, а 17 – наркологами. Большая часть респондентов

Таблица

*Обеспеченность населения врачами по отдельным специальностям
(2003-2008гг.)**

Специалисты	Годы					
	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Терапевты	2932	2860	2978	2994	2966	2909
Хирурги	1484	1477	1505	1539	1532	1588
Стоматологи	845	935	1220	1302	1221	1790
Педиатры	1350	1292	1286	1236	1161	1134
Акушеры-гинекологи	857	834	863	872	894	944
Врачи санитарно-противоэпидемической группы	621	283	380	368	377	387
Офтальмологи	281	289	300	324	319	325
Невропатологи	307	282	299	296	292	285
Отоларингологи	261	251	268	259	260	266
Радиологи	228	216	228	231	232	180
Психиатры и психиатры-наркологи	167	168	176	182	190	171
Дерматовенерологи	158	163	176	177	178	184
Фтизиатры	97	92	92	95	100	112
Врачи по лечебной физкультуре и спорту	30	24	24	27	24	22
Другие специалисты	107	226	507	480	498	659
Всего	11728	11396	12307	12388	12251	12964

* По данным Национальной статистической службы РА

(54,3%) окончили университет 20 лет тому назад в момент заполнения анкеты и 14,3% окончили 4 года назад.

Согласно результатам данного опроса, большинство анкетированных врачей (60,0%) ныне состоят в браке (как зарегистрированном, так и незарегистрированном). Лица, никогда не состоявшие в браке, составили достаточно большую группу – 22,9% опрошенных врачей; разведены 5,7% респондентов, 11,4% – вдовцы и вдовы.

Среди психиатров и наркологов, принявших участие в опросе, большинство (74,3%) имели детей, а одна четвертая часть – не имела. Большую часть составляли двухдетные семьи – 48,5%.

Рассматривая организм человека с позиции психобиосоциального единства, определение уровня и качества жизни имеет практическое значение. Так, наши данные по изучению уровня жизни психиатров и наркологов показали, что 68,6% врачей *живут от зарплаты до зарплаты*, 20,0% – *живут хорошо*, 5,7% – *едва сводят концы с концами*, а врачей, которые *живут в достатке и ни в чем себе не отказывают*, не оказалось. Среди опрошенных врачей 37,1% считают,

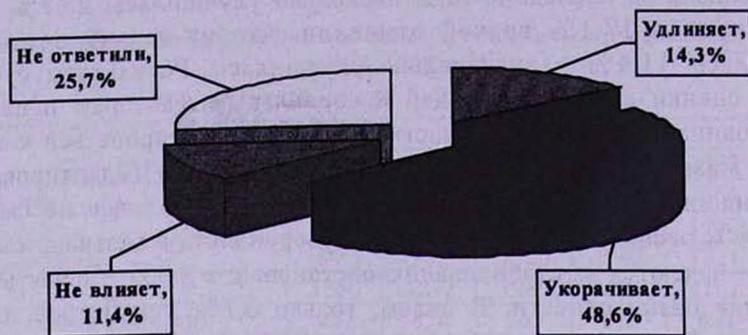
что их жизнь за последние годы несколько улучшилась, 25,7% – не изменилась, а 17,1% врачей отметили, что их жизнь несколько ухудшилась, 11,4% – значительно ухудшилась. Результаты субъективной оценки адаптации врачей к социальным факторам показали, что половина врачей (51,4%) частично смогла адаптироваться к сегодняшней жизни, в полной мере смогли найти свое место и адаптироваться к сегодняшней жизни – 25,7% врачей, а 14,3% – вовсе не смогли. Для 28,6% респондентов характерна неуверенность в завтрашнем дне, 54,3% – надеются на стабилизацию обстановки, а 2,9% – испытывают ощущение безысходности. В целом, только 5,7% психиатров и наркологов полностью удовлетворены качеством своей жизни, частично удовлетворены 54,3%, а 20,0% – вовсе не удовлетворены.

Полученные в процессе анкетирования результаты указывают на удовлетворенность респондентов выполняемой работой. Результаты таковы, что 65,7% опрошенных врачей-психиатров и наркологов полностью удовлетворены престижностью, 11,4% – неудовлетворены, а 22,9% – затруднились дать ответ.

Работа врачей-психиатров имеет ряд особенностей, связанных с ведением психических больных. Принявшие участие в опросе 51,4% врачей отметили, что их работа требует большого нервно-психического напряжения, 14,3% врачей – большой ответственности, а 31,4% – еще и большого умственного напряжения. В среднем врачи работали по 7 часов и принимали 10 пациентов в день.

Профессиональный стресс – многообразный феномен, выражающийся в психических и соматических реакциях на напряженные ситуации в трудовой деятельности человека. Половина врачей-психиатров и наркологов, принявших участие в исследовании, считают, что их специальность более стрессовая, чем другие медицинские специальности. 14,3% врачей на работе испытывают стресс часто, а 54,3% – иногда. В качестве причины тревоги, нервозности или стресса на работе 31,4% респондентов отметили чрезмерную трудовую нагрузку, 51,4% – слишком высокую ответственность за конечный результат труда, 5,7% – состояние переутомления и усталости. Выяснение мнения самих специалистов о влиянии профессии на продолжительность жизни показало, что 48,6% врачей-психиатров и наркологов считают, что их специальность укорачивает продолжительность жизни, 14,3% – удлиняет ее, а 11,4% – не оказывает влияния (рисунок).

Все эти факторы производственной среды непосредственно или опосредованно могут влиять как на общее самочувствие, так и на работоспособность человека. Определенный интерес представляют сведения о наличии соматических заболеваний, обнаруженных у 54,2% респондентов (без учета нарушения зрения и слуха). В структуре заболеваний наиболее часто были отмечены болезни сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия,



Распределение респондентов в зависимости от влияния профессии на продолжительность жизни

тромбофлебит и варикозное расширение вен) – 21,0%; болезни дыхательной системы (пневмония и плеврит) – 10,5%; болезни опорно-двигательной системы (остеохондроз, сколиоз и остеопороз) – 10,5%. Только 1/6 врачей, имеющих проблемы, связанные со здоровьем, получают лечение под контролем врача поликлиники или стационара, 1/3 – лечатся самостоятельно, а 26,3% – вовсе не получают лечения.

Анализ состояния здоровья врачей выявил, что каждый 3-й респондент имеет нарушение зрения, а 2 врачей имели и нарушение слуха. У 48,6% врачей в прошлом отмечались различные проявления аллергии, а в настоящее время аллергию имели 17,1% врачей. Результаты опроса показали, что 1/4 врачей переносили разные виды травм, 1/2 врачей подвергались ряду оперативных вмешательств, а в течение всей жизни примерно 1/3 врачей были госпитализированы от 1 до 3 раз.

Таким образом, качественная и эффективная профессиональная деятельность врачей помимо профессионализма существенно зависит и от состояния их здоровья. Причем, немаловажное значение имеют и условия труда. Перегрузки от профессиональной деятельности, финансовые неудачи, особенности взаимодействия врача с пациентом, неудовлетворительные взаимоотношения в рабочем коллективе, проблемы профессионального роста и карьеры, осложненные условиями личной жизни, могут провоцировать возникновение ряда соматических и психосоматических расстройств. Поэтому здоровье самих врачей должно быть в сфере внимания как администрации лечебно-профилактических учреждений, так и государства.

Բժիշկ-հոգեբույժի առողջական վիճակի վերաբերյալ

Ա. Գ. Մարգարյան

Աշխատանքի նպատակն է եղել սոցիոլոգիական հարցման եղանակով ուսումնասիրել Հայաստանի Հանրապետությունում աշխատող հոգեբույժների և նարկոլոգների աշխատանքի պայմաններն ու առողջական վիճակը: Հետազոտվել են մասնակիցների դեմոգրաֆիկ ցուցանիշները՝ տարիքը, մասնագիտական գործունեության ստաժը, ընտանեկան վիճակը, բավարարվածությունը մասնագիտական գործունեությամբ, աշխատանքի պայմաններն ու առողջության ինքնագնահատականը: Հարցված բժիշկների մեծամասնությունը չեն կարողացել հարմարվել ներկայիս պայմաններին, նրանց աշխատանքը պայմանավորված է մեծ հուզական և մտավոր լարվածությամբ: Բժիշկների 40%-ի մոտ հայտնաբերվել են սոմատիկ հիվանդություններ:

About the state of health of the doctors-psychiatrists

A.G.Margaryan

The purpose of the work was to study the working conditions and state of health of psychiatrists and experts in narcology of the Republic of Armenia by the method of sociological survey. Demographic parameters of respondents – the age, experience of professional work, marital status, and satisfaction by their professional work, work conditions and self-estimation of health were studied. The majority of the respondents could not adapt to modern conditions, their work is characterized by major emotional and intellectual pressure. In 40% of them somatic diseases were revealed.

Литература

1. *Алексеев С.В., Усенко В.Р.* Гигиена труда. М., 1988.
2. *Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А.* Медико-гигиенические аспекты оценки здоровья населения. Гиг. и сан., 2008, 2, с.46-49.
3. Статистический ежегодник Армении, 2009.
4. *Чабан О.С., Сова С.Г., Юрьева и др.* Здоровье врача невролога, психиатра. Кто о нем позаботится? Мед. вестник, 2007, 15-16, с. 46.
5. *Goebring C., Gallacchi M.B., Künzi B., Bovier P.* Psychosocial and professional characteristics of burnout in Swiss primary care practitioners: a cross-sectional survey. Swiss Med. WKLY, 2005; 135: 101-108.
6. *Gwen Adshead* Healing ourselves: ethical issues in the care of sick doctors. Advances in Psychiatric Treatment, 2005; Vol. 11; 330-337.
7. *Jenny Firth-Cozens.* Improving the health of psychiatrists. Advances in Psychiatric Treatment, 2007; Vol. 13; 161-168.
8. *Soler J.K., Yaman H., Esteva M. et al.* Burnout in European family doctors: the EGPRN study. Family Practice, 2008; 25: 245-265.

УДК 612.13.612.17

Оценка эффективности насосной функции сердца

А.С. Абрамян, С.Л. Варданян

Ереванский медицинский университет им. М. Гоша
0065, Ереван, Себастья, 3/7

Ключевые слова: модель, сердце, КПД, функциональное состояние, гемодинамика

1. *Определение гемодинамического КПД сердца.* Сердце – основной источник энергии, которая затрачивается на кровообращение по кровеносному руслу. Важнейшими энергетическими оценками сердца являются средняя (за минуту) мощность левого ($N_{лж}$) и правого ($N_{пж}$) желудочков:

$$N_{лж} = K \cdot P_a \cdot q, \quad (1)$$

$$N_{пж} = K \cdot P_{ла} \cdot q, \quad (2)$$

где q – кровоток или минутный объем кровообращения, P_a – среднее артериальное давление, $P_{ла}$ – среднее легочно-артериальное давление, K – коэффициент размерности (при общепринятых в клинике единицах измерений: q – мл · мин⁻¹, P – мм рт. ст. и N – Вт, $K=0,22 \cdot 10^{-5}$). За счет этой энергии левый и правый желудочки обеспечивают поток крови соответственно в большом и малом кругах кровообращения. Часть этой энергии расходуется также на собственное наполнение (при диастоле). При этом в качестве *входной* энергии, затрачиваемой на наполнение полости, можно определить среднюю мощность левого ($N_{лп}$) и правого ($N_{пп}$) предсердий:

$$N_{лп} = K \cdot P_{лп} \cdot q, \quad (3)$$

$$N_{пп} = K \cdot P_{пп} \cdot q, \quad (4)$$

где $P_{лп}$ – среднее давление в левом предсердии, $P_{пп}$ – среднее давление в правом предсердии.

В клинической практике принято также определять полезную мощность левого (N_d) и правого (N_n) сердца:

$$N_a = N_{лж} - N_{лп}, \quad (5)$$

$$N_n = N_{пж} - N_{пп}. \quad (6)$$

Эффективность работы сердца, как генератора потока крови, характеризуется гемодинамическим коэффициентом полезного действия (КПД). На основе энергетических оценок (1-6) КПД левого (η_a) и правого (η_n) сердца будут определяться так:

$$\eta_a = \frac{N_{лж} - N_{лп}}{N_{лж}}, \quad (7)$$

$$\eta_n = \frac{N_{пж} - N_{пп}}{N_{пж}}. \quad (8)$$

При установившихся процессах системы кровообращения, когда кровотоков одинаков для всех звеньев сердечно-сосудистой системы (ССС), подставляя равенства (1-4) в формулы (7) и (8), η_a и η_n будут определяться следующим образом:

$$\eta_a = \frac{P_a - P_{лп}}{P_a}, \quad (9)$$

$$\eta_n = \frac{P_{ла} - P_{пп}}{P_{ла}}. \quad (10)$$

Здесь следует особо отметить, что правые части равенств (9) и (10) содержат величины (P_a , $P_{ла}$, $P_{лп}$ и $P_{пп}$), измеряемые в условиях современной кардиохирургической клиники [3-5]. Следовательно, у контролируемых больных на основе формул (9) и (10) в каждый интересующий момент можно определить КПД левого (η_a) и правого (η_n) сердца.

2. Физиологическая и клиническая значимость механического КПД сердца. Оценке эффективности работы сердца посвящен ряд физиологических исследований [2], однако предложенные количественные меры не нашли общепризнанной клинической применимости, что, вероятно, можно объяснить отсутствием всестороннего анализа и обоснования физиологической сущности и, что самое главное, выявления клинической значимости данных количественных критериев.

Раскрытие сущности КПД сердца было достигнуто преобразованием равенств (9) и (10) на основе математических моделей замкнутой сердечно-сосудистой системы [1, 4, 5]. В данных моделях взаимосвязь между основными функциональными величинами ССС (q , P_a , $P_{ла}$, $P_{лп}$, $P_{пп}$) выражается объединением законов Пуазейля, Франка-

Старлинга и условия неразрывности струи для квазистатических режимов в следующем виде:

$$P_a = q(\text{ОПС} + \beta), \quad (11)$$

$$P_{\text{ла}} = q(\text{ОЛС} + \ell), \quad (12)$$

$$P_{\text{ан}} = q \cdot \ell, \quad (13)$$

$$P_{\text{ан}} = q \cdot \beta, \quad (14)$$

где ℓ и β – показатели слабости соответственно левого и правого сердца [4, 5], ОПС – общее периферическое сопротивление, ОЛС – общее легочное сопротивление.

Подстановка уравнений (11) – (14) в равенства (9) и (10) позволяет определить КПД сердца в следующем виде:

$$\eta_n = 1 - \frac{\ell}{\text{ОПС} + \beta}, \quad (15)$$

$$\eta_n = 1 - \frac{\beta}{\text{ОЛС} + \ell}. \quad (16)$$

Примечательно, что, если формулы (9) и (10) удобны для определения КПД сердца у контролируемых больных (на основе измеряемых величин), то формулы (15) и (16) характерны для отражения физиологической и клинической значимости КПД сердца и его половин. Так, согласно формулам (15) и (16), гидравлическое сопротивление большого круга кровообращения влияет на эффективность работы левого сердца, сопротивление малого круга – правого, тогда как развитие слабости сердца (увеличение ℓ и β) отражается (хотя и разнонаправленно) на КПД обеих половин сердца:

$$\eta_n = f(\text{ОПС}, \ell, \beta),$$

$$\eta_n = f(\text{ОЛС}, \beta, \ell).$$

Итак, КПД сердца может служить количественной мерой диссипации энергии в ССС. На КПД сердца непосредственно отражается совместное влияние функционального состояния левого и правого сердца, а также констрикция и дилатация сосудистой системы.

3. *Анализ влияния параметров ССС на КПД сердца.* Анализ влияния параметров ССС (ОПС, ОЛС, ℓ и β) проводился с помощью математических моделей [1, 5] с использованием ЭВМ. Состояние ССС в норме в наших исследованиях характеризовалось численными значениями, приведенными в таблице.

Таблица

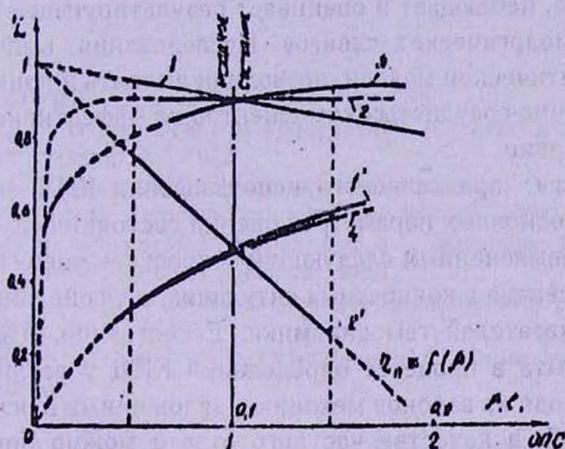
Q	P _a	P _{ла}	P _{лп}	P _{пп}	ОПС	ℓ	β	ОЛС
4800	100	18	10	10	1	0.1	0.1	0.1

В этом состоянии КПД левого и правого сердца определяются значениями:

$$\eta_n = 0,9,$$

$$\eta_n = 0.5.$$

Приняв данное состояние за исходное, с помощью математической модели изучалась реакция гемодинамики в ответ на умеренные гипо- и гиперводемические тестовые воздействия и компенсаторное изменение параметров ОПС, ОЛС, ℓ и β. На основе этих исследований были получены статические зависимости $\eta_n = f(\text{ОПС})$, $\eta_n = f(\ell)$, $\eta_n = f(\beta)$, $\eta_n = f(\text{ОЛС})$, $\eta_n = f(\ell)$, $\eta_n = f(\beta)$. Графики зависимости КПД сердца от каждого из параметров приводятся на рисунке.



Статическая характеристика зависимости КПД левого (η_n) сердца от параметров сердечно-сосудистой системы: ОПС, ОЛС, ℓ и β

Сплошными линиями на графиках показаны участки, в пределах которых при компенсаторном изменении какого-либо из параметров сохраняется устойчивое функционирование гемодинамики в физиологически допустимых пределах. Результаты анализа позволяют выделить и понять влияние ряда патологических сдвигов на КПД сердца.

Слабость левого сердца, количественно характеризуемая увели-

чением параметра ℓ , приводит к снижению КПД левого сердца и одновременно к увеличению КПД правого сердца. В частности, увеличение параметра ℓ на 50% от исходного значения сопровождается 10% уменьшением η_n и на 30% — увеличением η_n (кривые 1 и 1').

Слабость правого сердца, численно характеризуемая увеличением параметра β , влечет за собой значительное снижение КПД правого сердца, тогда как КПД левого сердца при этом остается практически неизменным. Так, увеличение на 25% от исходного значения приводит к 50% уменьшению η_n , а увеличение η_n не достигает даже 1% (кривые 2 и 2').

Вазоконстрикция и увеличение ОПС приводят к некоторому увеличению КПД левого сердца. В ответ на констрикцию легочного сосудистого ложа и увеличение ОЛС повышается КПД правого сердца. Аналогично вазодилатация и уменьшение ОПС и ОЛС характеризуются снижением соответственно КПД левого и правого желудочков сердца. В частности, в ответ на 50% увеличение ОПС КПД левого сердца увеличивается на 5%, а 25% увеличение ОЛС приводит к 20% увеличению η_n (кривые 3 и 4).

Важно отметить, что выделенные элементарные взаимоотношения практически в отдельности не встречаются. В клинической практике врач, как правило, наблюдает и оценивает результирующее проявление данных патофизиологических сдвигов. Исследования, выполненные с помощью математической модели, позволили выявить и понять влияние каждого из сердечно-сосудистых компонентов на эффективность работы сердца и его половин.

Что касается практического использования КПД сердца в качестве одного из основных параметров оценки состояния ССС больного, здесь остается невыясненным следующий вопрос: как оценить динамику изменения КПД сердца в конкретных ситуациях, на фоне общепринятых клинических показателей гемодинамики. Естественно, ответ требует клинического опыта в процессе определения КПД у различных больных. Однако, исходя из законов механики, заложенных в основу метода определения КПД, в качестве частного ответа можно привести следующее рассуждение.

При численном значении η_n (кривая 1) левое сердце 85% воспроизводимой энергии затрачивает на преодоление сил вязкого трения в сосудистой системе. Оставшиеся 15% механической энергии расходуются в левом желудочке на преодоление упругих сил (при систоле). При сердечной недостаточности (слабости), в отличие от условий в норме или сосудистой недостаточности, увеличение КПД сердца следует оценить как отрицательную реакцию, поскольку при этом уменьшается энергия, затрачиваемая на работу слабого сердца.

Սրտի մղման ֆունկցիայի արդյունավետության գնահատումը

Ա.Ս. Աբրահամյան, Ս.Լ. Վարդանյան

Հիմնվելով սիրտ-անոթային համակարգի պարփակ մաթեմատիկական մոդելի վրա, բացահայտված են սրտի մեխանիկական օգտակար գործողության գործակցի վրա ներգործող մի շարք հետվիրահատական պաթոֆիզիոլոգիական շեղումների (հիպո- և հիպերվոլեմիա, սրտի անբավարարություն, անոթային սպազմ և լայնացում) ստատիկ բնութագրերը:

Evaluation of the heart pumping function effectivity

A.S.Abrahamyan, S.L. Vardanyan

Based on the analysis with the help of mathematical model of the closed cardiovascular system there are revealed statistical characteristics of the effects of different postsurgical pathophysiologic shifts (hypo- and hypervolemia, cardiac failure, vasoconstriction and vasidilatation) on the mechanical efficiency of the heart.

Литература

1. *Абрамян А.С.* В кн.: Вопросы кибернетики (регуляция и саморегуляция вегетативных функций). М., 1977.
2. *Абрамян А.С., Худавердян Д.Н.* Математические модели системы кровообращения в экспериментальной и клинической медицине. Ереван, 1996.
3. *Балантер И.Б., Ханин М.А., Чернавский Д.С.* Введение в математическое моделирование патологических процессов. 1980.
4. *Allan L. D., Tynan M.J., Campbeii S.* Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. Br. Heart J., 1980, v.44, p.444-451.
5. *Allan L. D., Tynan M.J., Campbeii S.* Fetal echocardiography. <Echocardiography>, Edinburgh, 1982, p. 144-164.

Соотношение стоимость–эффективность для периндоприла, лизиноприла и эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью

М. Р. Геворкян, А.Е.Саакян

*Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий
0001, Ереван, ул. Московян, 15*

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фармакоэкономический анализ, соотношение стоимость–эффективность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

В последние годы большое внимание уделяется фармакоэкономике используемых методов лечения. Этот интерес обусловлен несколькими факторами, наиболее важными из которых являются повышение стоимости медицинской помощи и появление альтернативных методов лечения одного и того же заболевания, имеющих не только различную клиническую эффективность, но и различную стоимость [4,5,9,13,15]. Вместе с тем проблема относительной ограниченности средств, выделяемых на здравоохранение, остается актуальной в большинстве экономически развитых странах [6-8,10,12]. Фармакоэкономический анализ позволяет выявить соотношение между стоимостью лечения и его эффективностью. Показатели экономической оценки эффективности лечения в настоящее время являются критериями, позволяющими в конкретной клинической ситуации выбирать наиболее приемлемый вид лечения с учетом его эффективности и стоимости, а для здравоохранения в целом – оптимальным образом распределить ограниченные ресурсы [3,11,14,16].

Целью настоящего исследования явилась сравнительная характеристика трех альтернативных препаратов с различными эффективностью и стоимостью (периндоприл, лизиноприл, эналаприл).

Материал и методы

В исследование было включено 176 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II – III функционального класса по

классификации NYHA с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда (ИМ), в том числе 80 больных, находящихся под наблюдением специалистов первичного медицинского звена и 96 больных, госпитализированных в клиники г. Еревана. Среди больных было 119 мужчин (средний возраст $57,2 \pm 4,7$ лет) и 57 женщин (средний возраст $57,9 \pm 4,6$ лет).

Пациентам, находящимся под наблюдением специалистов первичного медицинского звена, в составе стандартной комбинированной терапии ХСН назначался один из трех ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ): периндоприл в дозе 2-8 мг в день (I группа), лизиноприл в дозе 5-20 мг в день (II группа) и эналаприл в дозе 5-20 мг в день (III группа). По остальным препаратам группы были сопоставимы.

Наличие одного из трех ингибиторов АПФ (периндоприла, лизиноприла или эналаприла) в составе продолжительной (не менее 12 месяцев) стандартной комбинированной терапии ХСН, назначенной в медицинских учреждениях первичного звена на догоспитальном этапе, являлось обязательным условием включения пациентов, госпитализированных в клиники г. Еревана, в исследование. По остальным препаратам обследуемые пациенты были сопоставимы.

С использованием соотношения стоимость – эффективность для периндоприла, лизиноприла и эналаприла мы сравнивали при одинаковых показаниях три альтернативных препарата с различными эффективностью и стоимостью с целью выбора варианта с наименьшим $Keff$, то есть удельной стоимости в расчете на единицу эффекта. $Keff$ определяли по формуле:

$$Keff = Cost \text{ (суммарные затраты)} / Eff \text{ (эффективность)}.$$

Статистическая обработка материала выполнена с использованием критерия t Стьюдента (показатели считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Путем анализа соотношения стоимость – эффективность для периндоприла, лизиноприла и эналаприла мы сравнивали при одинаковых показаниях три альтернативных препарата с различными эффективностью и стоимостью.

В табл. 1 приведены значения стоимости, эффективности и $Keff$ для периндоприла, лизиноприла и эналаприла. Учитывалась стоимость лечения одним из этих препаратов одного больного в течение одного месяца (за основу брали среднюю стоимость препаратов в аптечной сети г. Еревана).

Для периндоприла $Keff$ вычисляли следующим образом: 4,5 тысяч драмов ($Cost$) : 0,7 единиц (Eff) = 6,43 тысяч драмов /ед.; для лизи-

ноприла $Keff = 4,5$ тысяч драмов (Cost) : $0,5$ единиц (Eff) = $9,00$ тысяч драмов /ед.; для эналаприла $Keff = 3,0$ тысячи драмов (Cost) : $0,3$ единиц (Eff) = $10,00$ тысяч драмов /ед.

Как следует из табл. 1, периндоприл и лизиноприл обладают одинаковой стоимостью, но в то же время наименьший, по сравнению с лизиноприлом и эналаприлом, $Keff$ у периндоприла, что отражает максимальную величину эффективности. Несмотря на наименьшую, по сравнению с периндоприлом и лизиноприлом, стоимость, у эналаприла наибольший $Keff$, то есть наименьшая эффективность.

Таблица 1

Значения стоимости, эффективности, коэффициентов затратной эффективности ($Keff$) для периндоприла (П), лизиноприла (Л) и эналаприла (Э)

Показатель	Группа		
	П	Л	Э
Стоимость в тыс. драмов, 1 больной / 1 месяц	4,5	4,5	3,0
Эффективность, ед.	0,7	0,5	0,3
$Keff$, тыс. драмов / ед.	6,43	9,00	10,00

Полученные данные можно отобразить в виде диаграммы (рис. 1). Диаграмма наглядно демонстрирует взаимосвязь между эффективностью препарата и $Keff$: чем меньше $Keff$, тем меньшую стоимость надо заплатить за единицу эффекта и, следовательно, тем меньше величина угла, образованного отрезком, соединяющим точку, соответствующую препарату на диаграмме, с началом координат и осью эффективности (рис. 1).

В ряде случаев, шкала эффективности может быть выбрана таким образом, что с ростом ее значений эффективность терапии падает. В нашем исследовании в качестве критерия эффективности терапии служила частота повторных госпитализаций. То есть, чем больше было число повторных госпитализаций, тем эффективной оценивалась терапия.

На рис.2 продемонстрировано соотношение стоимость–эффективность для периндоприла, лизиноприла и эналаприла по частоте повторных госпитализаций. С учетом того, что по остальным параметрам (пол, возраст, методы обследования и остальные препараты в составе

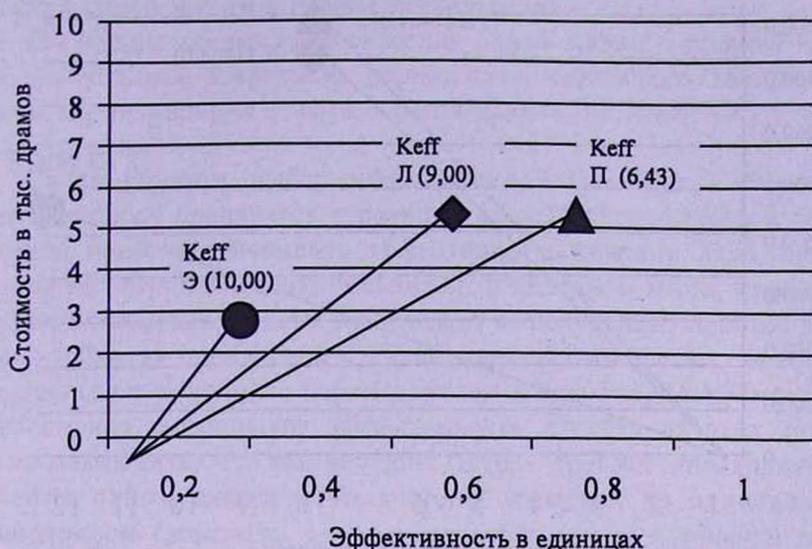


Рис. 1. Диаграмма «стоимость–эффективность» для периндоприла (П), лизиноприла (Л) и эналаприла (Э)

стандартной комбинированной терапии ХСН) группы были сопоставимы, при сравнении в нашем исследовании бралась во внимание лишь стоимость лечения одним из трех ингибиторов АПФ определенного (одинакового) числа больных в течение 12 месяцев (по 1404,0 тысяч драмов для периндоприла и лизиноприла и 936,0 тысяч драмов для эналаприла). Чем больше по шкале значение числа госпитализаций, тем эффективность препарата меньше.

Как следует из рис.2, одинаковой эффективностью при одинаковой стоимости (в расчете на одинаковое число больных) обладают периндоприл и лизиноприл (по 6 повторных госпитализаций в течение 12-месячного периода наблюдения). Наименьшей эффективностью, несмотря на относительную дешевизну, обладает эналаприл (13 повторных госпитализаций за исследуемый период).

В табл.2 приведены данные моделирования стоимости ХСН ингибиторами АПФ: средняя доза препарата, стоимость года терапии, уровень повышения фракции выброса по результатам терапии и K_{eff} (стоимость повышения фракции выброса на 1% в год). Из таблицы следует, что наименьшие годовые затраты у эналаприла, однако, наиболее эффективно повышает фракцию выброса периндоприла при одинаковой с лизиноприлом стоимостью.

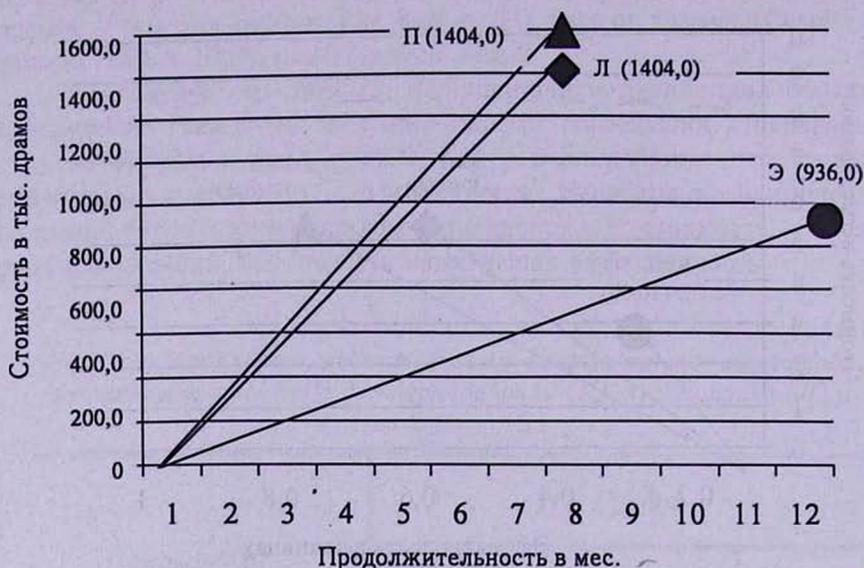


Рис. 2. Диаграмма «стоимость – эффективность» по частоте повторных госпитализаций для периндоприла (П), лизиноприла (Л) и эналаприла (Э) у больных с хронической сердечной недостаточностью

Таблица 2
Стоимость терапии хронической сердечной недостаточности периндоприлом, лизиноприлом и эналаприлом

Препарат	Доза, мг	Стоимость за год, тыс. драмов	Увеличение фракции выброса, %	Кэфф, тыс. драмов
Периндоприл	8	1404,0	9,6	146,3
Лизиноприл	20	1404,0	9,4	149,0
Эналаприл	20	936,0	4,8	195,0

По нашим данным, 12-месячный курс лечения периндоприлом позволяет предотвратить 964 смерти из 1000, за тот же период лечения лизиноприлом – 923 смерти из 1000, эналаприлом – 885 смертей из 1000 [1,2]. Делением 1000 на число предотвращенных смертей определяли, сколько пациентов необходимо пролечить для спасения одной жизни. Затем путем умножения полученного числа на стоимость препа-

рата за год получали количество необходимых затрат на препарат для спасения одной жизни в период исследования.

По нашим данным, для спасения одной жизни в течение одного года необходимые затраты на периндоприл составляют 1460,2 тысяч драмов, на лизиноприл – 1516,3 тысяч драмов, на эналаприл – 1057,7 тысяч драмов.

Таким образом, выбор оптимального ингибитора АПФ из трех альтернативных препаратов с позиции фармакоэкономической эффективности позволяет повысить эффективность лечения ХСН, снизить затраты на госпитализацию больных и, в конечном итоге, приводит к экономии денежных средств. Как следует из полученных данных, периндоприл, обладая одинаковой с лизиноприлом стоимостью, имеет наибольшую (по сравнению с периндоприлом и лизиноприлом) стоимость, у эналаприла наименьшая эффективность. Исходя из этих данных, можно заключить, что наименьших затрат требует эналаприл. Для спасения одной жизни периндоприл, несмотря на одинаковую с лизиноприлом стоимость, требует меньших затрат в течение одного года (на 56,1 тысяч драмов), чем лизиноприл.

Поступила 14.05.10

Ծախս-արդյունավետություն հարաբերակցությունը պերինդոպրիլի, լիզինոպրիլի և էնալապրիլի համար քրոնիկ սրտային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ

Մ. Ռ. Գևորգյան, Ա. Ե. Սահակյան

Վերջին ժամանակներս մեծ գիտական հետաքրքրություն են ձեռք բերել քրոնիկ սրտային անբավարարության ռազիոնալ դեղաբուժության հարցերը, որով նպատակահարմար համադրվում են անվտանգությունը, արդյունավետությունն ու համեմատաբար ոչ բարձր դեղաբուժական ծախսերը: Ներկա աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել երեք անգիոտենզին-փոխակերպող ֆերմենտի ինհիբիտորների (պերինդոպրիլ, լիզինոպրիլ, էնալապրիլ) համեմատական ծախս-արդյունավետությունը: Քրոնիկ սրտային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ պերինդոպրիլի, լիզինոպրիլի և էնալապրիլի կիրառման դեղատնտեսագիտական վերլուծության արդյունքները ցույց են տալիս պերինդոպրիլի դեղաբուժական առավել արդյունավետությունը լիզինոպրիլի և էնալապրիլի համեմատությամբ:

Cost-effectiveness ratio for perindopril, lisinopril and enalapril in patients with heart failure

M. R. Gevorgyan, A. Ye. Sahakyan

In the last years the rationality of heart failure treatment has become one of the interesting aspects of therapy. This rationality is based on efficacy, safety and low cost of treatment. The aim of this study was to demonstrate the comparative pharmacoeconomical efficacy of three ACE inhibitors: perindopril, lisinopril and enalapril. The main cost of heart failure is the cost of hospitalization. The comparative cost-effectiveness ratio for the use of perindopril, lisinopril or enalapril has demonstrated higher effectiveness of treatment with perindopril compared with lisinopril and enalapril in patients with chronic heart failure.

Литература

1. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М., 2000.
2. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О.* от имени рабочей группы ОССН. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных с ХСН в реальной практике (по обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН, ЖСН, 2003, 3(4).
3. *Кобина С.А.* Экономика здравоохранения. Введение в фармакоэкономику. Ремедиум, 1999, 4, с.38-44.
4. *Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А.* Формулярная система лекарственного обеспечения. Самарский медицинский журнал, 2002, 1, с. 35-37.
5. *Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А.* Проблемы рационального использования лекарственных средств в клинической практике. Клиническая фармакология и терапия, 2003, с. 3, с. 64-66.
6. *Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А.* Испытания лекарственных средств и их оценка с позиций доказательной медицины. Медицинское обозрение «Медицина и фармация», 2004, 13, с.12-13.
7. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н.* Клиническая фармакология. М., 1991, 1, с.11-16.
8. *Методы экономической оценки программ и проектов в сфере здравоохранения.* Учебное руководство, под ред. Н.Б.Окушко, Кемерово, 2000.
9. *Филипс С., Томпсон Г.* Что такое затратная эффективность? . Клиническая фармакология и терапия, 1999, 1, с.51-53.
10. *Abosedo O.A.* Self-medication: an important aspect of primary health care. Soc.Sci.Med.,1984;19:699-703.
11. *Campbell H., Hotchkiss R., Bradshaw N. et al.* Integrated care pathways. BMJ,1998; 316:133-137.
12. *Coulter A., Ham C.* The global challenge of health care rationing. Buckingham (UK): Open University Press,2000.
13. *Doubilet P, Weinstein M.C., McNeil B.J.* Use and misuse of the term "Cost effective" in medicine. N. Eng. J. of Med. ,1986;314:253-255.
14. *Gerbrandt K.R., Yedinak K.C.* Formulary Management of ACE inhibitors. Pharmacoeconomics,1996;10 (6):594-613.
15. *Glaziou P.* Using cost-effectiveness for subsidy decisions. Heart,1998;79:7-8.
16. *Malek M.* Health economics of heart failure. Heart,1999; 82(suppl IV):IV11-IV13.

Ակադեմիկոս Էմիլ Սամսոնի Գաբրիելյանի հիշատակին



Այսօրից հեռացավ Հայաստանի Հանրապետության Գիտությունների ազգային ակադեմիայի իսկական անդամ, ՀՀ Առողջապահության նախարարությանն առընթեր Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների գործակալության տնօրեն, բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Էմիլ Սամսոնի Գաբրիելյանը, իր գործունեությամբ խորը հետք թողնելով Հայաստանի առողջապահության և բժշկագիտության զարգացման մեջ:

Է. Ս. Գաբրիելյանը ծնվել է 31.01.1931 թ.-ին ք. Աշտարակում: 1954 թ.-ին ավարտել է Երևանի պետական բժշկական ինստիտուտը:

Նա անցել է բեղմնավոր ստեղծագործական ուղի, աշխատելով

- 1971-1975թթ. Երևանի բժշկական ինստիտուտի ռեկտոր;

- 1975-1989թթ. ՀԽՍՀ առողջապահության նախարար;

- 1988-1994թթ. Երևանի բժշկական ինստիտուտի դեղաբանության ամբիոնի վարիչ;

- 1992 թվականից՝ ՀՀ Առողջապահության նախարարությանն առընթեր Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների գործակալության տնօրեն;

- 1994 – 2006 թթ.՝ ՀՀԳԱԱ փոխպրեզիդենտ և Բնական գիտությունների բաժանմունքի ակադեմիկոս-քարտուղար, ՀՀԳԱԱ նախագահության անդամ:

Է.Գաբրիելյանն իր ամբողջ գործունեության ընթացքում, գերազանց կատարելով իր վրա դրված պարտականությունները, մնացել է մվիրված գիտությանը՝ համատեղելով աշխատանքը Բժշկական ինստիտուտի դեղաբանության ամբիոնի պրոֆեսորի և Արյան շրջանառության դեղաբանության գիտահետազոտական լաբորատորիայի վարիչի պարտականությունների հետ:

Նրա նախաձեռնությամբ իրականացվել են մի շարք միջոցառումներ, որոնք սկզբունքային նշանակություն են ունեցել հանրապետության առողջապահության և բժշկագիտության զարգացման համար:

Անվանի գիտնականը, որի անունը վաղուց դուրս է եկել հանրապետության սահմաններից, պատրաստել է 11 դոկտոր և 18 թեկնածու, ակտիվորեն մասնակցել Հայաստանում դեղաբանության զարգացմանը՝ իր ավանդը ներդնելով բժշկագիտության բնագավառի առաջընթացում:

Է.Գաբրիելյանը կազմակերպել է դեղաբանների համամիութենական համագումար, սովետահնդկական գիտաժողով, ուղեղի արյան շրջանառությանը մվիրված կոնֆերանսներ, խմբագրել մի շարք մեծարժեք աշխատություններ:

Էմիլ Գաբրիելյանի գիտական աշխատանքների ցուցակն ընդգրկում է ավելի քան 330 անվանում, այդ թվում՝ 4 մենագրություն, 4 դասագիրք և «Լինել թե չլինել», «Փլուզում» գրքերը: Է.Գաբրիելյանի մենագրությունները բարձր են գնահատել այնպիսի խոշոր գիտնականներ, ինչպիսիք են Ա.Մ.Հարպերը, Գ.Մ. Դոուլը, Ա.Վ.Վալդմանը, Մ.Գ. Մաշկովսկին, Վ.Վ.Չակուսովը, Ե.Ի. Չազովը և ուրիշներ: Նրա ստացած ավյալները հնարավորություն ընձեռեցին առաջադրելու նոր հայեցակարգ հեմատոզեն անգիոսպազմի արդյունքում ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների մեխանիզմի մասին: Անվանի գիտնականը իր գիտական արդյունքների մասին բազմիցս հանդես է եկել միջազգային գիտա-ժողովներում, այդ թվում՝ Մյունխենում, Ման-Ֆրանցիսկոյում, Հելսինկիում, Փարիզում, Տոկիոյում, Լոնդոնում, Սարաևոյում, Լոս-Անջելոսում և այլուր:

Անվանի գիտնականը ներկայացված է միջազգային 10 հանրագիտարաններում:

Գիտնականն արժանացել է բազմաթիվ մրցանակների, միջազգային և կառավարական պարգևների և շնորհների:

Ակադեմիկոս Է.Գաբրիելյանը առաջին հայ գիտնականն է, որն արժանացել է Միավորված ազգերի գիտության, կրթության և մշակույթի կազմակերպության (ՅՈՒՆԵՍԿՕ) միջազգային Կալինգայի մրցանակին, որին մինչև այժմ արժանացել են աշխարհի գիտության և մշակույթի ընդամենը 53 ականավոր գործիչներ:

Է.Ս.Գաբրիելյանի համար գիտության նվաճումները ժողովրդական լայն զանգվածներին հասցնելու հրամայականը միշտ եղել է կարևոր խնդիր: Այսպես, ՅՈՒՆԵՍԿՕ-ի Կալինգայի անվան մրցանակի հանձնըման արարողությունից հետո նա ասաց. «...գիտության նվաճումների պոպուլյարիզացիան հասարակության բոլոր խավերի մեջ հանդիսանում է այն հզոր ուժը, որն ապահովում է ինչպես հասարակության, այնպես էլ բուն իսկ գիտության հետագա զարգացումը: Դա ապացուցում է հասարակության և գիտության զարգացման փոխհարաբերությունների պատմությունը»:

Ակադեմիկոս Է.Գաբրիելյանը, հանդիսանալով վառ անհատականություն, լինելով արտակարգ զգայուն ու բարձր ինտելեկտով օժտված, հոգեպես հարուստ ու բարեսիրտ անձնավորություն, վայելել է հայ և օտար գիտնականների ու բժիշկների սերն ու հարգանքը:

Անվանի բժիշկ-գիտնականի, առողջապահության և գիտության կազմակերպչի՝ ակադեմիկոս Էմիլ Գաբրիելյանի մահը մեծագույն կորուստ է Հայաստանի բժշկագիտության և առողջապահության համար:

ՀՀ ԳԱԱ Նախագահություն,

«Հայաստանի բժշկագիտություն» հանդեսի խմբագրական կոլեգիա

Բովանդակություն

Այնպիսի

Պետրոսյան Ռ.Ա.

Բորբոքման պրոցեսի մեխանիզմների ժամանակակից ընկալումը և սիմպաթիկ - ադրենալային համակարգի մասնակցությունը այդ գործընթացում3

Փորձարարական և կանխարգելիչ քննություն

Սկրտչյան Ա.Ա., Հայրապետյան Հ.Լ., Խաչատրյան Հ.Ֆ., Գևորգյան Ա.Գ., Գևորգյան Գ.Ա.
Երկկամային հյուսվածքի վնասման որոշ կենսաքիմիական առանձնահատկությունները
երկարատև ճգման համախտանիշի ժամանակ18

Սիմոնյան Լ.Գ.

Միզածորանի և միզապարկի միացման հատվածի ինքնաբերական էլեկտրական ակտիվությունը, բնութագրերի համեմատական վերլուծություն կատուների և առնետների համար (հաղորդագրություն 1)24

Սիմոնյան Լ.Գ., Վանցյան Վ.Յ., Մեյրոնյան Ն.Ն., Ղազարյան Զ.Վ.

Անեմիզացիայի ազդեցությունը առնետների միզածորանի դիստալ հատվածի էլեկտրական ակտիվության բնութագրերի վրա (հաղորդագրություն 2)32

Միրզոյան Է.Ա.

Կապույտ բծի ֆոնային ազդակային ակտիվության համեմատական վերլուծությունը վերահսկիչ և պարաթիրեոպրիվ առնետների մոտ40

Կլինիկական քննություն

Սուրիսայան Ա.Գ., Դավթյան Տ.Կ., Ալեքսանյան Յու.Թ.

Lactobacillus acidophilus-ի ազդեցությունը մարդու կուլտիվացվող մոնոցիանների էնդոտոքսինային տոլերանտության ինդեքսի վրա46

Հակոբյան Լ.Հ., Ալեքսանյան Յու.Թ.

Ստամոքս-աղիքային համակարգում միտրատների վերականգնումը որպես կանցերոզի ազդեցության ռիսկ52

Հովհաննիսյան Գ.Ա., Բարսյան Ժ.Ռ., Հարությունյան Ն.Ս., Լալայան Ա.Ա.,

Ղազարյան Ա.Է., Մարգարյան Ա.Վ., Ալեքսանյան Յու.Թ.

Proteus mirabilis-ի և *Proteus vulgaris*-ի շտամների զգայունությունը հակաբիոտիկների և ախտահանիչների հանդեպ59

Տեր-Գալստյան Ա.Ա., Գալստյան Ար.Ա., Մովսեսյան Ս.Ա., Դավթյան Ա.Ռ., Կիրակոսյան Ե.Ս.

Ժառանգական պաթոլոգիայի ժամանակ կրծքավանդակի և ողնաշարի դեֆորմացիայով հիվանդ երեխաների և դեռահասաների սրտի և որովայնի խոռոչի գերձայնային հետազոտության տվյալները64

Թոխունց Կ.Հ., Սկրտչյան Բ.Բ., Մովսեսյան Ս.Ա.

Էխոգրաֆիկ մոնիտորինգը, լապարոսկոպիկ հայտնաբերումները եւ էնդոմետրիումի հիստոմորֆոլոգիական պատկերը քրոնիկ, ոչ սպեցիֆիկ սալպինգոֆորիտով հիվանդների մոտ75

Հովսեփյան Ս.Ժ.

Հնպատիտ C վիրուսային վարակի շճարանական և մոլեկուլային գենետիկ հետազոտությունների համեմատական բնութագիրը որոշ ռիսկային խմբերում 82

Ղազարյան Ա.Վ., Հակոբյան Ի.Ս., Թոփչյան Հ.Վ., Հովհաննիսյան Ա.Ս.

Յոդի կոմպլեքսներ պարունակող արտաքին օգտագործման դեղամիջոցների հակամանրէային ազդեցության համեմատական վերլուծությունը90

Մարգարյան Ա.Գ.

Բժիշկ-հոգեբույժի առողջական վիճակի վերաբերյալ96

Աբրահամյան Ա.Ս., Վարդանյան Ս.Լ.

Մրտի մղման ֆունկցիայի արդյունավետության գնահատումը102

Գևորգյան Մ.Ռ., Սահակյան Ա.Ե.

Ծախս-արդյունավետություն հարաբերակցությունը պերիդոտապրիլի, լիզինոպրիլի և էնալապրիլի համար քրոնիկ սրտային անբավարարություն ունեցող հիվանդների մոտ108

Ակադեմիկոս Էմիլ Սամսոնի Գաբրիելյանի հիշատակին115

Содержание

Обзоры

Петросян Р.А.

Современные направления в понимании процессов воспаления и роли симпатoadренальной системы в модуляции воспаления3

Экспериментальная и профилактическая медицина

Мкртчян А.А., Айрапетян Р.Л., Хачатрян Г.Ф., Геворкян А.Г., Геворкян Г.А.

Некоторые биохимические особенности повреждения почечной ткани при синдроме длительного раздавливания18

Симонян Л.Г.

Спонтанная электрическая активность области соединения мочеточника с мочевым пузырем: сравнительный анализ характеристик для кошек и крыс (сообщение 1)24

Симонян Л.Г., Ванцян В.Ц., Мелконян Н.Н., Казарян К.В.

Влияние анемизации на характеристики электрической активности дистальной области мочеточника крыс (сообщение 2) 32

Мирзоян Э.А.

Сравнительный анализ фоновой импульсной активности нейронов голубого пятна у контрольных и паратиреопривных крыс40

Клиническая медицина

Сукиасян А.Г., Давтян Т.К., Алексанян Ю.Т.

Влияние *Lactobacillus acidophilus* на индукцию эндотоксиновой толерантности культивируемых моноцитов человека46

Акопян Л.Г., Алексанян Ю.Т.

Восстановление нитратов в желудочно-кишечном тракте – риск канцерогенного действия52

Оганесян Г.А., Ж.Р.Бабаян, Н.М.Арутюнян, А.А.Лалаян, А.Э.Казарян, А.В.Маргарян, Ю.Т.Алексанян

Чувствительность штаммов *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris* к антибиотикам и дезинфектантам59

Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А., Мовсесян М.А., Давтян А.Р., Киракосян Е.С.

Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости у детей и подростков с деформацией грудной клетки и позвоночника при наследственной патологии .. 64

Тохунц К.А., Мкртчян Б.Б., Мовсесян С.А.

Эхографический мониторинг, лапароскопические находки и гистоморфологическая картина эндометрия у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом75

Овсепян М.Ж.

Сравнительная характеристика серологических и молекулярно-генетических исследований вирусного гепатита С в определенных группах риска82

Казарян А.В., Акопян И.С., Топчян А.В., Оганесян А.С.

Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов для наружного применения, содержащих комплексы йода90

Маркарян А.Г.

О состоянии здоровья врача-психиатра..... 96

Абрамян А.С., Варданян С.Л.

Оценка эффективности насосной функции сердца102

Геворкян М.Р., Саакян А.Е.

Соотношение стоимость–эффективность для периндоприла, лизиноприла и эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью108

Памяти академика Эмиля Самсоновича Габриеляна115

Contents

Reviews

Petrosyan R.A.

Sympathetic neural system and the mechanisms of inflammation3

Experimental and Preventive Medicine

Mkrtychyan A.A., Hayrapetyan H.L., Khachatryan H.F., Guevorkian A.G., Kevorkian G.A.

Some biochemical peculiarities of kidney tissue damage at crush syndrome18

Simonyan L.G.

Spontaneous electrical activity of ureteral junction with urinary bladder area: a comparative analysis of properties for cats and rats (report 1)24

Simonyan L.G., Vantsyan V.Ts., Melkonyan N.N., Kazaryan K.V.

The effect of anemia on the characteristics of electrical activity of rat ureteral distal zone (report 2) 32

Mirzoyan E.A.

Comparative analysis of the locus coeruleus neurons background impulse activity in control and parathyroidectomized rats40

Clinical Medicine

*Sukiasyan A.G., Davtyan T.K., Aleksanyan Yu.T.*Influence of *Lactobacillus acidophilus* on the induction of endotoxin tolerance of human cultivated monocytes46*Hakobyan L.H., Aleksanyan Yu.T.*

The restoration of nitrates in gastrointestinal tract as a cancerogenic effect risk52

*Hovhannisyan G.A., Babayan J.R., Harutyunyan N.M., Lalayan A.A., Ghazaryan A.E., Margaryan A.V., Aleksanyan Yu.T.*Susceptibility of the strains of *P. mirabilis* and *P. vulgaris* to antibiotics and disinfectants59*Ter-Galstyan A.A., Galstyan Ar.A., Movsesyan M.A., Davtyan A.R., Kirakosyan E.S.*

Echocardiography and abdominal ultrasound study in children and adolescents with chest and spinal column deformation at hereditary pathology64

Tokhunts K.H., Mkrtychyan B.B., Movsesyan S.A.

Ultrasound monitoring, laparoscopic data and histomorphological endometrial picture of patients with chronic non-specific salpingoophoritis75

Hovsepian M.Zh.

Comparative characteristics of serologic and molecular-genetical findings of viral hepatitis C in some risk groups in Armenia82

Ghazaryan A.V., Hakobyan I.S., Topchyan H.V., Hovhannisyan A.S.

Comparative analysis of antibacterial action of preparations for external use containing complexes of iodine90

Margaryan A.G.

About the state of health of the doctors-psychiatrists96

Abrahamyan A.S., Vardanyan S.L.

Evaluation of the heart pumping function effectivity102

Gevorgyan M.R., Sahakyan A.Ye.

Cost-effectiveness ratio for perindopril, lisinopril and enalapril in patients with heart failure ..108

In the Memory of Academician Emil S. Gabrielyan115