

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 ԵՐԿՐԱՆ, 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. Ստամբոլցյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Արրահամյան, Կ.Գ. Աղամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան, Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Ի. Աղաջանով, Ս.Խ. Ավդալբեկյան, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր (ԱՄՆ), 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. Մելիք-Փաշայան, Ռ.Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան), Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարոյանյան, Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Ռ.Պ. Ստամբոլցյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, 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), 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. Stamboltzian

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanov, S.Kh. Avdalbekyan, V.P. Ayvazyan, A.V. Aznauryan, L.G. Barsegyan, A. Brekher (USA), L. Dini (Italy), D.H. Dumanyan, 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. Mkrtchian, R.G. Oganov (Russia), A.V. Prokhorov (Belarus), H.V. Sarukhanian, S.B. Seredenin (Russia), R.P. Stamboltzian, Z. A. Ter-Avetikyan, I.I. Zinkovich (Ukraine)

Обзоры

УДК 616 - 056.43: 616.3 - 036.2

Клинико-эпидемиологические аспекты пищевой аллергии**З. Г. Каликян***Национальный институт здравоохранения МЗ РА
0051, Ереван, пр.Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: пищевая аллергия, распространенность, клинические проявления, причинно-значимые аллергены

В настоящее время до 30% населения планеты страдают аллергическими болезнями, среди которых значительную часть занимает пищевая аллергия (ПА), ставшая в последние десятилетия глобальной медико-социальной проблемой. Постоянный рост пищевой аллергии связан со многими причинами, в том числе – с изменением системы производства продовольственных товаров, появлением новых технологий переработки пищевых продуктов, широким использованием консервантов, пищевых добавок, ароматизаторов и химических красителей; добавлением в корм животных и птиц антибиотиков и гормональных стимуляторов, насыщением овощей и фруктов пестицидами, появлением генетически модифицированной пищи и отсутствием сведений о ее влиянии на течение и возникновение пищевой аллергии [2, 18, 25].

При обычном питании в течение суток человек получает в среднем около 120 потенциальных пищевых аллергенов, представляющих собой белки (гликопротеины). К особенностям пищевых аллергенов относится способность изменять антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов. Так, нагревание приводит к денатурации белка, при которой одни пищевые продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными. Среди пищевых продуктов выделяют пищевые аллергены животного и растительного происхождения. В первые годы жизни они занимают основное место среди сенсibilизирующих факторов, что впоследствии приводит к началу многих аллергических заболеваний [3, 25].

По оценкам специалистов, не менее 6 % детей и 2 % взрослых страдают ПА, причем ее проявления имеют выраженные возрастные особенности. Аллергические реакции, связанные с приемом пищевых продуктов, могут проявляться множеством симптомов, обусловленных вовлечением в патологический процесс различных органов и систем.

Чаще сенсibilизация к продуктам питания наблюдается у лиц с аллергической патологией: 63 % больных крапивницей, 48 % – атопическим дерматитом (АД), 45 % страдающих сезонным аллергическим ринитом (САР/поллиноз), 17 % пациентов с бронхиальной астмой (БА), 15 % – с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР). При этом у пациентов могут быть перекрестные реакции между пыльцевыми, пищевыми, лекарственными, эпидермальными и бытовыми аллергенами. Особенно часто (в среднем 55 %) пищевая аллергия наблюдается у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [2, 7, 25, 26, 28].

Согласно пересмотренной номенклатуре Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСI) и Всемирной аллергологической организации (WAO), все неблагоприятные реакции на пищу входят в понятие пищевой гиперчувствительности (ПГ). Строго говоря, термин *пищевая аллергия* следует использовать, когда процесс протекает при участии иммунологических механизмов, включающих как IgE-опосредованные, так и не IgE-опосредованные реакции. В подавляющем большинстве случаев аллергическая гиперчувствительность или иммунные реакции к пище, часто именующиеся истинной пищевой аллергией, связаны с IgE-опосредованными механизмами. Все другие реакции, которые многими специалистами называются пищевой непереносимостью или ложной пищевой аллергией (пищевая псевдоаллергия), следует относить к неаллергической пищевой гиперчувствительности [11, 12, 26]. Современная классификация неблагоприятных реакций на пищу представлена на рис. 1.



Рис. 1. Классификация неблагоприятных реакций на пищу (ЕААСI, 2001; WAO, 2003)

Следует отметить, что аллергическая и неаллергическая пищевая гиперчувствительность часто проявляется сходными симптомами, а дифференциальная диагностика основана на тщательно собранном

анамнезе и проведении необходимых клинико-лабораторных исследований. Диагноз аллергической пищевой гиперчувствительности может быть поставлен уже после проведения кожных аллергических проб и/или определения общего и специфического IgE в сыворотке крови больных. Однако основой окончательного подтверждения диагноза IgE-опосредованной аллергической реакции является оральная провокационная проба с пищевыми продуктами, которая проводится методиками открытого (ОПТ) и двойного слепого плацебо-контролируемого провокационного тестирования (ДСПКПТ). В связи с тем, что метод ДСПКПТ, считающийся золотым диагностическим стандартом, дорог, трудоемок и в большей степени зависит от уровня согласия пациентов, для подтверждения аллергического механизма развития пищевой гиперчувствительности чаще используется ОПТ, который, согласно принятым диагностическим протоколам, также обладает высокой, а в некоторых случаях даже большей доказательностью, чем ДСПКПТ [2, 26, 29].

За последние годы, в связи с растущей обеспокоенностью проблемой аллергической пищевой гиперчувствительности, в разных странах было проведено множество различных исследований, имеющих целью изучить эпидемиологию, механизмы развития и этиологические факторы ПА, а также ее социально-экономическую значимость и влияние на качество жизни населения и его отдельных групп [3, 7, 15, 18].

В Армении также отмечается рост пищевой аллергии, однако в доступной нам литературе были обнаружены крайне малочисленные публикации, освещающие проблему ПА у нас в стране, при этом среди них не оказалось ни одной работы, посвященной исследованию распространенности и другим эпидемиологическим аспектам данной проблемы.

Материал и методы

Из доступных нам более 400 зарубежных и отечественных научных работ относительно пищевой аллергии и гиперчувствительности были выделены 43 работы по изучению клинико-эпидемиологических аспектов ПА, часть которых была затем исключена из анализа.

Критериями исключения явились:

- изучение распространенности ПА к какому-либо отдельному пищевому продукту, например яичному белку, арахису, рыбе и т.д.;
- проведение исследований только в группах больных с установленным диагнозом аллергического заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма);
- исследования по обращаемости или по методу "случай-контроль", которые не дают возможности достоверно оценить рас-

пространенность гиперчувствительности к пище среди населения.

Итак, в анализ включены 22 научные работы, опубликованные в период с 1994 по 2009 гг., которые посвящены популяционным исследованиям ПА и соответствуют основному критерию включения – целостной оценке изучаемой проблемы, т.е содержат информацию о выборке, включенной в исследование, показателе отклика, возрастных и половых особенностях, структуре клинических симптомов и причинно-значимых пищевых аллергенов, при этом как самооцененных, так и протестированных методиками кожных проб/определения специфического IgE в сыворотке и оральной провокации, а также рассматривают связь пищевой гиперчувствительности с аллергическими заболеваниями – крапивницей, АД, АР, БА.

Работы по изучению ПА среди специфических социальных слоев населения, таких как школьники и, в особенности, студенты, также анализируются в данном обзоре, во-первых, ввиду их соответствия критериям включения и, во-вторых, поскольку они имеют прямое отношение к исследованию, проводимому нами на примере студенческой молодежи г.Еревана.

15 публикаций имеются в нашем распоряжении в полнотекстовом формате [1, 4, 8, 10, 13, 16, 17, 19, 20, 22-24, 30, 31, 33], остальные – в виде достаточно детально изложенных абстрактов [5, 6, 9, 14, 21, 27, 32]. Анализ проведен для показателей, которые рассматриваются не менее, чем в 4 публикациях.

Результаты и обсуждение

Дизайн исследований. Исследования, включенные в данный анализ, проведены в различных странах Европы (Франция [13, 21, 23], Германия [24, 33], Великобритания [22, 32], Швеция [5, 16], Нидерланды [6, 10], Турция [9, 19], Дания [20], Португалия [8]), Азии (Япония [31], Таиланд [27]), Америки (США [4], Колумбия [17]), Африки (Мозамбик [14]), а также в России [1] и Австралии [30]. Исследования, в основном, выборочные многоступенчатые – рандомизированные или стратифицированные (среди домохозяйств, всего населения или отдельных возрастных категорий [4, 5, 8-10, 13, 16, 17, 24, 27, 30, 32, 33]) и кластерные (среди студентов [14, 31] и школьников [1, 6, 19, 21, 23]). Кроме того, среди исследований есть 2 когортных [20, 22]. Суммарно количество участников, включенных в 20 выборочных и 2 когортных исследования составляет 96 814, варьируя от 509 [14] до 33110 [13]. В большинстве работ приводится показатель отклика (ПО), который колеблется от 31% [33] до 99% [31], составляя в среднем 73,1%. При анализе сопоставимости размеров выборок и показателей отклика между ними обнаруживается обратная корреляционная связь, т.е. чем

больше выборка, тем меньше значение ПО, и наоборот. Включенные в обзор исследования охватывают как определенные возрастные группы, основные из которых – дети в категории от 0 до 18 лет [1, 6, 19, 21-24, 27] и взрослые старше 18 лет [4, 5, 8, 10, 14, 30, 31], так и общее население всех возрастных групп [9, 13, 17, 32, 33].

На первом этапе всех исследований использовано анкетирование с помощью опросников, в большинстве случаев разработанных самими авторами. Только в двух исследованиях применен стандартизированный опросник программы “Исследование респираторного здоровья Европейского сообщества (ECRHS)”, включающий, помимо прочих, блок вопросов о наличии пищевой гиперчувствительности [5, 30], и в одном исследовании – базисный скрининговый опросник проекта EuroPrevall [1].

Следует отметить, что первый – *эпидемиологический* этап, как правило, дает общее и при этом несколько переоцененное представление о распространенности пищевой гиперчувствительности. Поэтому для подтверждения аллергической природы гиперчувствительности к пище большинством авторов, в зависимости от поставленных перед ними целей и задач, далее проведены клинические этапы исследований [5, 9, 10, 13, 19-22, 24, 27, 30-33].

В зависимости от методов, которые применены в исследованиях, вышеуказанные работы можно разделить на несколько групп. Первую группу составляют 8 работ, основанных только на самооцененных данных, т.е. проведенных только методом анкетирования [1, 4, 6, 8, 14, 16, 17, 23]. Во вторую группу входят 5 работ, в которых, кроме данных первого этапа анкетирования, приведены результаты проведенных кожных проб и/или определения аллерген-специфического IgE [5, 13, 21, 27, 30]. Третья группа сформирована из 3 работ, в которых IgE механизм развития аллергии подтверждается либо открытым, либо двойным слепым плацебо-контролируемым провокационным тестированием [9, 10, 22]. И, наконец, четвертая группа, состоящая из 6 научных работ, в которых анализируются результаты всех методов, используемых для изучения распространенности ПА (опрос, кожные пробы и/или определение аллерген-специфического IgE, открытое и/или двойное слепое плацебо-контролируемое провокационное тестирование) [19, 20, 22, 24, 31, 33].

Распространенность аллергической пищевой гиперчувствительности. По данным первого этапа исследований, о наличии ПГ сообщают 2,1 – 42,4% (в среднем 15,7%) респондентов [1, 4-6, 8-10, 13, 14, 16, 17, 19-24, 27, 30-33]. Такой существенный разброс обусловлен, в основном, использованием различных методологий исследований. Однако отличия отмечаются и в результатах исследований, выполненных в разных странах по стандартизированной методике (программа ECRHS среди взрослого населения 20-44 лет). Так, по данным Björnsson

et al. (Швеция) и Woods et al. (Австралия), распространенность самооцененной ПГ составляет 25,0% и 12,0% соответственно. В этом случае несоответствие данных, на наш взгляд, отражает не методологические, а национальные (этнические, климато-географические, социально-экономические) особенности [5, 30].

Данные по распространенности подтвержденной ПА, полученные на основании клинического этапа исследований, а именно, проведенных тестов (как кожных и IgE-специфических, так и провокационных), также достаточно гетерогенны и составляют 0,1-6,0% в исследуемых популяциях. При этом анализ данных о подтвержденной распространенности ПА в возрастных категориях детей и взрослых выявляет некоторое противоречие с утверждением, что ПА более распространена среди детей, чем среди взрослых. Так, если для детей этот показатель колеблется в пределах 0,1-4,2% (среднее значение 1,92%, по данным шести исследований, проведенных среди детей в возрастной категории 0-18 лет) [19-22, 24, 27], то для взрослых он составляет 1,3-6,0% (среднее значение 3,6%, по данным шести исследований, проведенных среди взрослых в возрастной категории 18-79 лет) [5, 10, 20, 30, 31, 33]. Выявленное противоречие свидетельствует о применении нестандартизированных методологий исследований [2, 15, 26].

Половые различия в распространенности ПА также освещены во многих исследованиях. В ряде анализируемых нами работ, проведенных в возрастной категории старше 18 лет, есть определенные указания на значительно более высокую распространенность как самооцененной (мужчины – от 1,9 до 14,0%, женщины – от 6,3 до 24,0%; средние значения – 8,7% и 14,0% соответственно, по данным шести исследований) [4, 8, 10, 16, 17, 31], так и подтвержденной тестами аллергической пищевой гиперчувствительности среди взрослого населения женского пола [10, 19, 21, 23, 24, 31, 33], что, несмотря на достаточно большой разброс значений показателя и использование различных методологий, можно оценить как закономерность (рис.2).

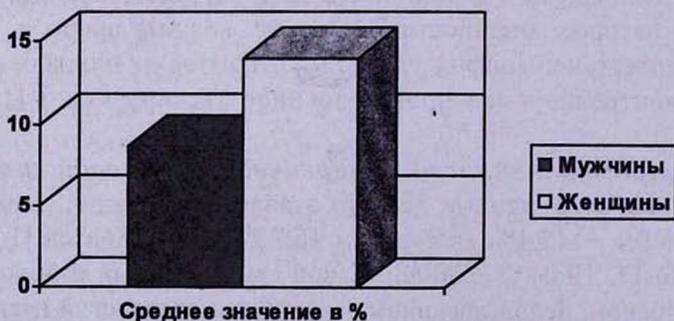


Рис.2. Самооцененная распространенность ПГ по половому признаку

Причинно-значимые пищевые аллергены. На втором – клиническом этапе проведенных исследований в качестве аллергенов для кожных проб, определения специфического IgE и провокационных тестов чаще всего использовались наиболее распространенные во всех странах пищевые аллергены. При этом учитывались как возрастные, так и национальные особенности питания населения, среди которого проводилось исследование. В результате, согласно анализируемым публикациям, наиболее распространенными аллергенами (помимо фруктов и овощей, имеющих примерно одинаковую значимость для обеих возрастных групп) для детской популяции всех стран являются молоко и яйца [1, 6, 19-24, 27], в то время как для взрослых таковыми являются орехи и рыба/морепродукты [4, 5, 8, 10, 14, 20, 30, 31, 33].

Повышенная чувствительность у взрослых к растительным аллергенам может быть обусловлена большей распространенностью пыльцевой аллергии именно среди взрослого населения. В данном случае имеют место перекрестные аллергические реакции, в которых первичным фактором является не пища, а пыльца. Тем не менее, большинство исследователей указывают на значительную роль пищевых аллергенов растительного происхождения именно в качестве первичных причинно-значимых аллергенов [4, 8, 10, 13, 14, 16, 17, 28, 32, 33].

Что касается национальных диетических особенностей, то в каждом популяционном исследовании можно заметить определенную разницу в структуре причинно-значимых пищевых аллергенов. Этот факт отражает то обстоятельство, что большинство исследователей учли национальные пищевые привычки и включили как в опросники, так и в состав тестируемой пищи специфичные для своих стран продукты, например, различные морепродукты в приморских странах [8, 14, 17, 23, 27, 31], кунжут или тахин в странах с исконной или получившей широкое распространение восточной кухней [6, 9, 13, 19, 22], почти все хлебные злаки в скандинавских странах, где прикорм детей различными злаковыми кашами начинается в очень раннем возрасте и значительно распространена целиакия [5, 15, 16, 20].

Для лучшего представления картины распространенности ПА к основным пищевым продуктам или их группам по анализируемым научным работам составлена табл. 1, в которой приведены данные опроса, кожных проб/специфического IgE и провокационных тестов (открытый или ДСПКПТ) в виде минимальных и максимальных значений распространенности, приведенных в публикациях.

Следует отметить, что здесь, подобно общей распространенности, также очевиден значительный разброс показателей, обусловленный различием как методологических подходов к проведению исследований в разных странах, так и национальных диетических привычек, которые выявляются не только в структуре причинно-значимых аллергенов, но

и в количественном выражении распространенности ПА к определенным продуктам [2, 7, 26].

Таблица 1

Распространенность аллергической гиперчувствительности к основным причинно-значимым пищевым продуктам

Пищевой продукт	Диагностический метод, распространенность в %			
	данные опроса		кожные пробы/ специфический IgE*	провокационные тесты*
	дети 0-18 лет	взрослые > 18 лет		
Фрукты	0,6 – 5,7	0,4 – 6,6	0,04 – 4,2	0,1 – 4,3
Овощи	0,3 – 4,1	0,3 – 3,6	0,04 – 2,7	0,1 – 1,4
Злаковые	0,1 – 1,3	0,2 – 0,9	0 – 3,1	0 – 0,5
Соя	0,6 – 0,8	0,3 – 1,3	0,04 – 2,1	0 – 0,7
Орехи	0,2 – 2,3	0,07 – 7,3	0,02 – 4,5	0,7 – 4,3
Арахис	0,4 – 2,5	0,04 – 6,1	0,9 – 6,5	0 – 1,5
Молоко	0,9 – 14,0	0,3 – 4,5	0,1 – 9,0	0,09 – 2,1
Яйцо	0,3 – 3,0	0,4 – 2,7	0,5 – 9,0	0,09 – 1,8
Рыба	0,3 – 1,9	0,3 – 2,3	0,2 – 1,5	~ 0,1
Морепродукты	0,3 – 0,7	0,3 – 10,5	0,2 – 2,5	0 – 0,5

* Даны общие для детей и взрослых результаты

Клинические проявления. По данным большинства исследователей, поражения кожных покровов являются одним из наиболее частых симптомов ПА, которые оцениваются в качестве первичных проявлений. При этом такие явления, как крапивница, ангионевротический отек, экзема или зудящий дерматоз, одними авторами рассматриваются по отдельности [8, 13, 16, 24, 30, 33], другими же – под общим понятием *кожные симптомы* [1, 10, 17, 23]. Есть работы, в которых изучается связь обострений уже имеющегося атопического дерматита с употреблением тех или иных продуктов питания. Данные этих исследований свидетельствуют о достоверно высокой степени корреляции между обострениями и приемом пищи [13, 22, 31].

Далее по распространенности отмечаются гастроинтестинальные симптомы, например, боли в животе, тошнота, понос, рвота, которые многими исследователями рассматриваются как самостоятельное проявление ПА [1, 8, 10, 16, 17, 23, 24, 30, 33]. Однако в некоторых работах желудочно-кишечные симптомы учтены, как проявление

пищевой гиперчувствительности, лишь в ассоциации с другими аллергическими симптомами [13].

Часто анализируемым проявлением ПА является оральная аллергический синдром (ОАС), который, как основная клиническая манифестация аллергии на фрукты и овощи, выражается в виде зуда и отека губ, языка, слизистой рта, мягкого неба, периоральной, кожной эритемы сразу после или во время употребления фруктов и овощей [1, 8, 10, 16, 24, 33]. Некоторые исследователи не выделяют его отдельно, а рассматривают в комплексе с признаками аллергического ринита: ринореей, зуда в носу, чиханием, несмотря на то что ОАС по своей природе является пищеварительным проявлением. Такая оценка обусловлена высокой степенью ассоциированности оральных реакций к растительным аллергенам и сезонного аллергического ринита/поллиноза и, следовательно, отражает наличие перекрестных реакций [13, 17, 23, 30].

Респираторные симптомы занимают меньший удельный вес в структуре ПА. Тем не менее, во многих исследованиях изучается связь обострений симптомов АР и БА или повышения гиперреактивности бронхов с приемом пищи, и в подавляющем большинстве работ данная связь достоверно установлена [1, 8, 10, 13, 16, 17, 23, 24, 30, 33]. В ряде работ проанализированы случаи индукции респираторных симптомов при ингаляции пищевых аллергенов: пшеничной муки, арахисовой пыли, запаха рыбы [5, 21, 30].

Наконец, генерализованные реакции в виде анафилаксии, которые являются самыми грозными проявлениями ПА, нередко заканчивающимися летальным исходом, являются наименее распространенным клиническим проявлением ПА, по оценкам исследователей [13, 16, 23, 30].

Из других симптомов ПА многими авторами выделяется головная боль, которая достаточно распространена, однако, ввиду своей неспецифичности, не считается первичным проявлением и большинством авторов учитывается только при условии наличия других симптомов аллергии [1, 8, 10, 13, 24, 30, 33].

Помимо вышеуказанных основных клинических фенотипов, ПА может проявляться и рядом других, которые, однако, распространены значительно меньше и, в основном, не учитываются в клинико-эпидемиологических исследованиях, объединяясь в понятие *другие проявления аллергии* (среди них головокружения, обмороки и т.д.) [8, 10, 24, 30, 33].

В табл. 2 представлены показатели распространенности тех или иных клинических проявлений ПА по их минимальным и максимальным значениям, приведенным в публикациях, а также средним значениям и количеству публикаций, на основании которых они рассчитаны.

Таблица 2

Распространенность клинических проявлений пищевой аллергии

Клинические проявления	Распространенность в %	Среднее значение в %
Кожные (обобщенно)	28,5 – 62,7	49,0 (4)
Уртикарная сыпь / крапивница	10,5 – 61,4	33,6 (6)
Зудящая мелкоточечная / экзематозная сыпь	11,5 – 34,0	22,2 (6)
Ангioneвротический отек	3,8 – 28,6	15,1 (4)
Гастроинтестинальные нарушения (понос, боль в животе, тошнота, рвота)	11,5 – 43,9	26,4 (10)
Оральный аллергический синдром	4,7 – 52,0	18,3 (7)
Риноконъюнктивиты	1,9 – 23,0	12,6 (7)
Дыхательные нарушения	1,8 – 40,1	11,9 (10)
Головная боль	1,9 – 24,1	9,4 (8)
Системные реакции / анафилаксия	0,2 – 19,3	7,9 (5)
Другие проявления	1,1 – 15,8	7,9 (6)

Примечание. В скобках дано количество публикаций

Следует отметить, что как и при оценке предыдущих параметров, в значениях показателей распространенности клинических проявлений ПА также отмечается выраженный разброс, обусловленный различными методологическими подходами. Тем не менее, в данном случае это существенно не отражается на результатах, которые соответствуют принятым представлениям о клинической манифестации ПА [2, 3, 7, 25].

Другие аспекты изучения. Кроме вышеописанных, в анализируемых научных работах обнаруживаются данные относительно ряда других аспектов ПА. Так, при оценке влияния аллергической пищевой гиперчувствительности на качество жизни (КЖ), выявлена прямая корреляционная связь между снижением основных параметров КЖ и наличием пищевой гиперчувствительности [16]. Согласно работам, в которых изучаются факторы риска, в развитии ПА ведущее место отводится генетической предрасположенности [20, 27], вскармливанию и текущему пищевому статусу [1, 23, 24, 27, 31], общему состоянию здоровья [6], а также географическому месту проживания и расовой принадлежности [4, 9, 19, 31]. Кроме того, в некоторых работах проводится изучение избегаемых аллергенных пищевых продуктов и

оценка уровня их потребления, а также вопросов осведомленности населения о проблеме ПА [4, 6, 22].

Таким образом, на основании проведенного нами анализа научных работ, посвященных изучению важнейших аспектов ПА среди населения или его отдельных групп, можно сделать заключение о значительных затруднениях в проведении сравнений между данными подавляющего большинства исследований, что обусловлено использованием нестандартизированных методологий. Данное обстоятельство отражает назревшую необходимость создания единой программы по исследованию ПА в разных странах, по примеру таких программ, как "Международное исследование аллергии и астмы среди детей" (ISAAC), "Исследование респираторного здоровья Европейского сообщества" (ECRHS), подтвердивших важность применения унифицированных подходов в изучении аллергии. Программы позволяют получить сопоставимые данные как в рамках отдельных государств, так и между этнически и географически различными странами, и уже на основании сравнительного анализа составить целостное представление о проблеме.

Решить данную задачу призван проект EuroPrevall, недавно (2005г.) запущенный Европейской комиссией по гранту VI рамочной программы Евросоюза, который направлен на детальное изучение проблемы ПА в Европе, включая изучение ее распространенности среди детского и взрослого населения, влияния на качество жизни больных ПА, социально-экономической значимости. В проект вовлечены 15 европейских стран. На данном этапе разработана основная стандартизированная методика проекта EuroPrevall, основанная на принципах доказательной медицины и включающая проведение двух этапов исследования – эпидемиологического и клинического; получены предварительные результаты, позволяющие сделать определенные выводы по дальнейшему развитию программы.

Исследование по комплексному изучению проблемы ПА, впервые начатое нами в 2008 году в Армении на примере студенческой молодежи Еревана, проводится в соответствии с методологией проекта EuroPrevall и имеет целью изучить не только распространенность, клиническую и этиологическую структуру ПА на примере студентов, являющихся особой категорией среди всего населения страны, но и такие аспекты, как факторы риска и влияние на качество жизни, обуславливающие столь важное социальное значение данной проблемы. Результаты нашего исследования будут в последующем опубликованы отдельно, что позволит убедиться в необходимости проведения исследований с использованием именно таких методологических подходов.

Поступила 29.07.10

Սննդային ալերգիայի կլինիկա-համաճարակաբանական ասպեկտները

Ջ.Գ. Կալիկյան

Հոդվածում ներկայացված է սննդային ալերգիայի խնդրի ուսումնասիրմանը նվիրված 22 գիտական աշխատությունների վերլուծությունը: Կատարված է սննդի հանդեպ ալերգիկ գերզգայունության կլինիկա-համաճարակաբանական ասպեկտների մանրամասն դիտարկում: Գնահատվում են սննդային ալերգիայի տարածվածության, ալերգիկ ռեակցիաներ առաջացնող սննդամթերքի, կլինիկական արտահայտման նշանների և մի շարք այլ կարևոր գործոնների վերլուծության ընթացքում հայտնաբերված արդյունքները: Զննարկվում են նմանօրինակ արդյունքների պատճառները, ինչպես նաև տրվում են եզրահանգումներ սննդային ալերգիայի խնդրի ուսումնասիրման բարելավմանը ուղղված մոտեցումների վերաբերյալ:

Clinical and epidemiological aspects of food allergy

Z.G. Kalikyan

The analysis of 22 scientific publications related to study of food allergy is presented in the article. The clinical and epidemiological aspects of food hypersensitivity are reviewed in details. The results of above mentioned authors on food allergy prevalence, analysis of food allergens, clinical manifestations and some other important issues are discussed. The causes of this kind of results are discussed, as well as the conclusions about approaches for improvement of food allergy research are drawn.

Литература

1. Косова Н.В., Лобанова Д.С. Изучение распространенности пищевой аллергии у школьников г.Томска. Мат. Международной 67-й научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова, под ред. Новицкого В.В. и Огородовой Л.М. Томск, 2008, с. 256-257.
2. Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость: терминология, классификация, проблемы диагностики и терапия. Учебное пособие. М., 2005; <http://www.kestine.ru/publish/meal/meall.aspx>.
3. Федорова О.С., Огородова Л.М., Солодовникова О.В., Гонсорунова Д.С. Пищевая аллергия у детей: аспекты эпидемиологии и естественного течения. Педиатрия, 2009, 8(2), с. 120-125.
4. Altman D.R., Chiaramonte L.T. Public perception of food allergy. J. Allergy & Clin. Immunol., 1996; 97: 1247-1251.
5. Björnsson E., Janson C., Plaschke P., Norrman E., Sjöberg O. Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. Ann. Allergy & Asthma Immunol., 1996; 77(4):327-332.

6. *Brugman E., Meulmeester J.F., Spee-van der Wekke A., Beuker R.J., Radder J.J., Verloove-Vanhorick S.P.* Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in Netherlands. *Europ. J. Clin. Nutrition*, 1998; 52: 577-581.
7. *Crespo J.F., Rodrigues J.* Food allergy in adulthood. *J. Allergy*, 2003; 58: 98-113.
8. *Falcao H., Lunet N., Lopes C. and Barros H.* Food hypersensitivity in Portuguese adults. *Europ. J. Clin. Nutrition*, 2004; 58: 1621-1625.
9. *Gelincik A., Büyükköztürk S., Gül H., İşik E., İşsever H., Özşeker F., Colakoğlu B., Dal M., Ayyavaz O., Güngör G., Akkor A.* Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population. *J. Clin. & Exp. Allergy*, 2008; 38(8): 1252-1253.
10. *Jansen J.J., Kardinaal A.F., Huijbers G., Vlieg-Boerstra B.J., Martens B.P., Ockhuizen T.* Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J. Allergy & Clin. Immunol.*, 1994; 93(2): 446-456.
11. *Johannsson S.G.O., Hourihane J.O., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T., et al.* A revised nomenclature for allergy. *J. Allergy*, 2001; 56: 813-824.
12. *Johannsson S.G., Bieber T., Dahl R. et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy & Clin. Immunol.*, 2004; 113: 832-836.
13. *Kanny G., Moneret-Vautrin D.-A., Flabbee J., Beaudouin E., Morisset M., Thevenin F.* Population study of food allergy in France. *J. Allergy & Clin. Immunol.*, 2001; 108: 133-140.
14. *Lunet N., Falcao H., Sousa M., Bay N., Barros H.* Self-reported food and drug allergy in Maputo, Mozambique. *J. Public Health*, 2005; 119: 587-589.
15. *Madsen C.* Prevalence of food allergy: an overview. *J. Proceedings of the Nutrition Society*, 2005; 64: 413-417.
16. *Marklund B., Ahlstedt S., Nordstrom G.* Health-related quality of life among adolescents with allergy-like conditions: with emphasis on food hypersensitivity. *J. Health Quality of Life Outcomes*, 2004; 2: 65.
17. *Marrugo J., Hernández L., Villalba V.* Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *J. Allergology & Immunopathology (Madrid)*, 2008; 36(6): 320-324.
18. *Mills E.N., Mackie A.R., Burney P., Beyer K., Frewer L., Madsen C., et al.* The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *J. Allergy*, 2007; 62: 717-722.
19. *Orhan F., Karakas T., Cakir M., Aksoy A., Baki A., Gedik Y.* Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6-9-year-old urban schoolchildren in the eastern Black Sea region of Turkey. *J. Clin. & Exp. Allergy*, 2009; 39(7): 1027-1035.
20. *Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G., Host A., Bindselev-Jensen C.* The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *J. Pediatric Allergy & Immunol.*, 2005; 16: 567-573.
21. *Penard-Morand C., Raheison C., Kopferschmitt C., Caillaud D., Lavaud F., Charpin D., et al.* Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *J. Allergy*, 2005; 60: 1165-1171.
22. *Pereira B., Venter C., Grundy J., Clayton C.B., Arshad S.H., Dean T.* Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J. Allergy & Clin. Immunol.*, 2005; 116: 884-892.
23. *Rance F., Grandmottet X., Grandjean H.* Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *J. Clin. & Exp. Allergy*, 2005; 35: 167-172.
24. *Roehr C.C., Edenharter G., Reimann S., Ehlers I., Worm M., Zuberbier T., et al.* Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *J. Clin. & Exp. Allergy*, 2004; 34: 1534-1541.
25. *Sampson H.A.* Food allergy: I. Immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy & Clin. Immunol.*, 1999; 103: 717-728.
26. *Sampson H.A.* Food allergy: II. Diagnosis and management. *J. Allergy & Clin. Immunol.*, 1999; 103: 981-989.
27. *Santadusit S., Athapaisalsarudee S., Vichyanond P.* Prevalence of adverse food reactions and food allergy among Thai children. *J. Med. Associations of Thai*, 2005; 88(8): 27-32.

28. *Sicherer S.H.* Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J. Allergy & Clin. Immunol.*, 2001; 108: 881-890.
29. *Williams L., Bock S.A.* Skin Testing and Food Challenges in Allergy and Immunology Practice. *Clin. Reviews in Allergy and Immunol.*, 1999; 17: 323-327.
30. *Woods R.K., Thien F., Raven J., Walters E.H., Abramson M.* Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *J. Ann. Allergy and Asthma Immunol.*, 2002; 88(2): 183-189.
31. *Yoneyama K., Ono A.* Study of food allergy among university students in Japan. *J. Allergol. International*, 2002; 51: 205-208.
32. *Young E., Stoneham M., Petruckevitch A., Barton J., Rona R.* A population study of food intolerance. *J. Lancet*, 1994; 343: 1127-1130.
33. *Zuberbier T., Edenharter G., Worm M., Ehlers I., Reimann S., Hantke T.* Prevalence of adverse reactions to food in Germany: a population study. *J. Allergy*, 2004; 59: 338-345.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 611.8546/7 11

**Печёночная энцефалопатия: этиология,
патогенез и терапевтические возможности****Ж.А.Паронян, Н.В.Кочарян, Г.А.Туршян, Г.В.Априкян***Институт биохимии им. Г.Х.Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/1*

Ключевые слова: окись азота, печёночная энцефалопатия (ПЭ), гипераммонемия, глутамин, NOS, синтез мочевины

Раскрытие молекулярно-биологических механизмов развития печёночной энцефалопатии имеет свою предысторию. 100 лет назад Мюррель предложил использовать нитроглицерин в качестве лечебного средства при стенокардии [16]. Затем, в 1980 г., выяснилось, что интактность эндотелий сосудов необходима для индуцирования релаксации сосудов ацетилхолином и допущено существование эндотелиального фактора релаксации (ЭФР) сосудов [17]. В 90-х годах прошлого столетия было показано, что ЭФР является окись азота (NO) [18, 19, 31-33]. До этого было известно, что NO активирует растворимую гуанилат циклазу (ГЦ), повышая количество циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в препаратах различных тканей [5, 48]. цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, а также Ca^{2+} -АТФазу, способствующих дефосфорилированию лёгких цепей миозина, выходу Ca^{2+} из мышечных клеток, расслаблению гладкой мускулатуры и, в конечном итоге, вазодилатации [34, 45]. NO образуется при окислении аргинина [57].

Нобелевский комитет в 1998 г. присудил трём учёным (Furchegg R.F., Murad F. и Ignarro L.G.) Нобелевскую премию за исследование роли NO в регуляции сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время опубликованы десятки тысяч статей, посвящённых метаболизму и функции NO, в том числе много обзоров. Однако многие вопросы, связанные с ролью NO в патологических процессах, и, тем более, их терапии, ждут своего выяснения.

NO в норме образуется почти во всех органах и тканях, является мессенджером между нервными клетками и связан с процессами обучения, памяти, сна, боли, выполняет роль внутри- и внеклеточного передатчика и др. Сегодня трудно назвать функцию организма, в регуляции которого NO, простой свободный радикал, не принимал бы участия.

Способность NO давать физиологический эффект в большей степени зависит от малой величины её молекулы, её высокой реактивности и способности к свободной диффузии в различные ткани. При низкой концентрации (10-100 пМ) NO обеспечивает физиологические процессы, а при увеличении до 2-4 мкМ и более проявляется её токсическое действие вследствие образования из неё высокотоксичных соединений и агрессивных радикалов. NO, взаимодействуя с внутриклеточным супероксидным анионом, железом, молекулярным кислородом и др., становится агрессивной, чем объясняется её короткая продолжительность жизни – несколько секунд [2, 3, 47].

Крупный прорыв в выяснении роли NO в метаболизме и функции организма, особенно в ЦНС, произошёл после открытия функциональной взаимосвязи между гипераммонемическим синдромом при печёночных заболеваниях и процессами нейротрансмиссии. Оказалось, что аммонийная интоксикация происходит в результате избыточного активирования глутаматных N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов [37, 47].

Избыточные количества аммиака и глутамата одинаково активируют глутаматные NMDA рецепторы, приводящие к увеличению Ca^{2+} в постсинаптическом нейроне, Ca^{2+} связывается с кальмодулином и активирует NOS, повышая образование NO, который в свою очередь активирует гуанилатциклазу, что образует цГМФ, часть которого высвобождается во внеклеточную жидкость. Методом микродиализа мозга *in vivo* показано значительное увеличение цГМФ во внеклеточной жидкости при острой аммонийной интоксикации. Антагонист NMDA рецептора МК-801 подавляет повышение цГМФ [37].

Имеются литературные данные о том, что при острых и хронических заболеваниях печени, а также при введении в организм аммиака его концентрация значительно увеличивается в крови, мозге и других органах, что становится причиной активирования NMDA рецепторов, повышения количества NO и токсических продуктов его превращения. Из-за недостаточного обезвреживания аммиака и образования токсических продуктов развивается ПЭ (различные неврологические заболевания) [1, 37, 39].

Хотя хронические заболевания печени (гепатиты, цирроз и др.) и их осложнения (различные проявления энцефалопатии) получили широкое распространение во многих странах, в настоящее время отсутствуют эффективные терапевтические средства. В патологический процесс вовлекаются нарушения различных метаболических процессов, тем не менее главной задачей остается обезвреживание накопившихся токсических количеств аммиака через стимулирование синтеза глутамина и мочевины.

Прежние наши исследования показали, что под действием ингибитора NO-синтетазы (NOS) аминоксидина в опытах *in vitro* значи-

тельно снижается содержание эндогенного аммиака и параллельно усиливается синтез глутамина [1]. Под действием другого ингибитора NOS-L-нитро-L-аргинин метилэстера (L-NAME) образование свободного аммиака в печени через глутаматдегидрогеназный путь значительно подавляется и стимулируется синтез глутамина [1]. Очевидно, что в этих условиях ГК не подвергается дезаминированию вследствие его вовлечения в синтез глутамина. В условиях *in vivo* в/б введение аммиака в виде NH_4Cl не приводило к существенному изменению в содержании мочевины в мозгу и печени, вероятно, из-за экскреции синтезированной мочевины через почки. В условиях *in vitro* синтез мочевины при добавлении аммиака не стимулировался, однако при добавлении глутамина выражено стимулировался, что, вероятно, связано с постепенным высвобождением аммиака из глутамина [2, 3]. Поиск путей усиления синтеза мочевины при гипераммонемическом синдроме продолжается.

Материал и методы

Опыты были поставлены на половозрелых белых крысах популяции Вистар массой 130-150 г. Животных быстро декапитировали, извлекали печень и после удаления кровеносных сосудов и остатков крови в холодных условиях готовили 10% гомогенат в калий-фосфатном буфере. Условия *in vitro* экспериментов приведены в предыдущей статье [2]. В качестве добавок к инкубационной среде использовали в конечных концентрациях (мМ) сукцинат, глутаминовую кислоту (ГК) и аспарат (Асп) по 8,0, цитруллин и орнитин по 7,0, аденозин трифосфат (АТФ) – 2,0. Белок определяли по Лоури и сотр. [40], аммиак – микродиффузионным методом [4], мочевины – уреазным методом [56]. Указанные реактивы были приобретены из Sigma Chemical Company, остальные являлись коммерческими.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что при совместном добавлении сукцината и орнитина к инкубационной среде не происходят выраженные сдвиги в синтезе мочевины (табл.1). Отмечается лишь тенденция к снижению свободного аммиака и повышению уровня мочевины. Известно, что при декапитации животных в различных тканях увеличивается содержание аммиака, при котором нарушаются биоэнергетические процессы [46], чем можно объяснить недостаточное окисление сукцината и образование АТФ, который необходим для синтеза мочевины.

В последующих экспериментах, с целью стимулирования синтеза мочевины при гипераммонемии *in vitro*, мы наряду с сукцинатом и

Таблица 1

Влияние сукцината + орнитина на содержание аммиака и образование мочевины (γ N/100 мг белка) в гомогенатах печени белых крыс

До инкубации		После инкубации		
контроль	сукцинат + орнитин	контроль	сукцинат + орнитин	разница в %
А м м и а к				
38,2±1,92 (4)	33,46±3,43 (5) *P ₁ >0,2	69,55±5,7 (6) P ₁ <0,001	54,34±5,6 (5) P ₂ >0,2	2/1 = -14,17 3/1 = +82,06 4/3 = -12,79
М о ч е в и н а				
57,98±5,2 (6)	66,7±5,85 (6) P ₁ >0,2	69,66±5,13 (6) P ₁ >0,1	78,57±3,74 (6) P ₂ >0,1	2/1 = +12,79 3/1 = +20/14 4/3 = +12,80

*Здесь и в табл. 2 P₁ – по сравнению с контролем до инкубации,
P₂ – по сравнению с контролем после инкубации

орнитином к инкубационной среде добавляли аминокислоты (цитруллин, ГК и Асп), непосредственно участвующие в синтезе мочевины. Как и в предыдущей серии (табл.1), при инкубировании гомогенатов печени резко увеличивалось образование аммиака из эндогенных источников. При добавлении к инкубационной среде указанной смеси четко уменьшалось образование аммиака из эндогенных источников по сравнению с инкубированным контролем (табл.2).

В данной серии экспериментов при инкубировании контрольных проб гомогенатов, несмотря на резкое увеличение свободного аммиака, содержание эндогенной мочевины заметно снижалось (табл.2). Это явление наблюдалось и в наших прежних исследованиях, что нуждается в дальнейшем выяснении. При добавлении смеси и последующем

Таблица 2

Влияние смеси сукцинат + орнитин + цитруллин + ГК + Асп на содержание аммиака и образование мочевины (γ N/100 мг белка) в гомогенатах печени белых крыс

До инкубации		После инкубации		
контроль	смесь	контроль	смесь	разница в %
А м м и а к				
24,4±3,38 (6)	21,5±4,34 (6) P ₁ >0,5	66,60±5,82 (6) P ₁ <0,001	48,65±5,53 (6) P ₂ <0,005	2/1 = -11,88 3/1 = +172,9 4/3 = -36,9
М о ч е в и н а				
32,42±5,1 (6)	32,93±5,02 (6) P ₁ >0,5	23,37±2,37 (6) P ₁ >0,05	37,8±3,39 (6) P ₂ <0,01	2/1 = +1,55 3/1 = -27,91 4/3 = +61,75

инкубировании происходит чёткое снижение образовавшегося аммиака из эндогенных источников, по сравнению с инкубированным контролем, и повышение синтеза мочевины на 61,75%. Таким образом, нам удалось в условиях гипераммонемии при использовании указанной смеси стимулировать синтез мочевины (табл.2).

Учитывая нарушение энергетического обмена при гипераммонемическом синдроме [46] и необходимость АТФ для синтеза мочевины, мы в наших последующих экспериментах использовали АТФ. Так как исследования, проведенные нами в предыдущей серии, показали, что уровень свободного аммиака и мочевины в присутствии смеси без инкубации не отличается от уровня контроля, мы в следующей серии в качестве контроля без инкубации использовали пробы в её присутствии. Исследования показали, что в присутствии смеси содержание эндогенного аммиака при инкубировании чётко снижается. При добавлении к смеси АТФ содержание свободного аммиака резко повышается, что можно объяснить образованием аммиака из добавленного АТФ (табл.3).

Таблица 3

Влияние АТФ на содержание аммиака и синтез мочевины (γ N/100 мг белка) в присутствии смеси сукцинат+орнитин+цитруллин+ГК+Асп в печени белых крыс

До инкубации	После инкубации			
	контроль	смесь	АТФ + смесь	разница в %
А м м и а к				
22,2±2,53 (10)	67,47±6,11 (9) *P ₁ <0,005	53,67±4,11 (10) P ₂ <0,05	102,45±6,49 (10) P ₃ <0,001	4/3 = - +90,9 4/2 = +51,8 3/2 = -20,45
М о ч е в и н а				
37,23±2,51 (10)	31,17±2,36 (6) P ₁ >0,05	43,72±3,6 (10) P ₂ <0,05	54,39±4,09 (9) P ₄ <0,05	4/3 = +24,41 4/2 = +74,49 3/2 = +40,26

* P₁ – по сравнению с АТФ + смесь до инкубации,
P₂ и P₄ – по сравнению с контролем после инкубации,
P₃ – по сравнению со смесью

Данные табл.3 показывают также, что при инкубировании содержание эндогенной мочевины несколько снижается. При добавлении к инкубационной среде смеси и в этой серии чётко повышается синтез мочевины (на 40,26%). Примечательно, что при добавлении к смеси АТФ синтез мочевины усиливается дополнительно на 24,41% (P<0,05).

Таким образом, нам удалось показать, что в условиях гипераммонемии в *in vitro* экспериментах при добавлении к инкубационной среде ингредиентов цикла мочевины без АТФ значительно стимули-

руется синтез мочевины (на 40,26%). На этом фоне добавление АТФ приводило к дальнейшему повышению синтеза мочевины ещё на 24,41%. При этом учитывалось образование аммиака из АТФ. При добавлении к смеси АТФ синтез мочевины по сравнению с инкубированным контролем повышался на 74,49% (табл.3).

Мы уже отметили, что у больных с ПЭ концентрация аммиака повышена в крови. Эти результаты получены в клинике у больных и в эксперименте на животных [23, 24, 35, 56, 58, 62, 70]. При ПКА повышается содержание аммиака в крови, тогда как активность глутаминсинтетазы (ГС) в печени снижается, в скелетных мышцах повышается, а в мозгу не подвергается изменению [14, 15, 36]. Эти данные указывают на то, что при значительном повышении аммиака в крови ГС мозга работает на пределе [14^a], печень не в состоянии обезвреживать аммиак через синтез глутамина, а скелетные мышцы вносят свою долю в обезвреживание аммиака через синтез глутамина [15, 24].

Глутаминсинтетаза, локализованная в перивенозных гепатоцитах [26], синтезирует глутамин из аммиака, неиспользованного для синтеза мочевины в перипортальной зоне [36]. При хронических заболеваниях печени гипераммонемия развивается вследствие потери гепатоцитов: перивенозных, синтезирующих глутамин [26], и перипортальных, синтезирующих мочевины [28]. Глутаминаза – митохондриальный фермент и является перипортальным, где принимает участие в синтезе мочевины из глутамина [38, 39]. Следует иметь в виду, что при гипераммонемии в организме не вырабатывается достаточное количество АТФ для синтеза глутамина и мочевины [42].

Ещё в 1962 г. было показано, что смешивание к диете крыс возрастающих количеств казеина приводит к 5-кратному повышению активности карбамоилфосфатсинтетазы (КФС) в печени [63]. Схожие результаты были получены позже и в отношении ацетилглутамата. Варьирование уровня ацетилглутамата хорошо коррелировало с мочевинообразовательной способностью [64]. Затем выяснилось, что при применении аргинина содержание ацетилглутамата также повышается [65]. При интраперитонеальном введении смеси из 20 аминокислот через 15 мин повышается содержание ацетилглутамата [66].

Детальное исследование влияния различных диет на азотистый обмен в течение длительного времени (42 дней) показало, что усиление синтеза и экскреции мочевины наиболее значимо при высокобелковой диете. Тот же эффект отмечается при добавлении аммиака к стандартной и безбелковой диетам. Показано, что активность КФС-I в митохондриях печени значительно повышается только при высокобелковой диете, а при безбелковой диете, наоборот, резко снижается. Содержание ацетилглутамата почти удваивается под действием аммиака на фоне стандартной диеты. При безбелковой диете его количество и экскреция мочевины резко снижаются, а под действием аммиака на этом фоне содер-

жание ацетилглутамата и экскреция мочевины значительно повышаются [37]. Длительное введение аммиака животным повышает содержание ацетилглутамата без оказания особого влияния на КФС [20].

Результаты приведенных исследований в целом указывают на то, что повышение содержания ацетилглутамата приводит к активированию синтеза мочевины.

При заболеваниях печени повышение содержания аммиака в мозгу [21, 24, 59, 62] происходит и в результате усиления его проницаемости через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), несмотря на стимулирование скорости метаболизма этого соединения в мозгу [41]. Для обезвреживания аммиака определенную роль играет усиление синтеза глутамина, в частности, под действием ингибиторов NOS [37]. Ингибиторы NMDA рецепторов также могут дать лечебный эффект [30]. Однако основным в борьбе с гипераммонемическим синдромом и предотвращением его токсического действия является стимулирование синтеза мочевины.

В наших прежних исследованиях было показано, что в условиях *in vitro* добавление аммиака к гомогенатам печени, в отличие от глутамина, не стимулирует синтез мочевины [2]. Существует и цитозольная КФС II, которая использует глутамин как донор азота в основном для биосинтеза пиримидинов [67]. Имеются также данные о том, что глутамин является предшественником мочевины в изолированной перфузированной печени [39].

При печеночных заболеваниях накопление избыточного количества аммиака становится причиной образования относительно большого количества NO [37], которая, взаимодействуя с супероксидным радикалом, образует основной цитотоксический фактор – пероксинитрит. Указанная реакция в 3 раза превышает реакцию супероксиддистумазы с супероксидом, при которой разлагается супероксид и приостанавливается его разрушительное действие. Пероксинитрит дает начало агрессивным радикалам с их последующими разрушительными действиями путем окисления, нитрирования и нитрозилирования белков и ферментов [27]. В результате нарушается нейромедиаторная функция головного мозга, захват и высвобождение нейромедиаторных аминокислот в нервных окончаниях и глиальных клетках [50, 69], снижается активность постсинаптических ГК рецепторов [42]. Возникают многие неврологические и другие заболевания [6, 11, 27, 44]. Под действием аммиака происходит ингибирование поглощения глутамата астроцитами [7, 55]. При указанных условиях концентрация аммиака, достигая мМ, уменьшает количество астроцитарного ГК переносчика, необходимого для инактивации ГК в синапсах. Эти процессы коррелируются со степенью неврологических нарушений и гипераммонемией. Происходит также снижение активности сайтов и плотности глутаматергических рецепторов при портакавальном анастомозе (ПКА) [11].

При экспериментальном нарушении печёночной функции ГК переходит во внеклеточную жидкость [49]. 2 мМ аммиака снижает синаптическую передачу в срезах гиппокампа крыс прямым постсинаптическим действием [22], а в норме содержание аммиака составляет всего 0,05-0,1 мМ [9]. Изменение долгосрочного потенцирования (ЛТР) при гипераммонемии нарушает познавательную функцию у крыс и пациентов с ПЭ. Выяснение механизмов этого нарушения поможет разработать терапевтические подходы для улучшения познавательной функции при гипераммонемии и ПЭ. В настоящее время выяснено, что хроническая энцефалопатия *in vivo* нарушает ЛТР в гиппокампе через изменение активности цГМФ-зависимой протеинкиназы и фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) [51, 54]. При ПКА и печёночных заболеваниях в астроцитах аутопсированных срезов мозга снижается активность ГС [25, 43], нарушается нейронастроцитарный перенос веществ, имеющих отношение к регуляции нейромедиаторной функции [10]. При ПКА концентрация глутамата повышается [8], что может быть следствием ингибирования глутаминазы [68]. Все вышеизложенные сдвиги в метаболических процессах приводят к нарушению функциональной деятельности головного мозга [50, 69] и развитию неврологических заболеваний вплоть до болезней Альцгеймера, Паркинсона, бокового амиотрофического склероза и др. [12, 13, 28, 29, 61, 69].

Для лечения заболеваний, связанных с возникновением гипераммонемического синдрома, одним из первых был предложен L-орнитин-L-аспартат (ОА). При применении ОА у крыс с циррозом печени, наряду со снижением аммиака и увеличением мочевины в крови, усиливается синтез мочевины в печени [23]. Интересно, что при применении ОА отмечается 2-3-кратное повышение аргинина в плазме крови [70], что может стать причиной повышения синтеза мочевины. У крыс, через 4 недели после установления ПКА, введение ОА (0,3-1 мг/кг массы) через заранее установленный венозный катетер, за 6 часов до введения тем же путём аммоний ацетата (3,85 мМ/кг массы тела) и на стадии комы, определяли содержание аммиака в плазме крови, которое значительно снижалось, а содержание мочевины в нём чётко повышалось (на 95,6%). Применение ОА у больных с заболеваниями печени и при экспериментальной гипераммонемии у нормальных животных и у животных с ПКА приводило к повышению активности ферментов цикла мочевины, ацетилглутамата и усилению синтеза мочевины [23, 35, 58, 60, 62, 70].

Имеющиеся литературные данные относительно возможностей стимулирования синтеза мочевины при добавлении к диете белков [63] и аминокислотного набора из 20 аминокислот [66] неперспективны для клинического применения, поскольку при заболеваниях печени могут оказать побочные эффекты. В этом отношении более перспективным является использование ОА, который даёт положительный

эффект в эксперименте у животных и в клинике у больных. Так как при указанных патологиях нарушается энергетический обмен [46], то мы рекомендуем дополнительно использовать субстраты окисления и ингредиенты цикла мочевины для стимулирования синтеза мочевины с целью снижения токсического эффекта гипераммонемии.

Исходя из этого соображения, использованная нами смесь (сукцинат, орнитин, цитруллин, Асп и ГК, табл. 2 и 3) оказалась перспективной для стимулирования синтеза мочевины. Наши исследования показали, что дополнительное включение АТФ в состав смеси усиливает синтез мочевины и может повышать лечебный эффект этой смеси. Подобранные нами соединения могут с успехом использоваться с лечебной целью после их клинического испытания.

Следует иметь в виду также, что предложенные нами соединения являются эндогенными и не могут иметь побочных эффектов при их *per os* и парентеральном введении в организм.

Исследования, проведенные нами и другими авторами, показали также перспективность поиска безвредных ингибиторов NOS, способных активировать ГС.

Указанные средства имеют большую перспективу в борьбе с гипераммонемическим синдромом и его энцефалопатическими осложнениями при различных заболеваниях печени, получивших широкое распространение во многих странах мира.

Поступила 21.07.10

Լյարդայն էնցեֆալոպատիա. էթիոլոգիան, ախտածնությունը և բուժման հնարավորությունները

**Ժ.Ա. Պարոնյան, Ն.Վ. Քոչարյան, Գ.Հ. Թուրշյան,
Գ.Վ. Ապրիկյան**

Լյարդի հիվանդությունների ժամանակ օրգանիզմում առաջանում է գերամոնիակային համախտանիշ, որը պատճառ է դառնում հիվանդությունների խորացման և էնցեֆալոպատիայի զարգացման: Նշված հիվանդությունների դեմ պայքարի գլխավոր միջոցը ամոնիակի թունավոր քանակների իջեցումն է գլուտամինի և միզանյութի սինթեզի ճանապարհով: Օգտագործելով օրսիդացման սուբստրատներ և միզանյութի ցիկլի մասնակից միացություններ, ինչպես նաեւ ԱԵՖ, մեզ հաջողվել է զգալի կերպով իջեցնել ամոնիակի թունավոր քանակները: Ներկայում տարվում են աշխատանքներ նշված նյութերը փորձարկելու և կլինիկական պրակտիկայում ներդնելու ուղղությամբ:

Hepatic encephalopathy – etiology, pathogenesis and therapeutic possibilities

Zh.A. Paronian, N.V. Kocharian, G.H. Turshian, G.V. Aprikan

Ammonia is a leading key factor in pathogenesis of hepatic encephalopathy in result of chronic liver disease. In chronic liver failure brain ammonia concentration rises to attain millimolar concentration which is deleterious to brain function. Therapeutic strategies are aimed to reduce blood and brain ammonia concentrations for prevention and treatment of hepatic encephalopathy. We have found that oxydative substances and intermediates of urea cycle as well as ATP are able to decrease toxic amounts of ammonia via stimulation of urea synthesis.

At present our investigations are aimed at testing these intermediates for introduction into clinical practice as potential remedies for treatment of chronic liver failure and hepatic encephalopathy.

Литература

1. Мисакян Г.С., Паронян Ж.А., Туршян Г.А., Априкян Г.В. Мед. наука Армении, НАН РА, 2006, т.XLVI, 2, с.18-22.
2. Паронян Ж.А., Туршян Г.А., Кочарян Н.В., Мисакян Г.С., Априкян Г.В. Мед. наука Армении НАН РА, 2009, т.XLIX, 3, с.66-74.
3. Паронян Ж.А., Мисакян Г.С., Туршян Г.А., Априкян Г.В. ДНАН Армении, 2007, т. 107, 1, с.79-86.
4. Силакова А.И., Труш Г.Р., Являкова А. Проблемы мед. химии, 1962, т.5, с.538-543.
5. Arnold W.P., Mitital C.K., Kaisuki S., Murad F. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1977, 74, p.3203-3207.
6. Bult H., Boeckstaens G.E., Pelckman P.A. et al. Nature, 1990, 345, p.346-347.
7. Bender A.S., Norenberg M.D. Neurochem. Res., 1996, 21, p.567-573.
8. Butterworth R.F., Giguere J.F. Metab. Brain Dis., 1986, 1, p.221-228.
9. Butterworth R.F. In: Progress in Hepatic Encephalopathy and Metabolic Nitrogen Exchange. Boca Raton, CRC Press, Bengtsson G (ed.), 1991, p.9-24.
10. Butterworth R.F. Mol. Neuropharm., 1992, 2, p.229-232.
11. Butterworth R.F. In: Seminars in Liver Disease, Blei A.T. and Butterworth R.E. (eds.). 1996, 16, p. 281-290.
12. Beal M.F., Ferrante R., Browne S. et al. Ann. Neurob., 1997, 42, p.644-654.
13. Bruhwiler J., Chleide E., Liegeois J.F. et al. Neurosci. Behav. Rev., 1993, 17, p.373-385.
14. Chataurel N., Desjardins P., Zwengmann C. et al. J. Hépatol., 2006, 44(6), p.1083-1088.
- 14^a. Cooper A.J.L., Mora S.N., Cruz N.F., Gelbard A.S. J. Neurochem., 1985, 44, p.1716-1723.
15. Deschardins P., Rao K.V., Michalak A. et al. Metab. Brain Dis., 1999, 14(4), p.273-280.
16. History of Nitroglycerin. Textbook of Biochemistry. Ed. by Th. M. Devlin, USA. 2006, p.438.
17. Furchgott R.F., Zawadzki I.V. Nature, 1980, 288, p.373-376.
18. Furchgott R.F. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1984, 24, 8.175-197.
19. Furchgott R.F. Vasodilatation: Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nerves and Endothelium, Vanhoutte (ed.), New York:Raven.1988. p.401-414.
20. Felipe V., Minana M.D., Grisolia S. European Journal of Biochemistry, 1988, 176, p.567-571.
21. Felipe V., Butterworth R.F. Progress in Neurobiology, 2002, 67, p.259-279.
22. Fan P., Lavoie J., Le N.L.O et al. Neuroscience, 1990, 37, p.327-334.

23. Gebhardt R., Beckers G., Gaurite F. et al. *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 283, p.1-6.
24. Girard G., Butterworth R.F. *Digestive Diseases and Sciences*, 1992, 37(7), p.1121-1126.
25. Girard G., Butterworth R.F. *Metab. Brain Dis.*, 1993, 8, p.207-215.
26. Gerbhardt R., Mecke D. *EMBO J.*, 1983, 2, p.567-570.
27. Huie R.E., Padmaja S. *Free Radic. Res. Commun.*, 1993, 18, p.195-199.
28. Haussinger D. *Eur. J. Biochem.*, 1983, 133, p.269-275.
29. Heales S.J.R., Bolanos J.P., Stewart V.C. et al. *Biochem. Biophys. Acta*, 1999, 1410, p.215-228.
30. Hermenegildo C., Marcaida G., Montoliu C., Grisolia S. *Neurochem. Res.*, 1996, 21, (10), p.1237-1244.
31. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1987, 84, p.9265-9269.
32. Ignarro L.J., Byns R.E., Woods K.S. In: *Vasodilatation: Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nerves and Endothelium*. Ed. Vanhoutte P.P. New York: Raven, 1988, p.427-435.
33. Ignarro L.J. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1990, 30, p.535-560.
34. Ignarro L.G. *Pharmacol. And Toxicol.*, 1990, 67, p.1-7.
35. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. *Hepatology*, 1997, 25, p.1351-1360.
36. Kaiser S., Gerok W., Haussinger D. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1988, 18, p.535-542.
37. Kosenko E., Liansola M., Montoliu C. et al. *Neurochem. Int.*, 2003, 43, p.493-499.
38. Kalra J., Brosnan J.T. *FEBS. Lett.*, 1973, 37, p.325-328.
39. Lund P. and Watford. In: *The urea cycle*. Grisolia S., Baguena R. and Mayor F. eds. John Wiley and Sons, New York, 1976, p.479-490.
40. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, p.265-267.
41. Lockwood A.H., Yap E.M.H., Wong W.H. *J. Cerebral Blood Flow and Metab.*, 1991, 11, p.337-41.
42. Lai J.C.K., Cooper A.J.L. *J. Neurochem.*, 1986, 47, p.1376-1386.
43. Lavoie J., Giguere J.F. Pomler Layrargues G., Butterworth R.F. *Metab. Brain. Dis.*, 1987, 2, p.283-290.
44. Li J., Billiar T.R. *Am. J. Physiol., Gastrointest and Liver Physiol.*, 1999, 276(5), p. G1069-G1073.
45. Moncada S. *J.Hypertens.*, 1994, 12, Suppl., 1 0, p. S35-S39.
46. Moncada S., Bolanos P. J. *Neurochemistry*, 2005, 97, p.1676-1689.
47. Marcaida G., Felipo V., Hermenegildo C. et al. *FEBS Lett.*, 1992, 296, p.67-68.
48. Murad F., Kimura H. *Life science.*, 1975, 17(6), p.837-843.
49. Michalak A., Rose C., Butterworth J., Butterworth R.F. *Hepatology*, 1996, 24, p.908-913.
50. Michalak A., Knecht K., Butterworth R.F. *Adv. Exp. Med. Bid.*, 1997, 420, p.35-44.
51. Monfort P., Munoz M.D., Kosenko E., Felipo V. *J. Neuroscience*, 2002, 22(23), p.10116-10122.
52. Monfort P., Munoz M.D., Felipo V. *Neurobiology Disease*, 2004, 15, p.1-10.
53. Monfort P., Munoz M.D., Felipo V. *J. Neurochemistry*, 2005, 94, p.934-942.
54. Monfort P., Cauli O., Montoliu C. et al. *Neurochem. Internat.*, 2009, 55, p.106-112.
55. Norenberg M.D., Mozes L.M., Papendick R.E. et al. *Ann. Neurol.*, 1985, 18, p.149.
56. Okuda H., Fujii S., Kawashima Y. *Tokushima J. Experim. Medicine*, 1965, 12(1), p.11-23.
57. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. *Nature*, 1988, 333, p.664-666.
58. Rose C., Michalak A., Pannunzio P. et al. *Metab. Brain Disease*, 1998, 12, p.24-32.
59. Rose C., Michalak A., Pannunzio P. et al. *Metab. Brain Disease*, 1998, 13, 2, p.147-157.
60. Rose C., Michalak A., Rao K.V.R. et al. *Hepatology*, 1999, 30, p.636-640.
61. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D. et al. *Nature*, 1993, 362, p.59-62.
62. Staedt U., Leweling H., Gladisch R. et al. *J. Hepatol.*, 1993, 19, p.424-430.
63. Schimke R.T. *J. Biol. Chem.*, 1962, 237, p.459-468.
64. Shigesada K., Tatibana M. *J. Biol. Chem.*, 1971, 246, p.5588-5895.
65. Shigesada K., Aoyagi K., Tatibana M. *Eur. J. Biochem.*, 1978, 85, p.385-391.
66. Stewart P.M., Walser M. *J. Biol. Chem.*, 1980, 255, p.5270-5280.
67. Tatibana M., Ito K. *J. Biol. Chem.*, 1960, 244, p.5403.
68. Tyce G.M., Ogg J. Dwen C.A. *J. Neurochem.*, 1981, 36, p.640-650.
69. Vaguero J., Butterworth R.F. *J. Neurochem.*, 2006, 98(3), p.661-669.
70. Vogels B.A.P.M., Slotbloom J., de Haan J.G. et al. In: *Advances in hepatic encephalopathy and metabolic nitrogen exchange*, 1995, p.423-431.

УДК 612.886+612.014.45

Характер изменений фоновой импульсной активности нейронов верхнего вестибулярного ядра у лабиринтированных крыс под воздействием вибрации

С. Г. Саркисян

*Биологический факультет Ереванского государственного университета
0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1*

Ключевые слова: верхнее вестибулярное ядро, лабиринтэктомия, фоновая импульсная активность, вибрация, вестибулярная компенсация

Контроль положения тела, стабилизация направления взгляда, ориентация в пространстве и передвижение организма являются высокоинтегративными процессами, которые основываются на взаимодействии между афферентными сигналами различных сенсорных систем организма. Значительную роль в этих процессах играют вестибулярные и визуальные стимулы. Вместе с тем вестибулярный аппарат является единственной сенсорной системой организма, вовлеченной в распознавание линейных и угловых перемещений головы и туловища и, следовательно, играет решающую роль в реализации как статической (поддержание позы тела), так и двигательной активности организма.

Нормальное сбалансированное функционирование вестибулярного аппарата необходимо для поддержания вертикального положения тела и осуществления согласованных движений при перемещении в пространстве, стабилизации положения головы и фиксации взгляда, формирования пространственной ориентации.

Известно, что ограничение движений после унилатерального поражения центрального отдела вестибулярного аппарата затормаживает процесс восстановления вестибулярных функций, а успех компенсации полностью зависит от сенсорного потока, полученного в первые дни после повреждения [15]. Эти сенсорные импульсы, включая сложные нейрофизиологические и адаптивные механизмы, способствуют функциональному восстановлению вестибулярного анализатора. Любые факторы, которые способны усилить эти импульсы, следует считать благоприятными и необходимо использовать в клинике при лечении больных

с односторонним периферическим поражением [12]. Улучшению вестибулярной компенсации способствует усиление визуальных, проприорецептивных и остаточных вестибулярных импульсов. Стратегия реабилитации может быть дифференцированной, поскольку одни пациенты больше полагаются на зрительную систему, другие – на проприорецептивную [14].

Компенсация статических вестибулярных нарушений происходит в результате восстановления баланса электрической активности между вестибулярными ядрами с обеих сторон, благодаря перестройкам нервных связей и изменению баланса нейромедиаторов. В компенсации динамических расстройств равное значение принадлежит процессам сенсорного и поведенческого замещения утраченных функций, визуальные стимулы могут замещать вестибулярные сигналы.

Существует множество факторов, способных оказывать мощное влияние на компенсацию вестибулярного дефицита как путем ее ускорения, так и подавления.

Целью данного исследования стало изучение характера импульсной активности ипси- и контралатеральных нейронов верхнего вестибулярного ядра (ВВЯ) односторонне делабиринтированных крыс в различные сроки вибрационного воздействия.

Материал и методы

Эксперименты проведены на белых крысах массой 200-230г, наркотизированных нембуталом (40мг/кг) внутрибрюшинно. В условиях острого эксперимента экстраклеточно проводилась регистрация фоновой импульсной активности (ФИА) нейронов контра- и ипсилатерального ВВЯ (к- и и-ВВЯ). Правосторонняя делабиринтация осуществлялась методом А. В. Мокроусовой [1]. ФИА нейронов отводилась стеклянными микроэлектродами, заполненными 2М раствором NaCl с диаметром кончика 1-1,5 мкм, сопротивлением 3-5Мом. Стереотаксическая ориентация электродов в ВВЯ осуществлялась по координатам атласа [17]. Исследования проводили в 3 сериях. В первой серии использовали животных с интактным лабиринтом (10 крыс, 141 нейрон). Вторая серия проводилась на односторонне делабиринтированных животных, у которых ФИА нейронов обоих ядер ВВЯ регистрировалась в остром эксперименте на 2-й день (12 животных, 150 клеток). В третьей серии экспериментов предварительно делабиринтированные животные спустя 2 дня после операции подвергались вибрации ежедневно по 2 часа в течение 5 (11 крыс, 135 единиц), 10 (10 крыс, 136 клеток) и 15 (11 крыс, 146 нейронов) дней после операции на вибростенде ЭВ-1 (частота 60 Гц, амплитуда 0,4 мм). В конце каждого эксперимента проводился гистологический контроль попадания кончика отводящего микроэлектрода в ВВЯ.

Регистрация и анализ импульсной активности нейронов ВВЯ осуществлялись по специально разработанной компьютерной программе. Анализировались последовательные участки межимпульсных интервалов (МИ), включающие до 1200 потенциалов действия. По форме графиков скользящей частоты и по непараметрическому критерию определялась стационарность ФИА нейронов. При стационарности исследуемых выборок строились нормированные гистограммы МИ 1-го порядка и аутокоррелограммы (АКГ) до 8-го порядка, отражающие вероятность появления спайка в различные моменты времени. По форме АКГ проводилась классификация нейронов по трем степеням регулярности импульсных потоков: I группа – АКГ характеризовалась наличием восьми хорошо выраженных пиков, что рассматривалось как преобладание регулярной составляющей в импульсации нейрона; II – на АКГ были выражены лишь 2-3 пика, вслед за которыми отмечалось плато. Такие нейроны были отнесены к группе с промежуточной по степени регулярности активностью. III группа – АКГ характеризовалась отсутствием выраженных пиков, что отражало сравнительно одинаковый уровень вероятностей появления спайков в различные моменты времени (плато). Нейроны, имеющие такой тип активности, были отнесены к нерегулярным. Нестационарные нейроны были объединены в IV группу. Динамическая структура следования импульсных потоков определялась путем вычисления сериальных коэффициентов корреляции (СКК). Совокупность СКК с их графическим представлением характеризовала динамику следования МИ в текущей импульсной активности. Были выявлены четыре основных разновидности динамики следования МИ: 1 – случайное следование МИ; 2 – локальное изменение частоты разрядов; 3 – пачечно-групповая активность; 4 – монотонное изменение частоты разрядов. Для стационарных нейронов строились гистограммы МИ, по форме которых определялась моно-, би-, полимодальность нейронов. Рассчитывались значения основных статистических показателей ФИА: средняя частота импульсации нейронов и коэффициент вариации МИ. По частоте разрядов ФИА исследованные нейроны подразделялись на три группы: 1 – нейроны с низкой частотой импульсации (<10 имп/с); 2 – среднегрупповые нейроны (11-30 имп/с); 3 – высокочастотные нейроны (>31 имп/с).

Для оценки достоверности изменений в распределениях МИ нейронов ВВЯ в различные дни экспериментов использовался критерий χ^2 . Достоверность изменения основных статистических показателей ФИА оценивалась согласно критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов показал, что в интактной группе животных в обоих ядрах Бехтерева доминировали клетки с нерегулярным типом

активности импульсных потоков (в правом – 64,7%, в левом – 70%). Нейроны с регулярным и промежуточным типом активности представлены соответственно в правом ВВЯ 7,1; 22,5% и левом – 1,4; 27,2%. Единицы с нестационарной активностью составляли справа 5,7% и слева 1,4%.

После правосторонней делабиринтации на вторые сутки и в последующие экспериментальные дни доминировали единицы с нерегулярным типом активности. Нейроны с регулярным типом активности отсутствовали на вторые сутки после делабиринтации, также и в группе лабиринтэктомированных животных с 10- и 15-дневной вибрационной экспозицией.

Сравнительный анализ показателей МИ по степени регулярности выявил достоверные изменения между нейронами ипси- и контралатерального ядра Бехтерева после делабиринтации на 2-е сутки и с 5- и 10- дневной вибрационной экспозицией.

Спустя 2 дня после поражения периферического конца вестибулярного аппарата на интактной стороне было зарегистрировано больше единиц с нерегулярной и нестационарной степенью активности в 1,4 и 1,5 раза и в 2,1 раза меньше клеток с промежуточным типом активности, по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,05$) (рис.1 А, II). После 5-дневной вибрации у делабиринтированных животных в контралатеральном ядре Бехтерева, по сравнению с ипсилатеральной стороной, было зарегистрировано в 4 раза больше нейронов с промежуточным типом активности и соответственно в 1,4 и 1,1 раза меньше клеток с нерегулярной и нестационарной степенью активности. Нейроны с регулярной активностью представлены только на интактной стороне – 1,4 % ($p < 0,01$) (рис.1 А, III). После 10-дневного вибрационного воздействия в контралатеральном ядре ВВЯ по сравнению с ипсилатеральной стороной было выявлено преобладание нейронов с нерегулярным и нестационарным типом активности в 2,1 и 3,4 раза соответственно и в 3,4 раза меньше клеток с промежуточным типом активности ($p < 0,01$) (рис.1 А, IV).

По характеру динамической активности нейронов в обоих ядрах ВВЯ в контрольной группе животных преобладали нейроны с локальными изменениями частоты разрядов и представлены поровну (справа 64,8% и слева 64,3%). Нейроны с пачечно-групповым и монотонным изменением межимпульсных интервалов как справа 23,9; 11,3% , так и слева 24,3; 10,0% имеют почти одинаковое соотношение. После делабиринтации на 2-е сутки выявлена перестройка МИ с незначительным превалированием пачечно-групповой активности (ипси- 48,0%, контра- 49,3%), по сравнению с локальным изменением активности (ипси- 40,0%, контра- 44,0%). Статистически достоверные изменения по характеру динамической активности выявлены только после 15-дневного вибрационного воздействия. В данный период клетки с

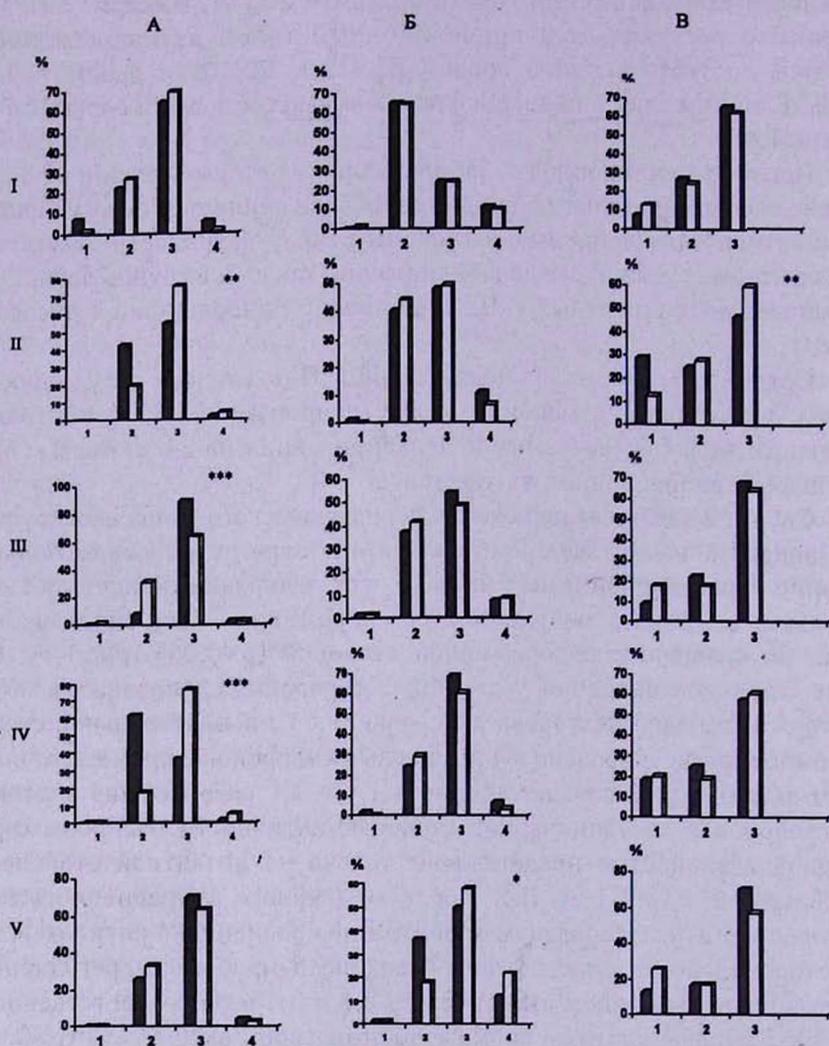


Рис. 1. Динамика относительных количеств нейронов верхнего вестибулярного ядра, которые генерируют фоновую импульсную активность, имеющую различную степень регулярности (А), динамический тип (Б) и модальность гистограмм межимпульсных интервалов (В): I – показатели интактных животных; II – через 2 дня после односторонней лабиринтэктомии, III-V – соответственно после 5, 10 и 15-дневного вибрационного воздействия с предварительной делабиринтацией. На А: 1 – регулярная, 2 – промежуточная по степени регулярности, 3 – нерегулярная, 4 – нестационарная фоновая активность; на Б: 1 – фоновая активность со случайной последовательностью межимпульсных интервалов, 2 – фоновая активность с локальным изменением частоты, 3 – пачечно-групповая фоновая активность, 4 – с монотонным изменением частоты разрядов; на В: 1 – моно-; 2 – би-; 3 – полимодальные гистограммы межимпульсных интервалов. ■ – ипси-, □ – контралатеральные нейроны. * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$.

пачечно-групповой активностью и единицы с монотонным изменением активности соответственно в 1,2 и 1,8 раза больше на интактной стороне и в 2,0 раза меньше единиц с локальным изменением импульсной активности по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,1$) (рис.1 Б, V).

По модальности гистограмм межимпульсных интервалов в контрольной группе нейронов ВВЯ доминировали полимодальные нейроны (справа 65,5% и слева 62,3%). Сравнительно меньше зарегистрировано единиц с би- и мономодальными гистограммами межимпульсных интервалов (соответственно справа 26,9; 7,5% и слева 24,6; 13,1%) (рис.1 В, I). Статистически достоверные изменения выявлены после делабиринтации на 2-е сутки после лабиринтэктомии. Число би- и полимодальных единиц на интактной стороне было в 1,1 и 1,3 раза больше, а мономодальных клеток в 2,3 раза меньше, по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,05$) (рис.1 В, II).

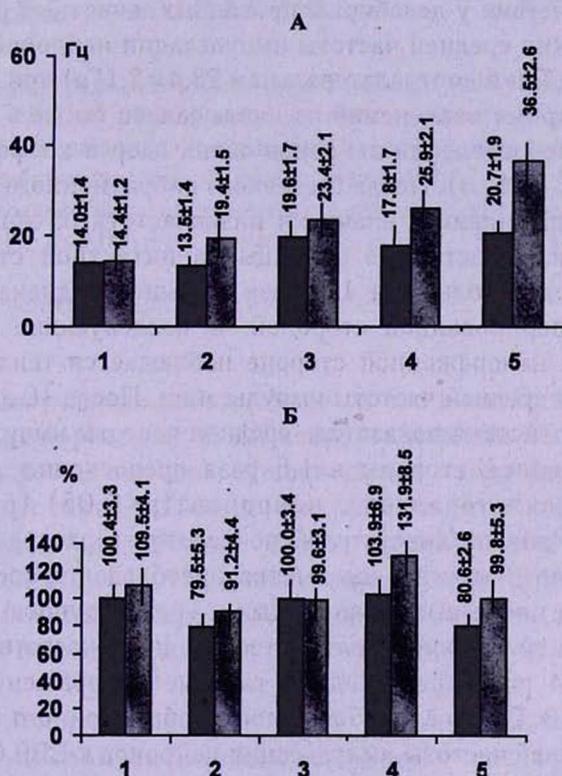


Рис. 2. Изменения показателей средней частоты (А) и коэффициента вариации (Б) нейронов верхних вестибулярных ядер в различные дни экспериментов: 1 – показатели интактных животных; 2 – через 2 дня после односторонней лабиринтэктомии, 3-5 – соответственно после 5, 10 и 15-дневного вибрационного воздействия с предварительной делабиринтацией.

■ – право-, ■ – левосторонние нейроны

Результаты наших исследований выявили, что в норме значение средней частоты импульсации было одинаковым (в правом $14,0 \pm 1,4$, левом $14,4 \pm 1,2$ Гц). (рис. 2 А, 1). В норме выявлен высокий процент низко- и среднечастотных единиц как в правостороннем (низкочастотные 50,7 %, среднечастотные 38,8 %), так и в левостороннем (низкочастотные 40,6 %, среднечастотные 50,7 %) соответственно, а высокочастотные – представлены с правой стороны (10,5%) и слева (8,7 %).

На 2-е сутки после делабиринтации выявлено достоверное отклонение показателей средней частоты импульсации (на неповрежденной стороне $19,4 \pm 1,5$ Гц, ипси- $13,5 \pm 1,4$ Гц, $p < 0,05$) (рис. 2 А, 2), коэффициента вариации (контра- $91,2 \pm 4,4$ % и ипси- $79,5 \pm 5,3$ %, $p < 0,05$) (рис. 2 Б, 2) и почастотного распределения импульсации ($p < 0,001$) (рис. 3, Б). На интактной стороне в 2,6 раза меньше низкочастотных единиц и в 1,5 раза больше средне- и высокочастотных единиц по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,01$). После 5-дневного вибрационного воздействия у делабиринтированных животных почти выравнивались значения средней частоты импульсации нейронов обоих ядер (в ипси- $19,6 \pm 1,7$ Гц и контралатеральном $23,4 \pm 2,1$ Гц) при этом статистически достоверных отклонений не наблюдалось также в показателях почастотного распределения нейронов обоих ядер и коэффициента вариации (рис. 2 А, 3; Б, 3). После 5-дневного вибрационного воздействия наблюдается выравнивание значения низкочастотных единиц в обоих ядрах ВВЯ. Высокочастотные единицы на интактной стороне представлены в 2 раза больше и 1,2 раза меньше среднечастотные, по сравнению с оперированной стороной. В последующие экспериментальные дни на непораженной стороне наблюдается тенденция повышения значения средней частоты импульсации. После 10-дневного вибрационного воздействия показатель средней частоты импульсации нейронов непораженной стороны в 1,5 раза превосходил аналогичный показатель ипсилатеральных нейронов ($p < 0,05$) (рис. 2 А, 4). Сравнительный анализ показателей почастотного распределения нейронов обоих ядер в этот период выявил преобладание соответственно в 1,6 и 1,2 раза числа высокочастотных и среднечастотных клеток на контралатеральной стороне, количество же низкочастотных на пораженной – в 2,4 раза превосходило таковые непораженной стороны ($p < 0,05$) (рис. 3 Г). После 15-дневного вибрационного воздействия показатель средней частоты импульсации нейронов к-ВВЯ ($36,5 \pm 2,6$ Гц) в 1,7 раза превышал аналогичный показатель нейронов и-ВВЯ ($20,7 \pm 1,9$ Гц), ($p < 0,05$) (рис. 2 А, 5). В этот период на оперированной стороне соответственно в 2,8 и 1,1 раза больше регистрировалось низкочастотных и среднечастотных единиц, по сравнению с аналогичными показателями контралатеральной стороны, где высокочастотные единицы представлены почти в 2,0 раза больше ($p < 0,01$) (рис. 3 Д).

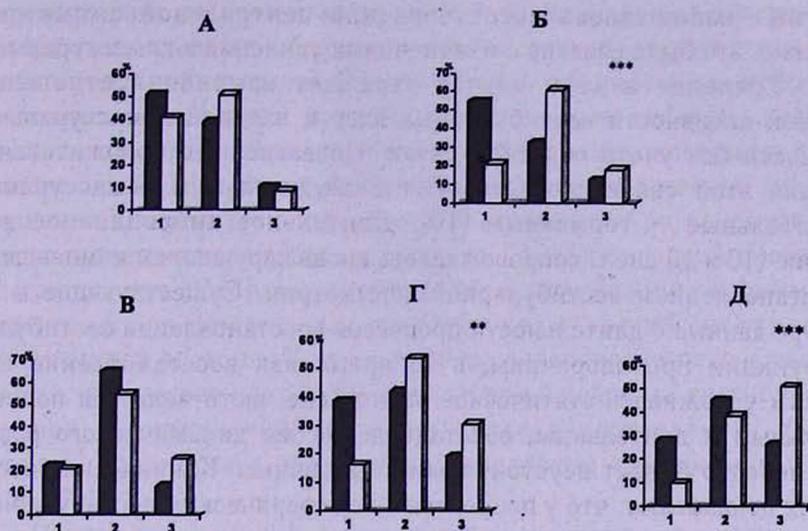


Рис.3. Характер распределения ипси- и контралатеральных нейронов верхнего вестибулярного ядра по различным частотным диапазонам в различные дни экспериментов: А – показатели интактных животных; Б – через 2 дня после односторонней лабиринтэктомии, В-Д –соответственно после 5, 10 и 15-дневного вибрационного воздействия с предварительной делабиринтацией.

** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; 1– низко-, 2 – средне-, 3 – высокочастотные нейроны.

■ – ипси-, □ –контралатеральные нейроны

Анализ полученных данных показал, что у интактных животных в основных характеристиках ФИА нейронов парного ВВЯ асимметрии нет. Динамическое равновесие, существующее между вестибулярными ядрами обеих сторон в норме нарушается при односторонней лабиринтэктомии. Современные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что возникновение межъядерного дисбаланса является неотъемлемой частью вестибулярной компенсации, которая, как известно, относится к пластичности центральной нервной системы [8, 18, 20].

В острый период односторонней лабиринтэктомии характер фоновой импульсной активности изменялся согласно принципу контроля комиссурального усиления в замкнутых цепях, соединяющих вестибулярные ядра[9]. Как известно, увеличение частоты разрядов контралатеральных нейронов может происходить благодаря прекращению тонического тормозного влияния через вестибулярные комиссуральные пути от вестибулярных ядер делабириктированной стороны [19]. Возможно также, что более высокий ритм разрядов объясняется усилившейся активностью ретикуло-вестибулярных связей.

После 5-дневного вибрационного воздействия у лабиринтированных животных наблюдалось восстановление центральной симметрии. Возможно, это было связано с изменениями усиления в комиссуральных цепях. Усиление в этом случае отражает изменения отношения выходной активности вестибулярных ядер к входной комиссуральной активности без учета обратной связи. Показано, что положительные значения этой связи соответствуют возбуждающим комиссурам, а отрицательные – тормозным [10]. Длительное вибрационное воздействие (10 и 15 дней) сопровождалось вновь нарушением компенсации и восстановлением вестибулярной асимметрии. Существующие в литературе данные о длительности процессов восстановления вестибулярной функции противоречивы, в то время как восстановление способности удерживать статическое равновесие часто является полным, стабильным и длительным, восстановление же динамического равновесия нередко бывает неустойчивым и частичным. Клинические исследования показывают, что у пациентов с периферическим вестибулярным поражением часто после кажущегося восстановления функции сохраняется головокружение в течение длительного времени, особенно при резких поворотах головы в сторону поражения [8].

Полученные результаты свидетельствуют, что в норме значения средней частоты импульсации в правостороннем ($14,0 \pm 1,4$ Гц) и левостороннем ($14,4 \pm 1,2$ Гц) ядре ВВЯ были одинаковыми. Спустя два дня после лабиринтэктомии эта разница составила 43,7%. 5-дневное вибрационное воздействие с 2-часовой экспозицией приводило к уменьшению этой разницы до 16,3%. После 10-дневной вибрации наблюдалось восстановление асимметрии в значениях средней частоты импульсации с разницей 45,5%. Максимальная разница между показателями выявлялась после 15-дневной вибрации (76,3%), что свидетельствует о развивающемся процессе восстановления [2-4]. Восстановление активности, возможно, обусловлено не ипсилатеральными или контралатеральными входами, а, вероятно, невестибулярными влияниями, например, функциональными изменениями в самих деафферентированных нейронах. Восстановление активности поля в ипсилатеральных вестибулярных нейронах рассматривается как пример общего процесса, развивающегося в ЦНС – реакции возмещающей редукции тонического синаптического входа [20]. Установленное в поствибрационный период увеличение активности норадреналин- и серотонинергических структур вестибулярной зоны коры находится под стимулирующим ГАМКергическим контролем, осуществляемым через ГАМКергические синапсы, вовлекаемые в транссинаптические нейрональные цепи. Под влиянием вибрации наблюдается снижение возбудимости зоны коры и ослабление ее реакции активации на афферентные сигналы лабиринтной и экстралабиринтной природы с активацией норадреналин- и серотонинергических систем, являющихся одним

из механизмов интегративной нейромедиаторной адаптации [5]. Исследованиями ряда авторов показано, что в вестибулярную компенсацию вовлекаются, главным образом, нейроны вестибулярных ядер деафферентированной стороны [6]. В связи с увеличением нейродегенеративных заболеваний придается все большее значение вопросам нарушения взаимодействия нейромедиаторов в синхронизации работы нервных сетей. При ряде нейродегенеративных заболеваний показаны нарушения коммуникативных связей различных нейротрансмиттерных систем, в частности, между глутамат- и ГАМКергическими системами. Полагается, что ГАМК и глицин могут играть важную и, возможно, изменяющуюся роль в развивающейся и зрелой центральной вестибулярной системе. В свою очередь, установлена решающая роль событий, опосредованных ГАМК рецептором в нейронах вестибулярных ядер при восстановлении функции после унилатеральной деафферентации, известных в качестве вестибулярной компенсации [7, 11, 13, 21, 22].

Полученные результаты настоящего исследования свидетельствуют о благоприятном эффекте процесса компенсации после унилатеральной деафферентации в результате применения вибрации. Далее, при вибрационном воздействии отмечается одновременное нарушение моноаминовых аминокислотных и других нейрорегуляторных механизмов, что, безусловно, является отражением их тесных взаимосвязей в норме [16]. Процесс восстановления равновесия реализуется с помощью как пре-, так и постсинаптических механизмов, из которых в настоящее время особое значение придается белковому синтезу, реэкспрессии экстренных ранних генов и нейротрофинов, модификации свойств мембраны клеток ядра, а также роли глюкокортикоидов и ряда нейротрансмиттеров (ГАМК, ацетилхолин, гистамин). Принято считать, что пластические перестройки внутрицентральных отношений происходят на основе изменений синаптических аппаратов за счет реорганизации межнейронных связей, в связи с чем можно предположить синасомодифицирующее действие нейропептидных модуляторов. Вместе с тем, учитывая быстроту эффекта, можно предполагать, что в основе их действия лежит не преобразование синаптических связей, а активация уже предшествующих. Пластичность, лежащая в основе вестибулярной компенсации, представляет собой одну из наиболее важных характеристик нервной системы и определяется длительными модификациями синаптической эффективности и изменениями эндогенных свойств нейрона и его мембраны. Принципиальное значение при этом приобретают ионные механизмы, особенности которых определяются деятельностью ионных каналов и систем активного транспорта, тесно связанных с эндогенным метаболизмом.

**Վերին անդաստակային կորիզի նեյրոնների ինքնաբուխ
իմպուլսային ակտիվության փոփոխությունների բնութագիրը
դելաբիրինթացված և վիբրացիայի ենթարկված առնետների մոտ**

Ս.Հ. Սարգսյան

Իրականացվել է ֆոնային իմպուլսային ակտիվության համակարգչային վերլուծություն առնետների Բեխտերևի աջակողմյան և ձախակողմյան կորիզներում՝ նորմայում և աջակողմյան դելաբիրինթացիայից հետո: Լաբիրինթեկտոմիայից երկու օր անց կենդանիները ենթարկվել են տարբեր ժամանակահատվածով վիբրացիոն ազդեցության (5, 10, 15 օր): Հաշվարկվել են համապատասխան ակտիվության հիմնական ցուցանիշների միջին նշանակությունները: Յուրյց է տրված, որ ինտակտ կենդանիների նեյրոնների ինքնաբուխ իմպուլսային ակտիվության հիմնական բնութագրերում բացակայում է ասիմետրիան: Միջին հաճախակառուցային հավաստի տատանումները և ըստ հաճախակառուցային նեյրոնների տեղաբաշխումը արտահայտվում են դելաբիրինթացիայից 2 օր անց, և վիբրացիայի ազդեցությունից 10, 15 օր հետո ինտակտ կիսագնդի նեյրոնների միջին հաճախակառուցային արժեքները գերակշռում են վնասված կողմի արժեքներին: Քննարկվում է ստացված տվյալների ֆունկցիոնալ նշանակությունը:

The character of changes of background impulse activity of superior vestibular nucleus neurons under vibration action in delabyrinthated rats

S.H. Sarkisyan

We have performed a computer analysis of background impulse activity in rats' right-side and left-side neurons of *Bechterev's* nucleus in norm and after left-side delabyrinthation. After two days following labyrinthectomy the animals were subjected to a variety of time of vibration action (5, 10, 15 days). We have devised the intermediate values of basic indices of impulse activity. In intact animals it was shown that in basic characteristics of spontaneous impulse activity of neurons asymmetry is absent. Reliable instabilities of values of medium frequency distribution were revealed on the second day after delabyrinthation, and after 10, 15 days vibration medium frequency values of neurons' impulse activity on intact side dominated over the impaired ones. The peculiarities and functional significance of the obtained results are discussed.

Литература

1. Мокроусова А. В. Делабиринтация белых крыс методом электрокоагуляции. Рос. физиол. журн. СССР, 1980, т. 66, 4, с. 599-602.
2. Саркисян С. Г., Минасян С. М., Егиазарян М. Л., Меликсетян И. Б., Саркисян Дж. С., Чавушян В. А. Сравнительный анализ фоновой импульсной активности ипси- и контралатеральных нейронов ядра Дейтерса лабиринтэктомированных крыс. Нейронауки, 2007, т. 3, 11, с. 17-23.
3. Саркисян С. Г. Влияние вибрации на импульсную активность ипси- и контралатеральных нейронов латерального вестибулярного ядра односторонне лабиринтэктомированных крыс. Сенсорные системы, 2008, т. 22, 3, с. 214-221.
4. Саркисян С. Г., Меликсетян И. Б., Минасян С. М., Мелкумян К. В. Сравнительная характеристика импульсной активности ипси- и контралатеральных нейронов нижнего вестибулярного ядра у делабиринтированных крыс. Журн. Асимметрия, 2009, т. 3, 3, с. 13-28.
5. Шахирева О. П. Центральные механизмы нейрогуморальной регуляции функций и патологии. Минск, 1985, с. 106-113.
6. Beraneck M., Hachemaoui M., Idoux E., Ris L. et al. Long-term plasticity of ipsilesional medial vestibular nucleus neurons after unilateral labyrinthectomy. J. Neurophysiol., 2003, V.87, 4, p. 515-526.
7. Cameron S.A and Dutia M.B., Cellular basis of vestibular compensation: changes in intrinsic excitability of MVN neurons. Neuroreport, 1997, 8, p. 2595- 2599.
8. Curthoys I. S., Halmagyi G. M. Vestibular compensation: a review of the osulomotor, neural and clinical consequences of unilateral vestibular loss. J. Vestib. Res., 1998, 5, p. 67-107.
9. Dieringer N., Precht W. Mechanisms of compensation for vestibular deficits in the frog. Modification of the excitatory commissural system. Exp. Brain Res., 1979, V. 36, 2, p. 311-328.
10. Galiana H. L., Flohr H., Jones G. M. A reevaluation of intervestibular nuclear coupling: its role in vestibular compensation. J. Neurophysiol., 1984, 51, p. 242-259.
11. Giardino L., Zanni M., Fernandez M. et al. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. Brain Res., 2002, V. 929, p. 76-86.
12. Jenkins H., Cohen H., Kimball K. Long-term vestibulo-ocular reflex changes in patients with vestibular ablation. Acta oto-laryngologica, 2000, Vol. 120, 2, p. 187-191.
13. Johnston A.R., Him A., Dutia, M.B. Differential regulation of GABA(a) and GABA(b) receptors during vestibular and compensation. Neuroreport, 2001, V. 12, p. 597-600.
14. Lacour M., Barthelemy J., Borel M., Magnan J., Xerry C., Chays A., Ouaknine M. Sensory strategias in human postural control before and after unilateral vestibular neurectomy. Exp. Brain Res., 1997, V. 115, p. 300-310.
15. Lacour M., Xerri C. Vestibular compensation: new perspectives. Lesion-induced neuronal plasticity in sensorimotor systems. Eds. Flohr H., Precht W. B.: Springer, 1981, p. 240-253
16. Marks E. Investigations on the effect of vibration on the neurosecretory cerebral system using 35-S-cysteine. Acta Physiol. Pol., 1975, V. 26, p. 87 - 94.
17. Paxinos G, Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. Acad. Press, 2005, New York, 376 p.
18. Ris L, Godaux E. Neuronal activity in the vestibular nuclei after contralateral or bilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. J. Neurophysiol., 1998, V.80, p.2352-2367.
19. Shimazu H., Precht W. Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. J. Neurophysiol., 1966, V.29, 3, p.467-492.
20. Smith P. F., Curthoys I. S. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. Brain Res. Rev., 1989, V.14, p.155-180.
21. Tighilet B. and Lacour M. Gamma amino-butyric acid (GABA) immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats. Eur. J. Neurosci., 2001, V. 13, p. 2255-2267.
22. Yamanaka T., Him A., Cameron S.A., and Dutia M.B. Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurons after unilateral labyrinthectomy. J. Physiol., 2000, p. 413 - 424.

Уровень и активность анти- и прооксидантных металлопротеинов после СКЭНАР-стимуляции у крыс

Л.Г. Мелконян¹, Р.М. Симонян², В.А. Чавушян⁴,
Г.М. Симонян², Р.Р. Арутюнян³, М.А. Бабамян²,
М.А. Симонян²

¹Государственный педагогический институт
им. М.Налбандяна, Гюмри

²Институт биохимии НАН РА им. Г.Х.Бунятыана

³Восстановительный центр здоровья «Р. и П. СКЭНАР»

⁴Институт физиологии НАН РА им. Л.А.Орбели
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1

Ключевые слова: СКЭНАР-стимуляция, антиоксидантные, прооксидантные металлопротеины, уровень, активность

В условиях электрической стимуляции (ЭС) у млекопитающих отмечается повышение активности антиоксидантных защитных систем организма [16].

Установлено, что в результате высокочастотной (100 Гц) ЭС супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса у крыс отмечается повышение уровня и активности NADPH-зависимых O_2^- -продуцирующих и метНб-восстанавливающих изоформ цитохрома b_{558} клеточных мембран, митохондрий и ядер тканей селезенки, мозга, сердца, почек и печени крыс. Выдвинуто предположение о возможном стимулировании иммунной системы (ключевым компонентом которой является NADPH оксидаза) и кислородного гомеостаза регулированием генома и энергетического баланса в дыхательной цепи митохондрий [6].

С другой стороны, показано, что биологический эффект импульсных воздействий (токов низкой и средней частоты, электрических и магнитных полей) включает самые разнообразные феномены, связанные с влиянием воздействующего фактора на морфологическое и функциональное состояние тканей и обмен веществ. Для терапевтического неинвазивного воздействия на кожные покровы человека с целью оказания регулирующего влияния на физиологические системы успешно используется прибор СКЭНАР – самоконтролируемый энергонеуроадаптивный регулятор [11].

Актуальность исследования эффектов СКЭНАР-стимуляции определяется выявившимся в ходе лечебной практики необычайно

широким диапазоном его оздоровительного действия. Предполагается, что СКЭНАР приводит в действие некоторую общую систему организма, ответственную за его самовосстановление – систему *внутреннего доктора*. Действие *внутреннего доктора* связано с процессами синхронизации медленноволновой электрической активности в структурах головного мозга (кора и передний отдел гипоталамуса) и переходом работы висцерального мозга из режима мобилизации ресурсов, обеспечиваемого активацией симпатической автономной нервной системы – системы бодрствования, в режим восстановления ресурсов при ведущей роли парасимпатической автономной системы [9]. Можно заключить, что синхронизированная медленноволновая активность представляет собой основной электрофизиологический коррелят эффективного действия СКЭНАР.

В ответ на раздражения кожи аппаратом СКЭНАР в коре мозга и в гипоталамусе обнаруживались низкоамплитудные вызванные потенциалы с пиком латенции в пределах 70 -100 мс. Эти потенциалы, возможно, отражают приход возбуждения по медленнопроводящим волокнам спинно-таламического тракта, отдающего ответвление и к гипоталамусу. Известно, что в коре этот тракт в основном оканчивается во вторичной соматосенсорной зоне и действие СКЭНАР можно во многом связать с активностью именно таких волокон [5].

Микроэлектрофизиологические исследования активности нейронов ЦНС в отделах мозга, связанных с рядом аминокислотных и пептидных нейромедиаторов (в частности в аркуатном, паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса) в условиях воздействия на подошву задней конечности крыс аппаратом СКЭНАР, свидетельствуют о том, что к СКЭНАР-стимуляции чувствительны нейроны с гетеро-нейромедиаторными системами [3].

СКЭНАР-терапия оказывает положительное действие при лечении диабетической ретинопатии, атрофии зрительного нерва и нейросенсорной тугоухости [1, 2]. Эффективность СКЭНАР-терапии, по самым разным и независимым источникам, составляет в среднем более 80% [10]. Успешное использование СКЭНАР-терапии требует объяснения механизмов ее эффективности.

Известно, что за счет высокоамплитудного воздействия СКЭНАР-стимуляции возникает дополнительный или существенно усиленный эффект вибрации на цитоплазму подлежащих тканей, что стимулирует, в частности, транспорт продуктов клеточного обмена, нейротрансмиттеров, нейромодуляторов [10]. Подобное воздействие вызывает в организме сложные многофункциональные изменения.

Экспериментальные факты свидетельствуют, что в качестве центрального механизма эффекта СКЭНАР-стимуляции выступает синхронизация работы коры мозга и гипоталамуса [11]. В исследованиях Л.Х. Гаркави с сотр. отмечается сохранение этих эффектов в после-

действии (проявляется в виде роста альфа-подобных колебаний в коре мозга), что служит коррелятом антистрессорной реакции тренировки, с ее важными оздоровительными последствиями [4].

Известно также, что через 1 ч после ЭС изолированных мышц подошвы крыс наблюдается повышение активности (63%) и экспрессия гена (80%) цитрат синтазы. При этом повышаются активности Мп-СОД, Си, Zn-СОД, каталазы (44%) и глутатионпероксидазы (ГПО). Этот эффект предлагается для повышения каталазной активности в скелетных мышцах при тренировках, когда из-за снижения каталазной активности происходит оксидативное повреждение этих мышц [16].

В результате ЭС кожи крыс на фоне увеличения активности СОД в плазме крови происходит снижение уровня молочной кислоты, а также малонового диальдегида (МДА) – продукта липидной пероксидации [15]. Под влиянием острого и хронического электрошока в мембранах клеток гиппокампа крыс наблюдается повышение активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, снижение уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ). Таким действием электрошока оказывает антистрессорный эффект на гиппокамп крыс [12]. При электросудорожном припадке крыс в гиппокампе, мозжечке и фронтальной коре головного мозга наблюдается повышение активности СОД и ГПО, хотя уровень ПОЛ практически не изменяется [18]. В свою очередь, ЭС (1-4 Гц) вызывает повышение уровня O_2^- , продуцируемых NADPH оксидазой, увеличивается частота импульсов сердечной ткани крыс [14].

К настоящему времени молекулярно-биохимические механизмы воздействия СКЭНАР-терапии не изучены. Целью данного исследования является анализ эффективности стимуляции аппаратом СКЭНАР в аспекте регуляции ключевых металлопротеинов антиоксидантной активности (МАО) и металлопротеинов прооксидантной активности (МПА) в клеточных образованиях тканей селезенки, костного мозга и крови крыс.

Материал и методы

У белых половозрелых крыс-самцов массой 220-250 г под нембуталовым наркозом (40 мкг/кг) осуществляли СКЭНАР-стимуляцию (уровень тока 90, интенсивность 3, Z 30) в следующем режиме: по 1 минуте на задние лапы (общерегуляторные зоны) и в течение 30 сек на ушную раковину (Диаз-1 с первичной реакцией 205). Эффективность СКЭНАР-терапии объясняется следующими основными причинами: высокоамплитудным, неповреждающим коротким воздействием; существенной вариабельностью сигнала – СКЭНАР генерирует сигнал в виде импульсов с частотой следования от 15 до 350 Гц, имеет возможность установки качающейся частоты (30-120 Гц); наличием биологической обратной связи, где каждый последующий импульс отличается от предыдущего; методическими особенностями перемещения аппарата

при воздействии. Это позволяет воздействовать на кожные покровы таким информационным потоком, к которому не возникает адаптация [10].

Через 1-1,5 ч после СКЭНАР-стимуляции животных ($n=8$) декапитировали и кровь, собранную порциями по 5 мл, стабилизировали 0,2% оксалатом натрия. Ткани селезенки и костного мозга брали порциями по 0,1 г. В качестве контроля использовали показатели интактных крыс ($n=8$).

МАО (Mn-СОД, Cu,Zn-СОД, каталаза) и МПА (супероксид-продуцирующий липопротеин сыворотки – супрол, фракции изоформ цитохрома (цит) b_{558} кислого характера из сыворотки крови, эритроцитарных мембран (ЭМ), а также мембран, ядер и митохондрий клеток селезенки и костного мозга) получали лицензированными способами с использованием ионообменной хроматографии на целлюлозах DE-52 и KM-52 [7, 8].

1. Выделение фракции супрола из сыворотки крови и фракции изоформ цитохрома b_{558} из сыворотки и ЭМ, а также Cu,Zn-СОД и каталазы из цитоплазмы эритроцитов

После самоосаждения эритроцитов и центрифугирования в течение 5 мин при 5000 об/мин, надосадочный раствор (сыворотку) центрифугировали в течение 10 мин при 10000 об/мин для удаления клеток плазмы и следов эритроцитов. Сыворотку ставили на диализ против воды после осаждения супрола под влиянием Fe^{+3} [11]. Далее супернатант ставили на диализ против воды. После ионообменной хроматографии диализата на сефадексе DEAE A-50 фракцию экстрацеллюлярного цит b_{558} сыворотки элюировали 0,04 М калий-фосфатным буфером pH 7,4 (КФБ).

После промывания эритроцитов 0,9% NaCl гемолиз эритроцитов осуществляли водой (1:5 об/об). Далее, после центрифугирования гемолизата при 12000 об/мин, в надосадочном растворе определяли активности Cu,Zn-СОД и каталазы. Из осажденных ЭМ солибилизировали фракцию изоформ цит b_{558} кислого характера [12]. После диализа и центрифугирования надосадочный раствор подвергали ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой KM-52 (уравновешенной 0,002 М КФБ) для удаления следов гемоглобина. Не задержавшуюся на этой колонке фракцию осаждали на колонке с целлюлозой DE-52 (уравновешенной также 0,002 М КФБ). Из этой колонки фракцию цит b_{558} кислого характера элюировали 0,4 М КФБ.

2. Выделение фракции Cu,Zn-СОД, Mn-СОД и каталазы из цитоплазмы клеток селезенки и костного мозга, а также фракции цитохрома b_{558} из мембран, митохондрий и ядер клеток селезенки и костного мозга

Процедуру получения этих белков осуществляли лицензированными способами [7, 8]. В частности, после гомогенизации тканей в

0,25 М сахарозе, ядра осаждали путем центрифугирования гомогената при 3000 об/мин в течение 10 мин, митохондрии – при 10000 об/мин в течение 10 мин, а мембраны клеток – при 6000 об/мин при pH 5,6 в течение 20 мин. Осажденные ядра, мембраны и митохондрии промывали водой и повторно центрифугировали (для удаления следов ионов солей и сахарозы). Из осажденных субклеточных формирований фракцию цит b_{558} кислого характера солиubilizировали и после диализа против воды и центрифугирования надосадочный раствор обрабатывали аналогичным для получения цит b_{558} из ЭМ способом [11].

Таким образом, фракции МАА и МПА выделяли из восьми проб эритроцитов, селезенки и костного мозга опытных и контрольных групп.

СОД активность фракций, NADPH-зависимую O_2^- -продуцирующую активность фракций изоформ цит b_{558} , а также O_2^- -продуцирующую активность супрола определяли нитротетразолиевым синим (НТС) методом [8], путем определения процента снижения (при определении СОД активности) или увеличения (при определении O_2^- -продуцирующей активности) плотности максимального оптического поглощения формазана (при 560 нм), который образуется в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу СОД активности принимали количество фракции, которое вызывает 50% снижение (для СОД) или 50% увеличение (для O_2^- -продуцирующей активности белка) плотности поглощения формазана. Удельные активности были определены в расчете на 1 мл эритроцитов, 1 г ткани или 1 мл фракции.

Каталазную активность фракций определяли перманганатометрическим титрованием раствора H_2O_2 в присутствии или отсутствии определенного количества каталазы. За единицу каталазной активности принимали количество фракции, расщепляющей 0.1 М H_2O_2 в течение 1 мин при 20°. ФерриНб-восстанавливающую активность фракций изоформ цит b_{558} кислого характера определяли следующим образом. К 3 мл раствора ферриНб из цитозоля эритроцитов добавляли 0,2 мл цит b_{558} (плотность оптического поглощения матричного раствора $A_{530}=0,3$) и после инкубации при 36°C в течение 5-6 ч определяли кинетику снижения α -полосы поглощения ферриНб (при 565 нм), которая прямо пропорциональна увеличению поглощения ферроНб (при 555 нм). За единицу ферриНб-восстанавливающей активности принимается то количество цит b_{558} , которое снижает плотность альфа-поглощения ферриНб на 50%. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера, с определением критерия достоверности (P).

Результаты и обсуждение

Согласно данным настоящего исследования, через 1-1,5 ч после воздействия СКЭНАР начинается постепенный выход крыс из состояния

Таблица 1

Изменения уровня (A_{530} нм), NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активности изоформ цит b_{558} из тканей и субклеточных образований белых интактных крыс (К) и крыс после их электрической стимуляции (ОП), $P < 0.05$, $n = 8$

Изоформы цит b_{558} из:	A_{530} нм		NADPH-завис. O_2^- -продуцир. активность		метHb-восстанавл. активность	
	К	ОП	К	ОП	К	ОП
сыворотки крови	0,15±0.02 P<0.01	0,16±0.01	25,1±4.3	40.9±4.0 P<0.03	14.6±2.5	11.5±1.3
мембраны эритроцитов	0.42±0.04	0.26±0.05	12,9±2.3	19.6±2.2	10,7±1,1	9.5±0.2
мембран клеток селезенки	0.64±0.05 P<0.001?	0.25±0.04	14.1±1.8	25,3±4.1	8.6±0.3	5.8±0.3 P<0.001
ядер клеток селезенки	0.71±0.06	0.80±0.06	12.2±1.4	17.7±4.0	10.1±1.1	7.3±0.1
митохондрией клеток селезенки	0.18±0,04	0.14±0.01	8.7±0.2	6.6±0.1	7.9±0.3	5.6±0.2
костного мозга	0.84±0.4 P<0.03	4.5±0.3	22.3±4.1 P<0.01	27.0±6.5 P<0.01	12.3±1.2	8.8±0.3
Супрол	0.4±0.01 (A_{530})	0.46±0.05 P<0.001	17.9±3.1 (P<0.02)	10.5±1.0	-	--

сонливости. На этом этапе уровень и активность МАА и МПА претерпевают неоднозначные изменения (табл. 1). На фоне повышения уровня экстрацеллюлярного цит b_{558} , фракции изоформ цит b_{558} ядер клеток селезенки, а также уровня супероксидпродуцирующего липопротеина сыворотки (супрол) наблюдается снижение уровня фракции изоформ цит b_{558} из ЭМ, мембран и митохондрий клеток селезенки. При СКЭНАР-стимуляции наблюдается резкое повышение (до 4,5 раз) уровня фракции изоформ цит b_{558} из клеток костного мозга. С другой стороны, повышение уровня, а также NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности фракции изоформ цит b_{558} в стволовых клетках костного мозга свидетельствует о стимулирующем действии этих клеток (последние являются факторами модуляции иммунной системы и восстановления поврежденных тканей путем стимулирования пролиферации клеток). Однако СКЭНАР-стимуляция вызывает снижение уровня цит b_{558} из ЭМ, мембран клеток селезенки (МКС) и, особенно, митохондрий клеток селезенки. В последнем случае наблюдается агрегация цит b_{558} . Снижение уровня фракции изоформ цит b_{558} из ЭМ, возможно, связано с повышением стабильности ЭМ и МКС, что

может снизить процесс солюбилизации цит b_{558} из ЭМ и МКС. Фактически, СКЭНАР-стимуляция в приведенном режиме отрицательно влияет только на митохондрии клеток селезенки, снижая уровень и NADPH-зависимую O_2^- -продуцирующую активность изоформ цит b_{558} в этих субклеточных формированиях. Видимо, и этот эффект оставляет свой отпечаток в процессе сонливости крыс под влиянием СКЭНАР-стимуляции, путем снижения интенсивности окислительно-восстановительных энергообразующих процессов с участием O_2^- в дыхательной цепи митохондрий [17]. С другой стороны, снижение уровня солюбилизированного цит b_{558} из МКС компенсируется повышением NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности цит b_{558} (табл. 2).

Таблица 2

Изменения СОД и каталазной активности клеток тканей интактных крыс (К) и крыс после СКЭНАР-стимуляции (ОП), $P < 0.05$, $n=8$

Фракция из:	СОД-активность		Каталазная активность	
	К	ОП	К	ОП
эритроцитов	301.0±24.5 P<0.03	755.2±29.1	2100.0±193.5	3360.0±102.3 P<0.03
селезенки	210.0±21.3 P<0.01	229.7±21.9	430.0±31.3	633.8±51.5 P<0.01
костного мозга	180.6±18.6	225.7±41.9 P<0.001	195.0±14.3 P<0.001	257.2±44.6

Временная потеря подвижности в результате СКЭНАР-стимуляции, видимо, связана с ослаблением интенсивности дыхания, из-за снижения ферриНб-восстановительной активности изоформ цит b_{558} из приведенных тканей и крови.

В клетках костного мозга и селезенки наблюдается изменение уровня и активности МПА, которое происходит на фоне резкого увеличения Cu,Zn-СОД и каталазной активности цитозоля эритроцитов, а также некоторого повышения суммарной активности Cu,Zn-СОД и Мп-СОД. Значительное повышение СОД и каталазной активности в клетках тканей крыс под влиянием ЭС является аутоиммунным ответом адаптационных систем этих тканей против повышенного уровня O_2^- , ферментативная дисмутация которых приводит к накоплению H_2O_2 [13] (вследствие чего повышается активность каталазы).

Действие СКЭНАР-стимуляции на уровень и активность МАА и МПА у интактных крыс приводит к характерному повышению прооксидантного статуса. Возможно, при различных патологических состояниях, действуя этим механизмом, ЭС аппаратом СКЭНАР, повышая уровень и активность МАА и МПА, может стимулировать аэробные

метаболические процессы клеток органов иммунной системы (костный мозг, селезенка, а также эритроциты) с участием активных форм кислорода и вызывает терапевтический эффект.

Таким образом, СКЭНАР-стимуляция приводит к неадекватным изменениям уровня, NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активности фракции изоформ цит b_{558} из эритроцитарных мембран, сыворотки крови, субклеточных компонентов селезенки и клеток костного мозга. При этом в большинстве случаев отмечается повышение NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности и снижение ферриHb-восстанавливающей активности изоформ цит b_{558} с увеличением каталазной и СОД-активностей клеток органов иммунной системы.

Из приведенных данных особое значение имеет увеличение уровня (до 4.5 раз) и 64% увеличение NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности фракции изоформ цит b_{558} из стволовых клеток костного мозга, как ключевого фактора восстановления поврежденных тканей со стимулированием их пролиферации.

Поступила 19.07.10

Հակաօքսիդանտային և պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների մակարդակը և ակտիվությունը առնետների մոտ ՄԿԷՆԱԲ խթանումից հետո

**Լ.Հ. Մելքոնյան, Ռ.Մ. Սիմոնյան, Վ.Ա. Չավուշյան,
Գ.Մ. Սիմոնյան, Ռ.Ռ. Հարությունյան, Մ.Ա. Բաբայան,
Մ.Ա. Սիմոնյան**

ՄԿԷՆԱԲ խթանման ազդեցությունը հակաօքսիդանտային և պրոօքսիդանտային ակտիվություններով օժտված մետաղապրոտեինների (ՀԱՄ և ՊԱՄ) մակարդակի և ակտիվության վրա ինտակտ առնետների մոտ հանգեցնում է պրոօքսիդանտային կարգավիճակի բնորոշ բարձրացման: ՄԿԷՆԱԲ խթանման հետևանքով դիտվում է ՀԱՄ և ՊԱՄ մակարդակների և ակտիվությունների բարձրացում, խթանելով իմունային համակարգի օրգաններում (ուկրածուծ, փայծաղ) ինչպես նաև երիթրոցիտներում ակտիվ թթվածնի մասնակցությամբ աերոբ նյութափոխանակային գործընթացների աճը:

Այսպիսով ՄԿԷՆԱԲ խթանումը բերում է արյան շիճուկի, երիթրոցիտների թաղանթների փայծաղի և ոսկրածուծի բջիջներից ստացված ցիտոքրոմ (ցիտ) b_{558} -երի մակարդակների, NADPH-կախյալ O_2^- - գոյացնող և ֆերրի Hb - վերականգնող ակտիվությունների ոչ համարժեք փոփոխությունների: Ընդհանուր առմամբ տեղի է ունենում NADPH-կախյալ O_2^- - արտադրող ակտիվության մեծացում և ցիտ b_{558} իզոմերի ֆերրի

Нб - վերականգնող ակտիվության նվազում՝ բերելով իմունային համակարգի օրգանների բջիջներում կատալազի և ՍՕԴ-ի ակտիվության բարձրացման:

The level and activity of anti- and prooxidative metalloproteins after SCENAR-stimulation of rats

L.G. Melkonyan, R.M. Simonyan, V.A. Chavushyan, G.M. Simonyan,
R.R. Arutyunyan, M.A. Babayan, M.A. Simonyan

The effect of SCENAR-stimulation on the level and activity of metalloproteins with antioxidative activity (MAA) and metalloproteins with prooxidative activity (MPA) in intact rats brings to typical increase of prooxidant status. The SCENAR-stimulation causes increase in the levels and activities of MAA and MPA and can stimulate aerobic metabolic processes and immune system (bone marrow, spleen as well as red blood cells) with participation of reactive oxygen species.

Accordingly, SCENAR-stimulation causes unequal changes of the levels of NADPH dependant O_2^- -producing and ferriHb-reducing activities of isoforms of cytochrome (cyt) b_{558} from red blood cell membrane, blood serum (extracellular cyt b_{558}), subcellular components of the spleen and bone marrow cells. In the main an increase in NADPH-dependant O_2^- -producing activity and a decrease in ferriHb-reducing activity of cyt b_{558} isoforms, and an increase in the activity of catalase and SOD of the immune system cells take place.

Литература

1. *Арутюнян Р.Р., Испирян К.Г.* Комплексный подход при лечении диабетической ретинопатии. Научно-медицинский журнал им. Авдалбекяна, 2008, 2, с. 3-8.
2. *Арутюнян Р.Р.* Комплексное аппаратное лечение нейросекреторной тугоухости. Изв. научно-технической Национальной академии РА, 2009, 2, с. 71-78.
3. *Арутюнян Р.Р., Чавушян В.А., Степанян А.Ю., Саркисян Дж.С.* Электрофизиологическое исследование в различных нейромедиаторных структурах мозга эффектов стимуляции акупунктурных зон аппаратом СКЭНАР. Вестник МАНЭБ Санкт-Петербурга, 2009, 14(4), с. 134-144.
4. *Гаркави Л. Х. и др.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: ИМЕДИС, 1998.
5. *Гринберг Я. З.* Эффективность СКЭНАР-терапии. Физиологические аспекты. В сб.: СКЭНАР-терапия, СКЭНАР-экспертиза. Таганрог, 1998, вып. 4, с. 8.
6. *Мелконян Л.Г., Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабалян М.А., Аракелян Л.Н., Айрапетян Р.Л., Симонян М.А. и Галоян А.А.* Повышение уровня NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей и ферригемоглобин-восстанавливающей активностей изоформ цитохром b_{558} из мембран, митохондрий и ядер клеток органов крыс после электрической стимуляции супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Нейрохимия, 2010, 27(2), с. 1-4.
7. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А.* Способ получения цитохромов b_{558} из клеточных компонентов. Лицензия изобретения Армпатента N А-2233, Ереван, 2008.

8. *Симомян М.А., Симомян Р.М., Симомян Г.М.* Способ получения металлопротеинов крови. Лицензия изобретения Армпатента N 341, Ереван, 1997.
9. *Сунцова Н. В.* Переднемозговые механизмы развития сна. Дис. ... д. б. н. РГУ, Ростов н/Д, 2000.
10. *Тараканов А.В.* Начальные и конечные точки энергетических меридианов. Диагностика и принципы лечения СКЭНАР-ом, Ростов н/Д, 2008, 87с.
11. *Чебкасгов С. А.* Стратегия здоровья. Система опережающего самовосстановления биоструктур. Проблема активации парасимпатической вегетативной системы. Валеология, 2000, 1, с. 80.
12. *Barichello T., Bonatto F., Feier G et al.* No evidence for oxidative damage of hippocampus after acute and chronic electroshock in rats. *Brain Res.*, 2004, 1014(1-2), p. 177-183.
13. *Fridowich I.* Superoxide radical and SOD. *Annu.Rev.Biochem.*, 1995, 64, p. 97-112.
14. *Heinzel F.R., Luo Y., Dodoni G et al.* Formation of reactive oxygen species at increases contraction frequency in rat cardiomyocytes. *Cardiovasc.Res.*, 2006, 71(2), p. 374-382.
15. *Liang Y., Fang J.G., Wang C.X., Ma C.Z.* Effects of transcutaneous electric acupoint stimulation on plasma SOD and MDA in rats with sports fatigue. *Zhen Chi Yanjiu*, 2008, 33(2), p. 120-123.
16. *Pimenta Ada S., Lambertucci R.H., Corjao R., Silveira L.R., Curi R.* Effect of simple session of electrical stimulation on activity and expression of citrate synthase and antioxidant enzymes in rat soleus muscle. *Eur.J. Appl. Physiol.*, 2007, 102(1), p. 119-126.
17. *Tailla C., El-Benna J., et al* Mitochondrial respiratory chain and NADPH oxidase are targets for the antiproliferative effects of carbon monoxide in human airway smooth muscle. *J.Biol.Chem.*, 2005, 280(27), p. 25350-25360.
18. *Zupan G., Pilipovii K., Hrelja A., Peternel S.* Oxidative stress parameters in different brain structures after electroconvulsive shock-induced seizures. *Prog. Neuropharmacol. Mol.Biol.Psychiatry*, 2008, 32(3), p. 771-777.

УДК 615.21 + 616.831 – 009.2 – 092.9

Исследование поведения крыс в условиях гипокинезии и под влиянием пираретама

В.А. Погосян

*ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра фармакологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гипокинезия (ГК), поведение крыс, пираретам

В условиях современного механизированного производства и быта ГК из-за ограничения общей двигательной активности человека и монотонной мышечной работы является мощным стрессорным агентом и патогенетическим фактором развития многих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых и цереброваскулярных [6-8].

Одной из особенностей длительной ГК является также устойчивое угнетение поведенческой активности, что само по себе является признаком хронического стресса [7]. Экспериментально было показано, что одним из прогностических критериев, входящих в комплекс характеристик предрасположенности/резистентности к эмоциональному стрессу, является двигательная активность животных, определенная в тесте "открытое поле"[5].

В наши дни наряду с исследованиями, направленными на выявление фундаментальных патогенетических аспектов малоподвижного образа жизни, ведутся также экспериментальные поиски по фармако-терапии последствий ГК, в частности, выбора оптимального лекарства, обладающего антистрессорной активностью. Многолетний опыт исследований и практического применения ноотропных препаратов позволяет считать, что они в отличие от классических стресс-протекторных препаратов не подавляют реакцию стресса, а оказывают адаптогенное действие, повышая устойчивость животных к экспериментальным воздействиям [1,4,11].

Учитывая прогрессирующий характер гипокинезии в современном обществе и ее серьезные последствия, целью данной работы явилось исследование поведения крыс в тесте "открытое поле" в различные сроки экспериментальной гипокинезии и под влиянием ноотропного препарата пираретама.

Материал и методы

Опыты проводились на 46 белых беспородных крысах-самцах массой 200-220г. Животные были разделены на следующие группы:

I – контрольные, находящиеся в обычных условиях вивария с неограниченным доступом воды и пищи;

II – крысы, находящиеся в условиях ГК сроком на 15, 30 и 45 суток;

III – крысы, находящиеся в условиях ГК сроком на 15, 30 и 45 суток и получавшие пиррацетам.

ГК моделировалась помещением крыс в тесные индивидуальные клетки-пеналы из органического стекла.

Пиррацетам в дозе 100мг/кг животным вводили внутривентриально в течение 10 дней до наступления каждого конкретного срока ГК.

Тест “открытое поле”, включающий реакции, которые характеризуют двигательную активность и вегетативные функции (дефекация), применяется для изучения эмоциональной реактивности мелких животных [2,3]. В “открытом поле” регистрировались следующие показатели поведения крыс:

- периферическая активность – количество пересечений периферических квадратов “открытого поля”;
- центральная активность – количество пересечений центральных квадратов поля;
- вертикальная активность – количество стоек на задних лапах;
- общая двигательная активность – сумма пересечений периферических, центральных квадратов и количества стоек на задних лапах;
- дефекация – количество фекальных гранул.

Предварительно животных из опытных групп тестировали в “открытом поле”, после чего помещали в индивидуальные клетки-пеналы, с дальнейшим исследованием их поведения на 15, 30 и 45-е сутки ГК.

Результаты поведенческих экспериментов были обработаны с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты и обсуждение

Исследование поведенческих реакций крыс в тесте “открытое поле” показало, что на 15-е сутки ГК общая двигательная активность животных по сравнению с контролем понижается на 66,7% ($p < 0,0001$), на 30-е сутки ограничения двигательной активности – на 78,9% ($p < 0,0001$), а на 45-е – на 91,4% ($p < 0,0001$) (рис.1D). На ранних сроках ограничения двигательной активности число вертикальных стоек (рис.1C) понижается больше (после 15-суточной ГК на 77,3%,

$p < 0,0001$), чем число периферических (после 15-суточной ГК на 63,4%, $p < 0,0001$) и центральных (после 15-суточной ГК на 64,4%) пересечений (рис. 1А и 1В), а на поздних сроках ГК наблюдается выраженное понижение как вертикальной (после 30-суточной ГК на 76%, $p < 0,0001$, и после 45-суточной ГК на 80,5%, $p < 0,0001$), так и периферической активности (после 30-суточной ГК на 79,8%, $p < 0,0001$, и после 45-суточной ГК на 89,9%, $p < 0,0001$). Следует отметить, что крысы, тестированные после ограничения их двигательной активности на 30 и 45 суток, ни разу не заходили на центральные секторы "открытого поля". Кроме того, на 30-е сутки ГК выявлено также повышение дефекаций на 50,2%, т.е. у животных было выраженное чувство тревоги.

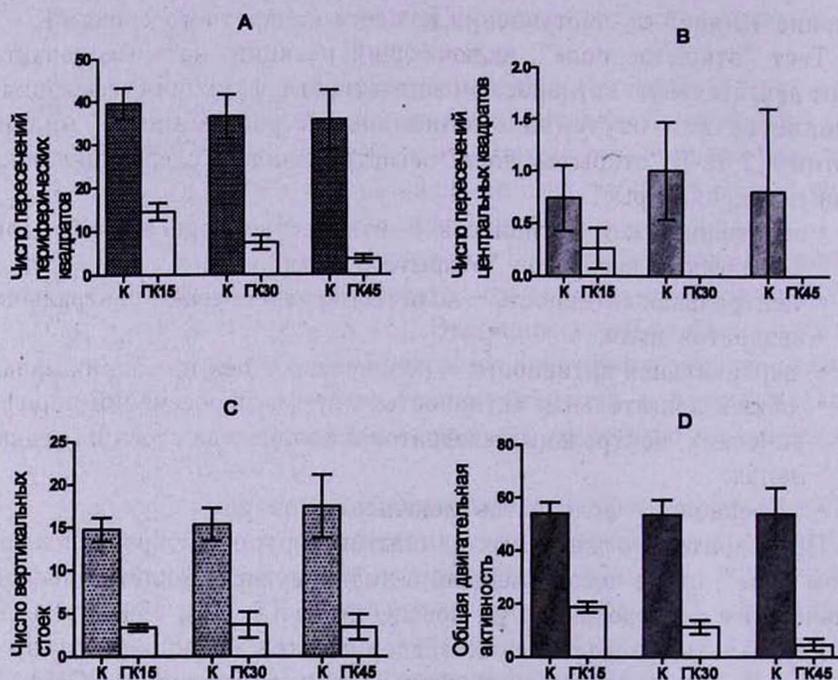


Рис. 1. Поведенческая активность крыс в условиях гипокинезии

Литературные данные также указывают на то, что при моделировании ГК у экспериментальных животных регистрируется устойчивое снижение поведенческой активности [6,8-10].

Экспериментальные данные свидетельствуют и о том, что длительное введение пираретама крысам с высоким уровнем тревожности вызывает изменения в представленности таких форм поведения, как сон, вертикальная и горизонтальная двигательная активность, питьевое и пищевое поведение [8].

В наших опытах наблюдение за поведением животных, получавших пирарцетам, показало, что их общая двигательная активность была выше по сравнению с гипокинетичными крысами, не получавшими препарат (рис. 2).

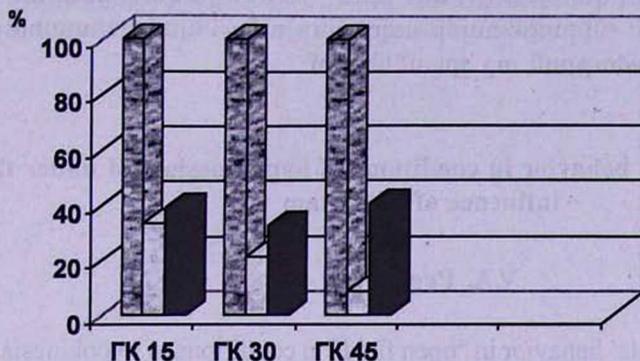


Рис.2. Общая двигательная активность крыс в условиях гипокинезии и под влиянием пирарцетама

Так, на 15-е сутки ГК общая двигательная активность животных, получавших пирарцетам, понижалась на 61,07% по сравнению с контрольной группой, на 30-е сутки ограничения двигательной активности – на 67,62% и на 45-е – на 60,05% ($p < 0,005$). Однако более выраженное влияние пирарцетам оказал на повышенную эмоциональную реактивность животных, понижая ее на 20% на 30-е сутки ГК и на 40% на 45-е.

Таким образом, пирарцетам оказывает более значительное влияние на эмоциональную реактивность животных, чем на общую двигательную активность, причем воздействие пирарцетама более выражено на поздних сроках ограничения двигательной активности.

Поступила 05.10.10

Առնետների վարքի հետազոտումը սակավաշարժության պայմաններում և պիրացետամի ազդեցության տակ

Վ.Հ. Պողոսյան

Սակավաշարժության պայմաններում գտնվող առնետների վարքի հետազոտումը “բաց դաշտում” ցույց տվեց, որ կենդանիների շարժողական ակտիվության մակարդակը նվազում է սակավաշարժության տևողության մեծացմանը զուգահեռ:

Շարժողական ակտիվության սահմանափակման 30-րդ օրը նկատվում է կենդանիների էնդոհոնալ ռեակտիվականության արտահայտված բարձրացում:

Տվյալ հետազոտության տվյալների համաձայն, պիրացետամը ավելի նշանակալի ազդեցություն է թողնում փորձարարական առնետների էնդոհոնալ ռեակտիվականության, քան՝ շարժողական ընդհանուր ակտիվության վրա: Պիրացետամի ազդեցությունը ավելի արտահայտված է սակավաշարժության ուշ շրջաններում:

The study of rats' behavior in conditions of hypokinesia and under the influence of piracetam

V.A. Poghosyan

The study of rats' behavior in "open field" in conditions of hypokinesia has shown a decrease in animals' movement activity redoubling with prolongation of the duration of hypokinesia. Increased level of emotional reactivity was registered on the 30th day of hypokinesia. The obtained results revealed that piracetam affects most significantly the emotional reactivity than the general locomotor activity of experimental rats. Effect of piracetam becomes much more expressed in late periods of restricted movement activity.

Литература

1. *Ахапкина В.И.* Адаптогенное действие ноотропных лекарственных средств при экспериментальном стрессе у животных. Фарматека, 2004, 14, с. 121-125.
2. *Белова Т.И., Кветнианский Р., Доброкова М., Опршалова З., Иванова Т.М.* Катехоламины в структурах мозга крыс, различающихся по тесту "Открытого поля". Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1981, 2, с.136-138.
3. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991.
4. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, т. 61, 4, с. 3-9.
5. *Герштейн Л. М., Сергутина А. В.* Некоторые морфохимические особенности гиппокампа крыс, различающихся по двигательной активности в "Открытом поле". Нейрохимия, 2003, т. 20, 2, с.116-119.
6. *Камскова Ю.Г., Локтионова И.В.* Особенности поведенческого статуса, ГАМКергической системы и церебральной моноаминооксидазной активности у крыс в динамике 30-суточной гипокинезии. Пат. физиол. и экспер. терапия, 2003, т. 3, с.17-18.
7. *Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н.* Гипокинезия. М., 1980.
8. *Лысенко А.В., Карантыш Г.В., Менджерцицкий А.М.* Участие моноаминов в изменении представленности основных форм поведения крыс разного возраста при гипокинезии. Нейрохимия, 2001, т. 18, 2, с. 132-141.
9. *Лысенко А.В., Прокофьев В.Н., Демьяненко С. В., Менджерцицкий А.М.* Роль

синаптического и митохондриального пула аминокислот в реализации поведенческих эффектов пирацетама. *Нейрохимия*, 2000, т. 17, 4, с. 298-302.

10. *Маслова М.В., Граф А.В., Маклаков А.С., Соколова Н.А., Самойленкова Н.С., Крушинская Я.В., Гончаренко Е.Н., Шестакова С.В., Байжуманов А.А.* Сравнительный анализ изменений содержания биогенных аминов в центральной нервной системе и поведения у взрослых крыс, перенесших прогестационную гипоксию: коррекция комбинацией пептидов. *Нейрохимия*, 2004, т. 21, 1, с. 39-43.
11. *Kessler J., Thiel A., Karbe H., Heiss W.D.* Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasic patients. *Stroke*, 2000, v. 31, p. 2112-2116.

УДК 612.821.6

Ռիթմիկ և առիթմիկ ընթացքով պարզ տեսաշարժիչ նեակցիաների ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը

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

ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
375028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22

Բանալի բառեր. ռեֆլեքսամետրիկ թեստ, ռիթմիկ և առիթմիկ ընթացք, տեսաշարժիչ նեակցիաներ, գաղտնի շրջան, փոփոխականություն, նեակցիայի արագություն, ֆունկցիոնալ վիճակ, կոռելյացիոն և ռեգրեսիոն վերլուծություն

Պարզ տեսաշարժիչ նեակցիաների (ՏՇՈ) ցուցանիշների դինամիկայի ուսումնասիրության մեթոդը լայնորեն կիրառվում է հոգեֆիզիոլոգիական հետազոտություններում կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) ֆունկցիոնալ վիճակը (ՖՎ) գնահատելու նպատակով: Հայտնի են բազմաթիվ հետազոտություններ, որտեղ ՖՎ-ը որոշվում է պարզ, սենսոր ազդակների ներկայացմամբ պատասխան նեակցիաների գաղտնի շրջանի տևողության և դրանց դինամիկայի [4, 8, 9]: Որոշ հեղինակներ ընդգծում են, որ նեակցիայի ժամանակը արտահայտում է գլխուղեղի ընթացիկ ՖՎ, բնութագրելով նյարդային շղթաներով դրոման տարածման արագությունը [6,7]: Մեր հետազոտություններում ՖՎ գնահատման ստանդարտ ցուցանիշներից բացի, ուսումնասիրվում են այդ ցուցանիշների ժամանակային փոփոխականությունները և դիտարկվում են դրանց հարաբերակցությունները: Հարկ է նշել, որ փոփոխականությունը, որն արտացոլում է մարդու ներքին վիճակի անվերահսկելի տատանումները, որպես բնութագրող ցուցանիշ մինչ այժմ կիրառված չէ և կարող է հանդիսանալ ՖՎ գնահատման հուսալի և ինֆորմատիվ չափանիշ:

Աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել համեմատական վերլուծության ենթարկել տեսողական ազդակների ռիթմիկ և առիթմիկ ներկայացմամբ պարզ ՏՇՈ- ցուցանիշների դինամիկան, ուսումնասիրել դրանց առանձնահատկությունները սեռային և անհատական-տիպային հատկանիշներով առանձնացված խմբերի մոտ:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտություններին մասնակցել են 17-19 տարեկան, գործնականորեն առողջ 163 ուսանողներ և ուսանողուհիներ: Յուրաքանչյուր մասնակից հետազոտվել է մեկ անգամ, պարապուրեցներից հետո, օրվա միևնույն ժամին (ժամը 14⁰⁰-16⁰⁰): Նախապես բոլոր ուսանողներին առաջադրվել է Այզենկի հարցաթերթիկը [11], որի միջոցով գնահատվել է նրանց էքստրա-ինտրավերտուբուլոն և նեյրոտիզմի մակարդակը: Գլխուղեղի ՖՎ որոշելու համար կիրառվել է հայտնի «Պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաների ժամանակը» [6,7] ռեֆլեքսամետրիկ թեստի համակարգչային մոդիֆիկացիան, որն ընդգրկված է լաբորատորիայում հատուկ մշակված համակարգչային համակարգում [2]: Թեստում ազդակ է հանդիսացել էկրանի կապույտ ֆոնի վրա որոշակի ինտերվալով հայտնվող դեղին գույնի քառակուսին (3x3 սմ. չափսի): Թեստն անցկացվել է երկու տարբերակով՝ տեսողական ազդակների ռիթմիկ (առաջին տարբերակ) և առիթմիկ (երկրորդ տարբերակ) ներկայացմամբ: Ռիթմիկ տարբերակում ազդակները տրվել են 1 վրկ ինտերվալով, քանակը կազմել է 128, թեստի տևողությունը՝ 3 րոպե, պատասխան ռեակցիայի ժամանակային լիմիտը սահմանվել է 100 մվրկ: Երկրորդ տարբերակի դեպքում ազդակները ներկայացվել են պատատահական (առիթմիկ) հաջորդականությամբ, 1-3վրկ ինտերվալով, ազդակների քանակը՝ 256, տևողությունը՝ 12.5 րոպե, ժամանակային լիմիտը՝ 100-300 մվրկ: Սահմանված ժամանակային լիմիտից շուտ և ուշ ֆիքսած ռեակցիաները ծրագրի կողմից խտտանվել են, սակայն այդպիսի պատասխանների քանակով դատել են հետազոտվողների գերդրվածության (IRIR) և պարոքսիզմալ արգելակման (INHB) մասին: Համակարգչային ծրագիրը թեստի ավարտից հետո՝ ռեակցիաների ժամանակի դիմամիկ շարքի ինտերվալոգրամի հիման վրա տվել է ՏՇՌ- ժամանակի բաշխման հիստոգրամը, ըստ որի հաշվարկվել են ստանդարտ ցուցանիշներ, ինչպիսիք են տեսաշարժիչ ռեակցիաների գաղտնի շրջանները (M), միջին արժեքի ստանդարտ շեղումը (SD), վարիացիայի գործակիցը (CV%), թեստի կատարման ընթացքում հոգնածության մակարդակը բնութագրող ցուցանիշը (DYN): Որոշվել է նեյրոդինամիկ գործընթացների ռեակտիվության մակարդակը (NPR), դրդողականության գործընթացի տոնուսը (TEP), ԿՆՀ ֆունկցիոնալ հնարավորությունները (FSNS) և հաշվարկվել է ինտեգրալ ցուցանիշ՝ ԿՆՀ ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսը (IFS): Ստացված ցուցանիշների հարաբերակցությունը ուսումնասիրվել է նկարագրական վիճակագրության, կոռելյացիոն և ռեգրեսիոն վերլուծության մեթոդներով: Արդյունքների արժանահավատությունը որոշվել է ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ռեֆլեքսամետրիկ թեստի երկու տարբերակները, չնայած արտաքին նմանությանը, էապես տարբերվել են միմյանցից ինչպես իրենց բարդության աստիճանով, այնպես էլ ըստ ֆիզիոլոգիական առանձնա-

հատկությունների: Առաջին տարբերակում որոշվել է մշակվող ժամանակային ստերիոտիպի պայմաններում ի պատասխան ռիթմիկ ներկայացված տեսողական ազդակների համապատասխան արագությամբ և ճշտությամբ շարժողական ռեակցիա ցուցաբերելու հետազոտվողների ունակությունը (ռիթմի յուրացում): Երկրորդի դեպքում որոշվել է մոնոտոն-երկարատև, մեծ լարում և ուշադրություն պահանջող աշխատանքի պայմաններում տեսաշարժիչ ռեակցիաների արագության դինամիկան:

Երկու տարբերակների ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը ցույց տվեց, որ տեսողական ազդակների ռիթմիկ ներկայացման դեպքում M-ը 17%-ով ($p < 0.001$), փոքր է պատահական ներկայացմամբ թեստի համապատասխան ցուցանիշից (Աղյուսակ): Առաջին տարբերակում երկրորդի համեմատությամբ վարիացիայի – CV և գերդրվածության – IRIR ցուցանիշները 18% և 43% ($p < 0.001$) համապատասխանաբար, բարձր են: Հոգնածության մակարդակը բնութագրող ցուցանիշը – DYN 26% ($p < 0.001$) փոքր է երկրորդ տարբերակի համապատասխան ցուցանիշից: Երկու տարբերակներում դիտարկված մյուս ցուցանիշների՝ NPR, TEP, FSNS, IFS միջև էական և արժանահավատ տարբերություններ չեն արձանագրվել:

Ռիթմիկ ընթացքով թեստի դեպքում հետազոտվածները, ի տարբերություն առիթմիկ ներկայացման, կարողացել են ցուցաբերել պատասխան ռեակցիայի համարժեք արագություն և ճշտություն առաջադրված ռիթմը յուրացնելու համար, սակայն դա կատարել են բավականին լարված վիճակում, ինչի մասին են վկայում CV և IRIR ցուցանիշների բարձր արժեքները: Միևնույն ժամանակ, առաջին տարբերակում DYN-ցուցանիշի նվազ արտահայտվածությունը երկրորդի համեմատությամբ, ամենայն հավանականությամբ, պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ թեստը երկարատև չի եղել և երիտասարդ տարիքի հետազոտվողների մոտ հոգնածություն չի առաջացրել:

Հայտնի են աշխատանքներ, որտեղ տեսողական ազդակներն ռիթմիկ և պատահական հաջորդականությամբ ներկայացնելու դեպքում պատասխան ռեակցիայի ժամանակը ավելի փոքր է ռիթմիկ ընթացքով թեստում, ինչն ըստ հեղինակների տեսակետի, կապված է սպասվող ազդակի հավանական կանխատեսման հետ [10]: Մեր կարծիքով առաջին տարբերակում դրսևորված գաղտնի շրջանի փոքր արժեքները պայմանավորված են նաև այդ հանգամանքով:

Պարզաբանվել են տարբեր ցուցանիշների միջև նկատվող կոռելյացիոն և գծային ռեգրեսիոն կապերի առանձնահատկությունները: Ներթեստային կոռելյացիոն վերլուծությունը ցույց տվեց, որ գաղտնի շրջանի և փոփոխականության ցուցանիշների միջև առկա են արտահայտված դրական կապեր. առաջին տարբերակում կոռելյացիայի գործակիցը՝ $r = 0.57$, երկրորդում $r = 0.66$: Ավելի ցայտուն բացասական կապ է հայտնաբերվում M և FSNS ($r = -0.72$) և M և IFS ($r = -0.73$) ցուցանիշների միջև: Համանման կոռելյացիա է նկատվում SD և IFS ցուցանիշների միջև

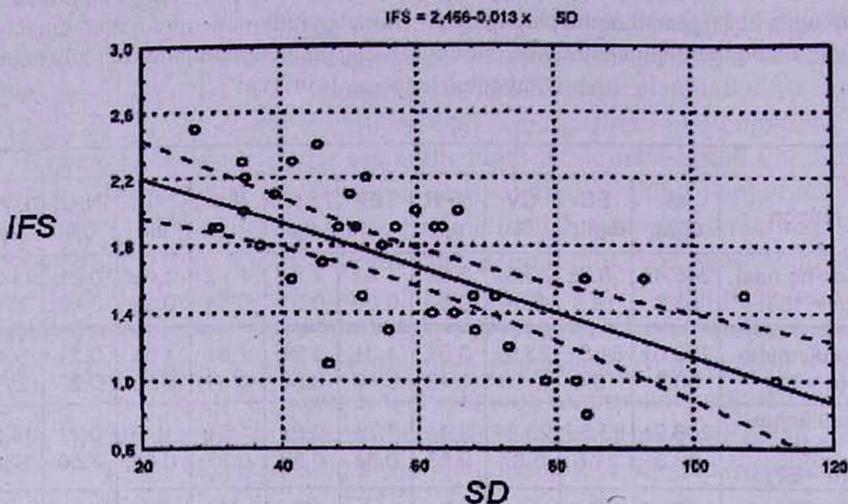
Աղյուսակ

Տեսողական ազդակների ռիթմիկ (Ա: և առիթմիկ (Բ: ներկայացնումը ընթացող ռեֆլեքսամետրիկ թեստի երկու տարբերակներում գրանցված տեսաշարժիչ ռեակցիաների հիմնական ցուցանիշները բոլոր հետազոտվածների մոտ և առանձնացված խմբերում ($M \pm \sigma$):

Ա										
Խմբեր	M մվրկ	SD մվրկ ²	CV %	NPR պմ	TEP պմ	FSNS պմ	IFS պմ	IRIR պմ	INHB պմ	DYN պմ
Բոլոր հետազ. (n = 158)	245.4± 53.8	58.3± 19.3	23.8± 6.14	3.5± 0.50	1.3± 0.50	2.8± 0.57	1.7± 0.34	1.6± 0.84	0.2± 0.43	11.5± 27.8
Ուսանողներ (n = 91)	229.6± 38.9	54.5± 16.6	23.9± 6.39	3.5± 0.48	1.3± 0.46	2.9± 0.53	1.8± 0.31	1.8± 0.83	0.1± 0.37	6.4± 21.9
Ուսանողու- հիներ (n = 67)	266.9± 63.3	63.5± 21.6	23.8± 5.87	3.4± 0.53	1.2± 0.54	2.6± 0.59	1.6± 0.37	1.4± 0.81	0.2± 0.50	18.3± 33.3
P	***	**		*		**	**	***		**
Էքստրավեր- տեր (n = 107)	244.8± 55.2	58.9± 20.3	24.0± 6.10	3.5± 0.54	1.3± 0.50	2.8± 0.58	1.7± 0.35	1.6± 0.81	0.2± 0.35	12.5± 29.04
Ինտրավերտեր (n = 35)	239.8± 40.6	55.8± 15.9	23.3± 5.65	3.5± 0.40	1.3± 0.44	2.8± 0.52	1.7± 0.30	1.6± 0.74	0.2± 0.46	11.1± 27.7
P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Բ										
Բոլոր հետազ. (n = 163)	287.0± 45.5	56.5± 15.8	19.5± 3.95	3.4± 0.45	1.4± 0.99	2.7± 0.61	1.7± 0.36	0.9± 0.70	0.3± 0.43	14.5± 14.9
Ուսանողներ (n = 94)	278.2± 38.6	54.8± 14.7	19.6± 4.02	3.5± 0.43	1.6± 1.20	2.8± 0.54	1.7± 0.31	1.0± 0.74	0.2± 0.38	15.3± 12.8
Ուսանողու- հիներ (n = 69)	298.9± 51.4	58.6± 17.0	19.4± 3.89	3.4± 0.47	1.3± 0.55	2.5± 0.67	1.6± 0.40	0.7± 0.61	0.3± 0.48	13.4± 17.4
P	**				*	**	**	***		
Էքստրավեր- տեր (n = 109)	287.1± 45.5	56.7± 16.3	19.6± 4.16	3.4± 0.46	1.4± 0.55	2.7± 0.63	1.7± 0.37	0.8± 0.67	0.2± 0.37	16.2± 14.41
Ինտրավերտեր (n = 37)	285.4± 44.9	56.1± 13.8	19.6± 3.21	3.4± 0.41	1.7± 1.82	2.7± 0.58	1.7± 0.33	0.9± 0.66	0.2± 0.35	9.3± 16.35
P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*

Ծանուցում. Հապավումների բացատրությունները մայիլ տեքստում; n – հետազոտվածների քանակը; p- -- խմբերի միջև արժանահավատությունը ըստ Մոյտլեմտի t-չափանիշի (***) - p<0.001, ** - p<0.01, * - p<0.05 համապատասխանաբար):

($r = -0.56$), որոնց ռեգրեսիոն վերլուծության սկատերոգրամը պատկերված է նկ. 1-ում:



Նկ. 1 Տետողական ազդակների ռիթմիկ ներկայացմամբ տարբերակի ցուցանիշների փոխկապվածության սկատերոգրամը ըստ ԿՆՀ ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսի (IFS) և ռեակցիայի ժամանակի փոփոխականության (SD) տվյալների: Սկատերոգրամներում տրենդները համապատասխանում են գծային ռեգրեսիայի հավասարումներին: Կետագծերով արտահայտված են վերլուծվող ցուցանիշների ռեգրեսիոն կապվածության 95% արժանահավատ ինտերվալները:

Տրենդի վայրընթաց ուղղվածությունը վկայում է ցուցանիշների միջև բացասական կապի մասին: ԿՆՀ ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսի և փոփոխականության միջև ինչպես առաջին, այնպես էլ երկրորդ տարբերակներում նկատվում է լավ արտահայտված բացասական կապվածություն:

Ինչպես նշվեց, առիթմիկ ընթացքով տարբերակում ռիթմիկի համեմատությամբ, զգալիորեն մեծ է ռեակցիայի ժամանակը և նկատում ենք, որ ավելի բարձր է փոփոխականության ցուցանիշը, որն արտահայտվել է դրական կոռելյացիայի համեմատաբար բարձր գործակցով: Ռիթմիկի դեպքում գաղտնի շրջանի տևողությունը փոքր է և դրան համապատասխան փոքր է փոփոխականության ցուցանիշը և կոռելյացիայի գործակիցը: Ուստի, պատասխան ռեակցիայի ժամանակի փոքր արժեքները դրսևորվում են փոփոխականության նվազ արտահայտվածությամբ, ֆունկցիոնալ հնարավորությունների բարձր մակարդակով, որով և բնութագրվում է թեստային խնդիրների կատարման հաջողվածությունը և արդյունավետությունը: Հարկ է նշել, որ մեր կողմից ուսումնասիրված մեկ այլ հոգեբանական գործընթացի՝ վերբալ կարճատև հիշողության արդյունավետության և նրա փոփոխականության միջև բացահայտվել է նմանատիպ օրինաչափություն [1]:

Հետևաբար, տեսաշարժիչ ռեակցիաների ժամանակը և փոփոխականությունը սերտ կոռելյացիայի մեջ են գտնվում ուղեղի ֆունկցիոնալ

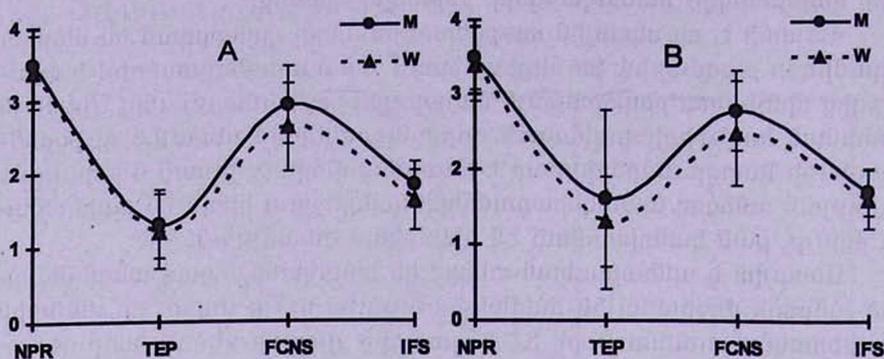
հնարավորությունների հետ, արտահայտում են ուղեղային գործընթացների կարգավորիչ համակարգերի ընթացիկ վիճակը:

Հայտնի է, որ սեռային տարբերությունները դրսևորվում են մարդու օրգանիզմի բազմաթիվ ֆունկցիաներում՝ սոմատովեգետատիվ համակարգից մինչև նրա բարձրագույն նայրդային գործունեությունը: Միևնույն ժամանակ հոգեֆիզիոլոգիական գործընթացներում սեռային դիֆերենցիացիայի հարցը անբավարար է ուսումնասիրված, ուստի ներկայումս գոյություն ունեցող պատկերացումները ավելի շուտ կրում են վարկածային բնույթ, քան հանդիսանում են գիտական տեսություն:

Սեռային և անհատական-տիպային հատկանիշներով առանձնացված խմբերի միջխմբային համեմատությունը ցույց տվեց, որ առաջին տարբերակում ուսանողները ՏՇՌ գաղտնի շրջանի մեծությամբ գերազանցում են ուսանողուհիներին (16.2%-ով, $p < 0.001$ արժանահասկատությամբ): Հայտնի են աշխատանքներ, որտեղ նշվում է միջսեռային տարբերությունների փաստը ռեակցիայի արագության առումով, ընդգծվում է ռեակցիայի արագության ցուցանիշով տղաների առավելությունը աղջիկների նկատմամբ [6], որը և հաստատվում է մեր հետազոտությունում: Էքստրա-ինտրավերտերի խմբերում գաղտնի շրջանի արժեքների միջև տարբերությունները չնչին են և արժանահավատ բնույթ չեն կրում: Ազդակների առիթմիկ ներկայացման դեպքում ևս ուսանող-ուսանողուհիների խմբերում նկատվում է ուսանողների արժանահավատ առավելությունն ուսանողուհիների նկատմամբ (7.5% -ով, $p < 0.01$): DYN ցուցանիշի միջխմբային վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ինչպես երկարատև, մոնոտոն, այնպես էլ լարված աշխատանքի կատարման ընթացքում ուսանողների հոգնածության ցուցանիշը նշանակալիորեն և արժանահավատ փոքր է ուսանողուհիների համապատասխան ցուցանիշից: Ամենայն հավանականությամբ, ուսանողները համեմատաբար լավ արդյունքի են հասնում մվագագույն էներգետիկ ծախսերի հաշվին:

Էքստրա-ինտերավերտերի խմբերում ազդակների ռիթմիկ ներկայացմամբ տարբերակում էական տարբերություններ չեն արձանագրվել: Միևնույն ժամանակ երկարատև, մոնոտոն աշխատանքի պայմաններում նկատվում են ինտրավերտերի հոգնածության ցուցանիշի համեմատաբար փոքր արժեքներ, ինչը հավանաբար պայմանավորված է վերջիններիս անհատական առանձնահատկություններով: Հայտնի է, որ ինտրավերտերը էքստրավերտերի համեմատությամբ, ավելի դիմացկուն են երկարատև, մոնոտոն աշխատանքի նկատմամբ, այդպիսի պայմաններում նրանց ՖՎ բարձր մակարդակը կարող է համեմատաբար երկար ժամանակ պահպանվել [3]:

Ուսումնասիրված մյուս ցուցանիշները – NPR; TEP; FSNS և IFS գրանցված ռիթմիկ և առիթմիկ ընթացքով ռեֆլեքսամետրիկ երկու թեստերում պատկերված են նկ.2-ում:



Նկ. 2. Ռեֆլեքսամետրիկ թեստերում ստացված մի շարք ցուցանիշների միջխմբային առանձնահատկություններն արտահայտող դիագրամ: Նշանակումներ. A – տեսողական ազդակների ռիթմիկ և B – առիթմիկ ընթացքով թեստերի համապատասխան ցուցանիշներ: M – ուսանողներ, W – ուսանողուհիներ. Հասկանալիության բացատրությունները նայել տեքստում:

Ռեֆլեքսամետրիկ առաջին թեստում ուսանողները գերազանցել են ուսանողուհիներին նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ հնարավորությունների մակարդակով (10.8%-ով, $p < 0.01$) և համեմատաբար բարձր ֆունկցիոնալ վիճակով (5.9%-ով, $p < 0.01$): Ազդակների պատահական ներկայացման դեպքում բացի FSNS և IFS ցուցանիշների արժանահավատ տարբերություններից, ուսանողների մոտ ուսանողուհիների համեմատությամբ նկատվում է դրդողականության արտահայտված առավելություն: Էքստրա-ինտրավերտերտերի միջև ըստ վերը նշված ցուցանիշների, երկու տեստերի արդյունքներում էլ տարբերություններ չեն արձանագրվել:

Այսպիսով պարզ դարձավ, որ

- տեսողական ազդակների առիթմիկ ներկայացման դեպքում ռիթմիկի համեմատությամբ, զգալիորեն մեծ է պատասխան ռեակցիաների գաղտնի շրջանը:
- ուսանողների մոտ, ուսանողուհիների համեմատությամբ, դիտվել է պատասխան ռեակցիաների մեծ արագություն;
- բացահայտվում է արտահայտված դրական կոռելյացիա պատասխան ռեակցիաների գաղտնի շրջանի և նրա փոփոխականության ցուցանիշների միջև:
- պատասխան ռեակցիաների գաղտնի շրջանների փոփոխականության ցուցանիշները ենթադրաբար կարող են հանդիսանալ գլխուղեղի ընթացիկ ֆունկցիոնալ վիճակի փոփոխման չափորոշիչներ:

Сравнительный анализ показателей простых зрительно-моторных реакций на ритмичное и аритмичное предъявление сигналов

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

При аритмичном предъявлении зрительных сигналов по сравнению с ритмичным наблюдается значительно большая величина скрытых периодов ответных реакций. Это, возможно, связано с монотонной деятельностью, требующей напряжения и усиления внимания, приводящей к некоторой усталости и, соответственно, к изменению функционального состояния. Выявлена положительная корреляция между величиной скрытого периода зрительно-моторных реакций и показателями их вариабельности. Показано, что скорость ответных реакций у студентов по сравнению со студентками значительно выше.

Comparative analysis of indices of simple visual-motor reactions to rhythmic and non-rhythmic signals

**N.E. Tadevosyan, E.G. Gevorgyan, L.G. Vahanyan, I.G. Tadevosyan,
E.G. Kostanyan, V.H. Maloyan**

In rhythmic reflexometric test the response reaction time (latent period) is significantly short compared with arrhythmical presentation. An increase of latent period was registered in the test with arrhythmic presentation of signals, which was related to the reduction of the reaction speed in monotone and tiresome action requiring high level of tension and attention. Positive relations were discovered between the latent period and variability of visual-motor reactions. It is shown that male students demonstrate a higher speed of response reactions than female students.

Գրականություն

1. Թադևոսյան Ն.Է., Գևորգյան Է.Գ., Վահանյան Լ.Գ., Թադևոսյան Ի.Գ., Կոստանյան Է.Գ., Մաղոյան Վ.Հ., Հայրապետյան Ն.Ա. Վերրալ կարճատև հիշողության ցուցանիշների ուսումնասիրությունը ուղեղի ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատման համար: «Հայաստանի բժշկագիտություն», ՀՀ ԳԱԱ, 2010, հ. Լ, 2, էջ 109-117:
2. Գևորկյան Է.Գ. Создание методов компьютерной диагностики общего функционального состояния организма. В сб.: Современные аспекты радиационной медицины. Ереван, 1995, с. 8-11.
3. Григорян В.Г., Агабабян А.Р. ЭЭГ – показатели функционального состояния оператора при длительной монотонной работе на компьютере. Журн. ВНД, 1999, т. 49, 2, с. 220-226.

4. *Зайцев А.В., Скорик Ю.А.* Математическое описание распределения времени сенсомоторных реакций. Физиология человека, 2002, т.28, 4, с. 123-126.
5. *Лебедева И.С., Изнак А.Ф., Сулейман Х.С.* Межполовые различия во взаимосвязи ЭЭГ и параметров зависимости времени реакции от интенсивности звука. Научный центр психического здоровья РАМН. М., 1994, с. 5-15.
6. *Лоскутова Т.Д.* Оценка функционального состояния центральной нервной системы человека по параметрам простой двигательной реакции. Физиол. журн. СССР, 1975, т. 61, 1, с. 6 - 11.
7. *Лоскутова Т.Д.* Время реакции как психофизиологический метод оценки функционального состояния центральной нервной системы. В кн.: Нейрофизиологические исследования в экспертизе трудоспособности. Л., 1978, с. 165-194.
8. *Минх А.А.* Общая гигиена. М., 1997.
9. *Попова Т.В., Корюкова Ю.И., Маркко Д.А.* Центральные механизмы утомления при локальной мышечной деятельности статистического характера. Физиология человека, 2007, т. 33, 4, с. 95 - 101.
10. *Фейнгенберг И.М.* Быстрота моторной реакции и вероятностное прогнозирование. Физиология человека, 2008, т. 34, 5, с. 51-61, с. 95 - 101.
11. *Eysenk H. J.* The biological basis of personality. Springfield, 1967.

УДК 616.988.23

Ադիեզիվության գործոնների և հեմոլիտիկ ակտիվության հայտնաբերումը *Proteus mirabilis*-ի և *Proteus vulgaris*-ի շտամների մոտ

Գ. Ա. Հովհաննիսյան, Ն. Մ. Հարությունյան, Ա. Ա. Լալայան, Յու. Թ. Ալեքսանյան

Ա. Բ. Ալեքսանյանի անվան համաճարակաբանության, վիրուսաբանության և բժշկական մակարոիժաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտ
0060, Երևան, Խոտյակովի փ. 1

Բանալի բառեր. ադիեզիներ, հեմոլիտիկ ակտիվություն, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*

Ախտածնության գործոնների (ադիեզիներ և հեմոլիզիներ) ուսումնասիրությունը *Enterobacteriaceae* ընտանիքի ներկայացուցիչների և հատկապես *Proteus mirabilis*-ի և *Proteus vulgaris*-ի մոտ համարվում է կարևորագույն խնդիր [1]:

Proteus mirabilis-ը և *Proteus vulgaris*-ը համարվում են պայմանական-ախտածին մանրէներ և անջատվում են որպես էթիոլոգիական պատճառ տարբեր տիպի ինֆեկցիաների ժամանակ [5]: *Proteus mirabilis*-ը հիմնականում հարուցում է միզուղիների ինֆեկցիաներ և *E. coli*-ից հետո գտնվում է երկրորդ տեղում [6, 7]: Ախտածնության գործոններից մեկը հանդիսանում է ադիեզիվությունը՝ բակտերիալ բջջի հնարավորությունը ամրանալու համապատասխան լորձաթաղանթներին, հարուցելով ինֆեկցիոն պրոցեսի սկզբնական փուլը [3]: Բակտերիալ բջջի ադիեզիվությունը շատ հաճախ պայմանավորված է բակտերիալ բջջի մոտ CFA (colonization factors antigens) տիպի կոլոնիզացիայի գործոնի առկայությամբ, որը ստորաբաժանվում է 2 տիպի՝ CFA I, CFA II [3, 4]:

Ախտածնության կարևոր գործոն է հանդիսանում նաև հեմոլիտիկ ակտիվությունը, որը հիմնականում կապվում է ամբողջությամբ բակտերիալ բջջի հետ, քանի որ բակտերիալ բջջից անջատված սուպերնատանտների մոտ, այս ակտիվության շատ փոքր ֆրակցիաներ են հայտնաբերվում [8]: W.

Սույն աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել *P. mirabilis* և *P. vulgaris* շտամների մոտ ադիեզիվության ընդունակությունը և հեմոլիտիկ ակտիվությունը:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրվել են 125 շտամներ՝ անջատված տարբեր տարի-բային խմբերի հիվանդների մեզից կամ կղանքից (93 շտամներ՝ *Proteus mirabilis* և 32 շտամներ՝ *P. vulgaris*):

Ադեզիվության ընդունակությունը ուսումնասիրվել է D- մաննոզա-կայուն հեմագլյուտինացիայի ռեակցիայի ուսումնասիրման [1], իսկ հեմոլիտիկ ակտիվությունը՝ 5% արյունային ազարի վրա մանրէների աճեցման միջոցով [9]:

Ուսումնասիրման համար օգտագործվել է 4 տիպի արյուն՝ մարդու II (A), խոշոր եղջերավոր անասունի (կով), մանր եղջերավոր անասունի (ռյխար) և թռչնի (աքլոր), որոնցից պատրաստվել է 3 % էրիթրոցիտների կախույթ: Մանրէների կուլտուրաները աճեցվել են մաս-պեպտոնային թեք ազարի վրա 24 ժամվա ընթացքում 37°C- ում: Այնուհետև կուլտուրաները փորձարկվել են վերոհիշյալ արյուններից պատրաստված 3 % էրիթրոցիտների կախույթի հետ՝ հեմագլյուտինացիայի ռեակցիայի միջոցով: Հեմագլյուտինացիայի դրական արդյունք ստանալու դեպքում փորձը կրկնվել է՝ ավելացնելով 1% D- մաննոզ: Եթե այս դեպքում էլ հեմագլյուտինացիայի ռեակցիան դրական է, ապա կարելի է խոսել տվյալ շտամի մոտ կոլոնիզացիայի գործոնի առկայության մասին: Ընդ որում, մարդու և միաժամանակ կենդանիների էրիթրոցիտների հետ հեմագլյուտինացիայի դրական ռեակցիան վկայում է CFA I կոլոնիզացիայի գործոնի առկայության մասին: Իսկ եթե տվյալ շտամը ցուցաբերել է դրական հեմագլյուտինացիայի ռեակցիա կենդանիների էրիթրոցիտների հետ և միաժամանակ՝ բացասական ռեակցիա մարդու էրիթրոցիտների հետ, ապա դա նշանակում է, որ տվյալ շտամի մոտ առկա է CFA II կոլոնիզացիայի գործոնը:

Հեմոլիտիկ ակտիվության որոշման նպատակով բակտերիաների կուլտուրաները 1 օր առաջ աճեցվել են մաս-պեպտոնային թեք ազարի վրա 37°C- ում: Հաջորդ օրը այդ կուլտուրաները ցանվել են նախապես պատրաստված հասարակ սննդային 5% արյունային ազարի վրա: Արդյունքները գրանցվել են հաջորդ օրը՝ ըստ հեմոլիզի գոտու մեծության:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

P. mirabilis-ի և *P. vulgaris*-ի շտամների մոտ ադեզիվության գործոնների հայտնաբերման արդյունքները ներկայացված են թիվ 1 աղյուսակում:

Աղյուսակ 1

P. mirabilis-ի և *P. vulgaris*-ի շտամների մոտ ադիզիվության գործոնների հայտնաբերումը

Մանրէի տեսակը	CFA I +		CFA II +	
	բացարձակ քանակ	%	բացարձակ քանակ	%
<i>P. mirabilis</i> (93 շտամ)	27	29,0 ± 4,7	24	25,8 ± 4,5
<i>P. vulgaris</i> (32 շտամ)	4	12,5 ± 5,8	12	37,5 ± 8,6

Ինչպես երևում է ներկայացված արդյունքներից՝ *P. mirabilis*-ի հետազոտված շտամների 29,0 ± 4,7 %-ի մոտ հայտնաբերվել է CFA I գործոնը, իսկ 25,8 ± 4,5 %-ի մոտ՝ CFA II գործոնը, մինչդեռ *P. vulgaris*-ի մոտ CFA I գործոնը կազմում է 12,5 ± 5,8%, իսկ CFA II գործոնը՝ 37,5 ± 8,6%:

P. mirabilis-ի և *P. vulgaris*-ի շտամների մոտ հենոլիտիկ ակտիվության ուսումնասիրության արդյունքները ներկայացված են թիվ 2 աղյուսակում:

Աղյուսակ 2

P. mirabilis-ի և *P. vulgaris*-ի շտամների հենոլիտիկ ակտիվությունը

Մանրէի տեսակը	Hly +	
	բացարձակ քանակ	%
<i>P. mirabilis</i> (93 շտամ)	26	28,0 ± 4,7
<i>P. vulgaris</i> (32 շտամ)	10	31,2 ± 8,2

Ինչպես պարզ է դառնում ներկայացված արդյունքներից՝ *P. mirabilis*-ի հետազոտված շտամների 28,0 ± 4,7 %-ը օժտված է հենոլիտիկ ակտիվությամբ, իսկ *P. vulgaris*-ի մոտ այն կազմում է 31,2 ± 8,2%:

Այսպիսով, հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ *P. mirabilis*-ի և *P. vulgaris*-ի հետազոտված շտամները բավականին բարձր տոկոսային հարաբերությամբ օժտված են ինչպես ադիզիվությամբ, այնպես էլ հենոլիտիկ ակտիվությամբ:

Поступила 04.08.10

Обнаружение факторов адгезивности и гемолитической активности у штаммов *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*

Г.А.Оганесян, Н.М.Арутюнян, А.А.Лалаян, Ю.Т.Алексанян

Исследовано наличие факторов адгезивности и гемолитической активности у штаммов *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*. Результаты

проведенных исследований могут быть использованы для характеристики биологических свойств указанных возбудителей инфекционных болезней.

Detection of factors of adhesion and hemolytic activity in strains of *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris*

G. A. Hovhannisyanyan, N. M. Harutyunyan, A. A. Lalayan,
Yu. T. Aleksanyan

The presence of adhesion ability and hemolytic activity was investigated in strains of *P. mirabilis* and *P. vulgaris*. The results of this study can be applied for characterization of biological properties of the mentioned infectious agents.

Գրականություն

1. Лалаян А. А., Мнацаканов С. Т., Арутюнян Н. М., Алексанян Ю. Т. Адгезины энтеробактерий, выделенных у детей раннего возраста, страдающих диареей. Журн. exper. и клин. медицины, 1989, т. 29, 6, с. 508-512.
2. Министерство здравоохранения Армянской ССР. Санитарно-эпидемиологическое управление. Адгезины энтеробактерий. Методические рекомендации, 1990.
3. Министерство здравоохранения Армянской ССР. Санитарно-эпидемиологическое управление. Методические рекомендации по определению факторов колонизации у кишечных бактерий, 1984.
4. Jansen A. M., Lockett V., Johanson D. E., Mobley H. L. T. Mannose-resistant *Proteus*-like fimbriae are produced by most *Proteus mirabilis* strains infecting the urinary tract, dictate the *in vivo* localization of bacteria, and contribute to biofilm formation. *Infection and Immunity*, 2004, Vol. 72, 12, p. 7294-7305.
5. Kaca W. and Rozalski A. Characterization of cell-bound and cell-free hemolytic activity of *Proteus* strains. *Eur. J. Epidemiol.*, 1991, Vol. 7, 2, p. 159-165.
6. Mobley Harry L. T. and Gwynn R. Chippendale. Hemagglutinin, urease and hemolysin production by *Proteus mirabilis* from clinical sources. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161: 525-530.
7. Pagani L., Migliavacca R., Pallecchi L., Matti C., Giacobone E., Amicosante G., Romero E., Rossolini G. M. Emerging extended-spectrum beta-lactamases in *Proteus mirabilis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, Vol. 40, 4, p. 1549-1552.
8. Peerbooms P. G. H., Verweij A. M. J. J., Maclaren D. M. Investigation of the hemolytic activity of *Proteus mirabilis* strains. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1983; 49: 1-11.
9. Stankowska D., Kwinkowski M., Kaca W. Quantification of *Proteus mirabilis* virulence factors and modulation by acylated homoserine lactones. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2008; 41: 243-253.

УДК 616.895.87

Circulating immune complexes as possible inflammatory markers in posttraumatic stress disorder

L.P. Hovhannisyan

*Institute of Molecular Biology of Armenian National
Academy of Sciences 7
Hasratyan st., 0014, Yerevan*

Key words: circulating immune complexes, inflammation, posttraumatic stress disorder

Posttraumatic stress disorder is a chronic anxiety disorder (PTSD) [5] that can develop in a person after exposure to a terrifying event (or after witnessing or learning about such an event) or ordeal in which grave physical harm occurred or was threatened. The disorder is characterized by symptoms of avoidance/numbing, hyperarousal and reexperiencing [5, 20]. Traumatic event can exert an excessive demand on regulatory functions, particularly if the stressor is excessive or prolonged, resulting in risk for excessive inflammation [8]. Some studies suggest that the immune system regulation might be disturbed in individuals with PTSD and demonstrate an excess of inflammatory actions of the immune system, which may contribute to health declines in these individuals [1,2,6,9,10,12,13,15,16,20,21,23]. It is currently unknown to what extent depressive symptoms might confound the association between a clinical diagnosis of PTSD and inflammation, and due to insufficiency of relevant data the molecular picture of the immune system abnormalities in PTSD is yet unclear.

Circulating immune complexes (CIC) are major mediators of inflammation, modulators of both cellular and humoral immune response. Formation of CIC is a normal reaction of the organism to the presence of foreign or autoantigen. In healthy organism CIC are easily eliminated from circulation by phagocytosis (Fig. 1). In pathologic conditions inappropriate clearance or deposition of CIC may occur and affect the development of the immune response at multiple levels. CIC may deposit in endothelial or vascular structures provoking prolonged inflammatory response through permanent activation of the complement cascade. Thus, the negative effects of increased CIC concentration may badly affect disease progression and outcome [14, 17, 22].

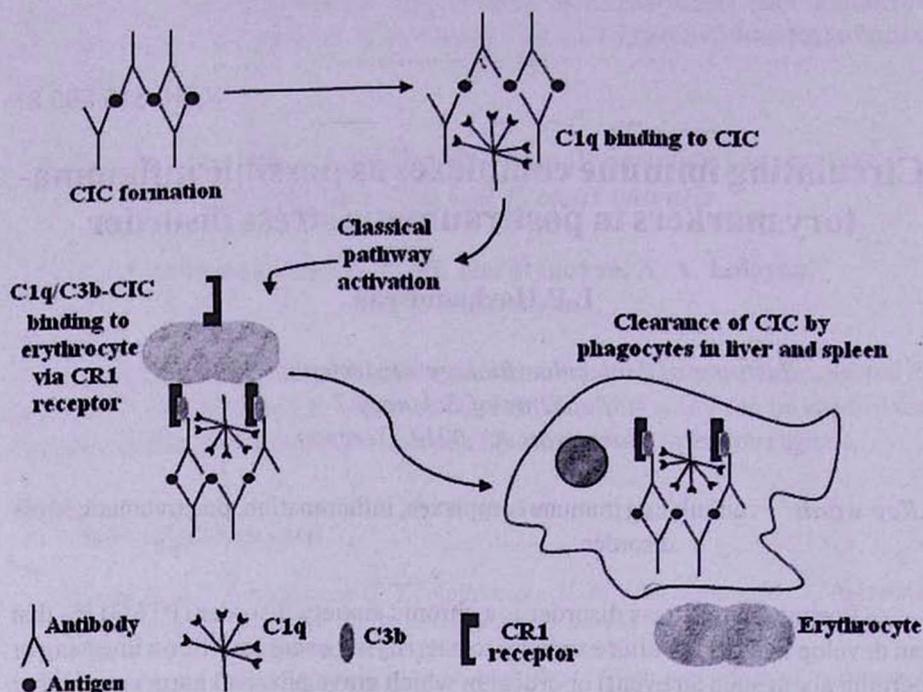


Figure 1. Formation and clearance of CIC [14].

C1q – complement component, initiating point of the complement classical pathway; CR1 – complement receptor 1; C3b - activation cleavage product of the complement C3 component.

In the total CIC population, CIC attached to the complement activation products, C1q component and cleavage products of C3 component (C3b, iC3b, C3dg) are usually observed [18]. The present study was focused on determination of the levels of total CIC, CIC containing C1-q, and CIC containing C3 cleavage products in patients with PTSD in comparison to healthy subjects.

Material and Methods

Patients were hospitalized at the Stress Center of the Ministry of Labor and Social Affairs of Armenia and diagnosed according to the Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV (SCID-I)) [7] and the Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) [3]. The control group involved 40 age- and sex-matched healthy volunteers leading an active and independent life without any history of physical or sexual abuse or other major trauma, defined as being free of current or past psychiatric disorders as determined by structured interview (SCID-I).

After obtaining permission from the Ethical Committee of the Institute of

Molecular Biology NAS RA and informed consents from 50 PTSD patients, blood samples were taken by venipuncture at 9:00-10:00 a.m. After 1 hour of coagulation at 4°C the serum was separated by centrifugation.

CIC were isolated from fresh sera of affected and healthy subjects using earlier described procedure. First an equal volume of 7% polyethylene glycol (PEG, 6 kDa) was added to the equal volume of serum up to 3.5% final concentration. Then the mixture was incubated at 4°C for 18-20 h followed by centrifugation at 3000 g for 15 min. The pellet containing total CIC was dissolved in 0.1 N NaOH. The concentration of CIC was determined by measuring absorbency at 280 nm and expressed in the units of optical density (A280) [4].

Concentrations of C3d (peptide fragment of C3b, iC3b and C3dg) and C1q containing CIC (C3d-CIC and C1q-CIC, respectively) in the sera were measured by Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) using commercial kit (Human, Germany). In brief, 96-well plates coated with C1q or C3d were filled with 100 µl of serum diluted (1:101 for C1q and 1:11 for C3d) with phosphate buffer (0.01M, pH 7.0) and incubated for 1 h. The wells were washed 3 times with 300 µl of Tris-HCl buffer (0.01 M, pH 6.9), after which 15 µl of anti-human-immunoglobulin G conjugated to peroxidase was added and incubated for 30 min. The wells were again washed 3 times with 300 µl of the same buffer. Then 100 µl of 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine solution (1.2 mM in 3 mM hydrogen peroxide, pH 3.7) was added per well and incubated for 10 min. All procedures were performed at room temperature. The reaction was ended by adding 15 µl of sulphuric acid (0.5 M) per well and the absorbance at 450 nm wave length was read. For calibration curve different dilutions of standard serum were used. Standard sera for calibration and positive control were treated in the same way as experimental serum patterns. Concentrations of C1q-CIC and C3d-CIC were expressed in mg/ml of serum.

Statistical analysis was performed by Student's two tailed t-test using "Graphpad Prism" (GraphPad Software Inc., USA) software. $P < 0.05$ was considered as significant.

Results and Discussion

According to the results obtained, mean values of the total serum CIC, C3d-CIC and C1q-CIC were 1.5, 2.1 and 1.58 times significantly higher ($p < 0.0055$, $t = 2.88$; $p < 0.0004$, $t = 3.784$; $p < 0.02$, $t = 2.311$, respectively) than in case of healthy subjects. The results obtained are presented in Table 1 and Fig. 1, 2.

Table 1

Serum levels of the total CIC, C3d-CIC and C1q-CIC in PTSD patients and healthy subjects

Parameter	Healthy subjects			PTSD patients		
	Total [CIC] A280	[C3d- CIC] µg/ml	[C1q- CIC] µg/ml	Total [CIC] A280	[C3d- CIC] µg/ml	[C1q- CIC] µg/ml
	M	0.12	20.38	42.69	0.18	42.36
SE	0.004	3.126	3.847	0.027	3.303	6.291
SD	0.027	12.510	15.390	0.130	21.910	41.730
Min	0.060	8.000	24.000	0.017	11.000	27.000
Max	0.180	57.000	72.000	0.120	108.000	204.000

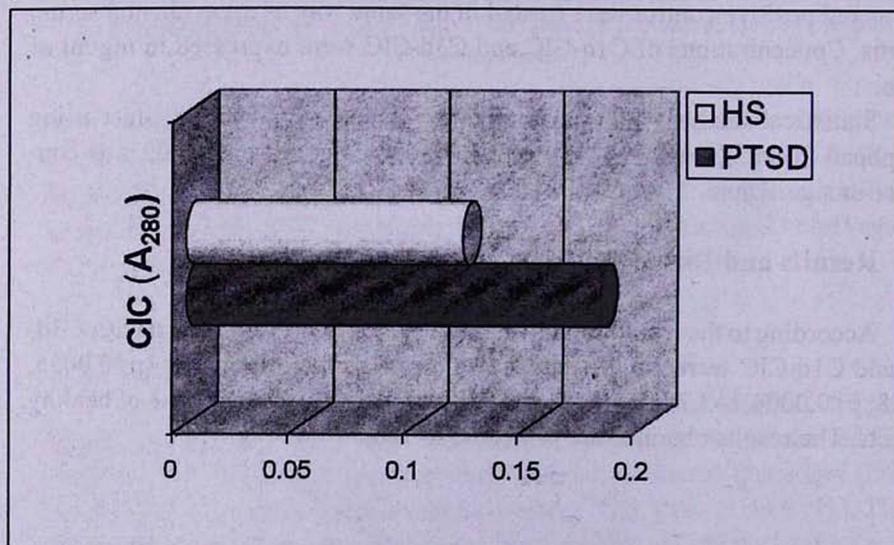


Fig. 1. Mean values of total CIC in the serum of PTSD patients and healthy subjects (HS) ($p < 0.0055$)

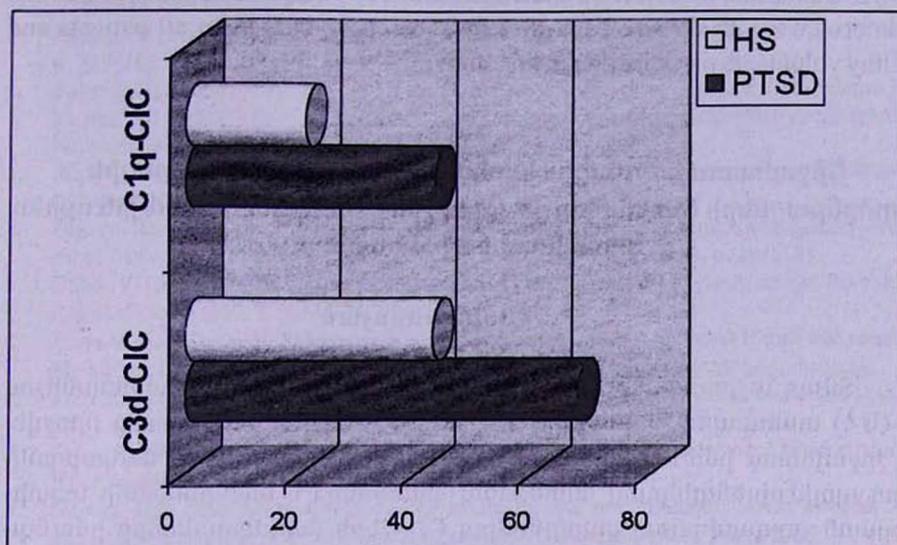


Fig. 2. Mean values of C3d-CIC and C1q-CIC in the blood serum of PTSD patients and healthy subjects ($p < 0.0004$ and $p < 0.02$, respectively)

The data obtained indicate that pathogenesis of PTSD is associated with high blood levels of both total CIC, C1q-CIC and C3d-CIC. The increased levels of total CIC in circulation may reflect either decline in their clearance or the presence of the excess of foreign/ autoantigens. The presence of C1q-CIC and C3d-CIC in the total CIC population strongly suggest about the activated state of the complement cascade in PTSD that is consistent with our previous data demonstrating complement classical pathway activation in PTSD [11]. C1q is the initial point of the complement classical pathway and C3 is a triggering point for C3-convertase, which launched the terminal complement pathway, leading to formation of the membrane attack complexes [19].

The results presented in this study provide additional evidence in support of the previous observation demonstrating the increased inflammatory response in PTSD patients [10, 11]. The central problem here is to reveal triggers and particular pathogenetic impact of inflammation in PTSD. Further studies with the involvement of more patients and with determination of the functional state of other inflammatory markers and regulators of the immune response are requested to clarify this problem.

Acknowledgments

The author expresses gratitude to her supervisors Prof. A. Boyajyan and Dr. G. Mkrtchyan, physicians from the Stress Center MLSA RA, especially to

Prof. S. Sukiasian, for selection and diagnostics of PTSD patients and organization of interviews with diseased and healthy subjects as well as to all patients and healthy volunteers participating in this study.

Շրջանառու իմունային համալիրները որպես բորբոքային գործընթացների հնարավոր ցուցանիշներ հետվնասվածքային սթրես համախտանիշի ժամանակ

Լ. Պ. Հովհաննիսյան

Տվյալ աշխատանքում հետվնասվածքային սթրես համախտանիշով (ՀՎՍՀ) տառապող հիվանդների և առողջ անձանց արյան մեջ որոշվել են շրջանառու իմունային համալիրների (ՇԻՀ) ընդհանուր մակարդակները պոլիէթիլենգլիկոլով նստեցման եղանակով և կոմպլեմենտի ակտիվացման արգասիքներ պարունակող ՇԻՀ-երի մակարդակները իմունոֆերմենտային անալիզի միջոցով: Համաձայն ստացված տվյալների, ՀՎՍՀ-ով տառապող հիվանդների մոտ նկատվում է ինչպես ընդհանուր ՇԻՀ-երի, այնպես էլ կոմպլեմենտի ակտիվացման արգասիքներ պարունակող ՇԻՀ-երի մակարդակների հավաստի աճ՝ համեմատած առողջ անձանց հետ: Այս արդյունքները հանդիսանում են ՀՎՍՀ-ի պաթոգենեզում բորբոքային գործընթացների ներգրավվածության ևս մեկ ապացույց:

Циркулирующие иммунные комплексы как возможные воспалительные маркеры при посттравматическом стрессовом расстройстве

Л. П. Оганесян

В настоящей работе с помощью ПЭГ-преципитации были определены общий уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и с помощью ИФА – уровни иммунных комплексов, содержащих продукты активации комплемента в крови, у больных посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) и здоровых лиц.

Согласно полученным данным, как общий уровень ЦИК, так и уровни ЦИК, связанных с продуктами активации комплемента, у больных ПТСР по сравнению со здоровыми лицами были значительно повышены. Эти результаты предоставляют дополнительные доказательства вовлечения воспалительных процессов в патогенез ПТСР.

References

1. *Altemus M., Firdaus S., Ruirong Y.* Immune function in PTSD. *Ann NY Acad. Sci.*, 2006, 1071, p. 167-183.
2. *Baker D.G., Ekhtor N.N., Kasckow J.W., Dashevsky B., Horn P.S., Bednarik L., Geraciotti T.D.* Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2001, 9, p. 209-217.
3. *Blake D.D., Weather F.W., Nagy L.M.* The development of a clinician-administered PTSD scale. *J. Trauma Stress*, 1995, 8(1), p. 75-90.
4. *Digeon M., Laver M., Riza J.* Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. *J. Immunol.*, 1977, 16(2), p. 165-183.
5. *DSM-IV-TR*, Diagnostic and statistical manual of mental disorders by the American Psychiatric Association, Edition: 4, Amer. Psychiatric Pub., 2000, 943-943 p.
6. *Everson M.P., Kotler S., Blackburn W.D.* PTSD and immune dysregulation in gulf war veterans. *Med. Eval. Programs VA Gulf War Registry*, 2005, <http://www.gulfink.osd.mil/medical/>.
7. *First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B.* Structured clinical interview for the DSMIV axis I disorders (SCID PTSD Module). National Center for PTSD, USA, 1996.
8. *Fries E., Hesse J., Hellhammer J., Hellhammer D.H.* A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(10), p. 1010-1016.
9. *Gander M.L., von Kanel R.* Myocardial infarction and post-traumatic stress disorder: frequency, outcome, and atherosclerotic mechanisms. *Eur. J. Cardiovasc. Prev.*, 2006, 13, p. 165-172.
10. *Gill J.M., Saliqan L., Woods S., Page G.* PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities. *Perspect. Psych. Care*, 2009, 45(4), p.262-277.
11. *Hovhannisyann L.P., Mkrtchyan G.M., Boyajyan A.S., Sukiasian S.H.* Immune complexes and complement classical cascade in posttraumatic stress disorder. *Klin. Med. (Russia)*, 2008, 9(23), p. 269-274.
12. *Jessica M.G., Leo S., Stephanie W., Gayle P.* PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities. *Persp. in Psych. Care*, 2009, 45(4), p. 262-277.
13. *Kawamura N., Kim Y., Asukai N.* Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psych.*, 2001, 158, p. 484-486.
14. *Lock R.J. and Unsworth D.J.* Measurement of immune complexes is not useful in routine clinical practice. *Ann. Clin. Biochem.*, 2000, 37, p. 253-261.
15. *Maes M., Lin A., Delmeire L., Bonaccorso S., Goossens F., Van Gastel A., Pioli R., Delmeire L., Scharpé S.* Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol. Psych.*, 1999, 45(7), p. 833-839.
16. *Miller R.J., Sutherland A.G., Hutchison J.D.* C-reactive protein and interleukin-6 receptor in post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Cytokine*, 2001, 13, p. 253-255.
17. *Nezlin R.* A quantitative approach to the determination of antigen in immune complexes. *J. Immunol. Methods*, 2000, 237(1-2), p. 1-17. WHO Scientific Group. The role of immune complexes in disease. World Health Organization Series, 1997, 606, p. 1-58.
18. *Schifferli J.A., Ng Y.C., Peters D.K.* The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *N. Eng. L. J. Med.*, 1986; 315: 488-495.
19. *Sim RB, Laich A.* Serine proteases of the complement system. *Biochem. Soc. Trans.*, 2000; 28: (5) 545-550.
20. *Spivak B., Shohat B., Mester R., Avraham S., Gil-Ad I., Bleich A., Valevski A., Weizman A.* Elevated levels of serum interleukin-1b in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psych.*, 1997, 42(5), p. 345-348.
21. *Von-Kanel R., Hepp U., Kraemer B., Traber R., Keel M., Mica L., Schryder U.* Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Psych. Res.*, 2007, 41(9), p. 744-752.
22. *WHO Scientific Group.* The role of immune complexes in disease. World Health Organization Series, 1997, 606, p. 1-58.
23. *Willerson J.T., Ridker P.M.* Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 2004, 109 (21 Suppl. 1), p. 2-10.

Աղիքային դիսբակտերիոզի ուսումնասիրությունը տարբեր հիվանդությունների ժամանակ

Ն. Մ. Հարությունյան, Ա.Ա. Լալայան, Կ.Գ. Շաքարյան

*Ա. Բ. Ալեքսանյանի անվան համաճարակաբանության,
վիրուսաբանության և բժշկական մակարոօրգանության
գիտահետազոտական ինստիտուտ,
Երևանի քաղաքաժնի N12 պոլիկլինիկա
0060 Երևան, Խուդյակովի փ. 1*

Բանալի բառեր. աղիքային դիսբակտերիոզ, միկրոֆլորա, էնտերոբակտերիա, կանդիդամիկոզ, աղիքային ցուպիկ

Դիսբակտերիոզը աղիքային նորմալ միկրոֆլորայի որակական և քանակական փոփոխությունն է, որը կարող է օրգանիզմում առաջացնել մի շարք ախտաբանական վիճակներ [3,9]: Աղիքային նորմալ միկրոֆլորան կարևոր դեր է խաղում օրգանիզմի կենսագործունեության տարբեր պրոցեսներում՝ վիտամինների, ֆերմենտների սինթեզ, իմունային համակարգի հաստատում վիճակի պահպանում, անտազոնիստական հատկությունների դրսևորում ախտածին մանրէների նկատմամբ և այլն [1,2,8]:

Բակտերիաների տարածվածությունը աղետամոքսային համակարգի տարբեր հատվածներում շատ անհավասարաչափ է, յուրաքանչյուր հատված ունի իրեն բնորոշ հարաբերական կայուն միկրոֆլորան: Աղիքային միկրոֆլորայի տեսակային և քանակական կազմը առավել բազմազան և հարուստ է հաստ աղիներում [5,6,10]: Չոր կղանքի ավելի քան 30%-ը կազմում են մանրէները [9]: Տարբեր հեղինակների տվյալներով գործնականորեն առողջ հասուն մարդկանց մոտ 1գ. կղանքում գտնվում են 7-40 մլր. մանրէներ [8,9]:

Ըստ Լ.Գ. Պերետցի՝ կղանքի հետ արտազատված մանրէների միայն 0,5% է գտնվում կենդանի վիճակում և հայտնաբերվում մանրէբանական ցանքսի ժամանակ [8]: Բազմաթիվ հեղինակների տվյալներով հաստ աղիների միկրոֆլորայի մեջ անաէրոբ բակտերիաները կազմում են ընդհանուր բակտերիաների թվի 90%-ը, իսկ ֆակուլտատիվ անաէրոբները 5%-ը [4,7,11]: Նորմալ միկրոֆլորայի որակական և քանակական կազմը կարող է փոփոխվել կապված տարիքի, սննդի, սեզոնի, սոմատիկ և վարակիչ հիվանդությունների, բուժական տարբեր դեղամիջոցների օգտագործման հետ [3,6,10]:

Սույն աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել աղիքային նորմալ

միկրոֆլորայի փոփոխությունները կապված տարբեր հիվանդությունների հետ:

Նյութը և մեթոդները

Մանրէաբանական հետազոտության է ենթարկվել 481 անձանց կղանքը, որոնց հիվանդության նկարագրում նշված էին տարբեր հիվանդություններ: Հետազոտվածներից 112-ը հիվանդացել էին աղիքային սուր վարակիչ հիվանդություններով, 165-ը տառապում էին աղեստամոքսային համակարգի սոմատիկ հիվանդություններով, 103-ը լյարդի և լեղուղիների հիվանդություններով, 67-ի մոտ կային արտահայտված ավերգիկ երևույթներ և 34-ի մոտ նորագոյացություններ:

Աշխատանքի ժամանակ օգտագործվել են հետազոտության մանրադիտակային, մանրէաբանական, շճաբանական, կենսաքիմիական, գենետիկական մեթոդներ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտված հիվանդներից դիսբակտերիոզ է հայտնաբերվել 177-ի մոտ (36,8±2,2%) : Ընդ որում հայտնաբերվել են դիսբակտերիոզի տարբեր ձևեր՝ կանդիդամիկոզային՝ 59 հիվանդի մոտ (33,3±3,5%), պրոտեոսային՝ 44-ի (24,9 ±3,2%) , պայմանական ախտածին մանրէների տարբեր ձևերով (*Enterobacter, Klebsiella, Arizona*) պայմանավորված՝ 38-ի (21,5±3,1%), աղիքային ցուպիկի ոչ լիարժեք ձևերով պայմանավորված՝ 36 հիվանդի մոտ (20,3±3,0%) : Պետք է նկատի ունենալ, որ դիսբակտերիոզի բոլոր ձևերի ժամանակ դիտվել է *Bifidum* բակտերիաների քանակի նվազում:

Վարակիչ հիվանդություններով հիվանդացածների մոտ դիսբակտերիոզ է հայտնաբերվել 37 դեպքում (33,0±4,4%): Այս խմբի 12 հիվանդների մոտ (32,4±7,7%) հայտնաբերվել է կանդիդամիկոզային, 10-ի մոտ (27,0±7,2%) պրոտեոսային, 8-ի մոտ (21,6±6,7%) պայմանական ախտածին մանրէների տարբեր ձևերով պայմանավորված և 7-ի մոտ (18,9±6,4%) աղիքային ցուպիկի ոչ լիարժեք ձևերով պայմանավորված դիսբակտերիոզ:

Աղեստամոքսային համակարգի սոմատիկ հիվանդություններով տառապողների մոտ դիսբակտերիոզ է հայտնաբերվել 59 դեպքում (35,7±3,7%): Հայտնաբերված դեպքերը եղել են՝ 20-ի մոտ (33,8±6,1%) կանդիդամիկոզային, 16-ի մոտ (27,1±5,7%) պրոտեոսային, 12-ի մոտ (20,3±5,2%) պայմանական ախտածին մանրէներով պայմանավորված և 11-ի մոտ (18,5±5,0%) աղիքային ցուպիկի ոչ լիարժեք ձևերով պայմանավորված:

Լյարդի և լեղուղիների հիվանդություններով տառապողների մոտ դիսբակտերիոզ է հայտնաբերվել 37 դեպքում (35,9±4,7%)՝ կանդիդամիկոզային դիզբակտերիոզ 12-ի մոտ (32,4±7,7%) պրոտեո-

սային 7-ի (18,9±6,4%), պայմանական ախտածին մանրէներով պայմանավորված 7-ի (18,9±6,4%), աղիքային ցուպիկի ոչ լիարժեք ձևերով պայմանավորված 11-ի մոտ (29,7±7,5%):

Ալերգիկ երևույթներով հիվանդներից դիսբակտերիոզ է հայտնաբերվել 30 դեպքում (44,8±6,1%): Ընդ որում կանդիդամիկոզային դիսբակտերիոզ է հայտնաբերվել 10-ի մոտ (33,3±8,6%), պրոտոնոսային 8-ի (26,6±8,0%), պայմանական ախտածին մանրէներով պայմանավորված 7-ի (23,3±7,7%) և աղիքային ցուպիկի ոչ լիարժեք ձևերով պայմանավորված 5-ի (16,7±6,8%) մոտ:

Նորագոյացություններով տառապողների մոտ դիսբակտերիոզ է հայտնաբերվել 14 դեպքում (41,1±8,4%)՝ 5 հիվանդի մոտ (35,7±12,8%) կանդիդամիկոզային, 3 հիվանդի մոտ (21,4±10,8%) պրոտոնոսային, 4-ի մոտ (28,6±12,1%) պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաներով պայմանավորված և 2-ի մոտ (14,2±9,3%) աղիքային ցուպիկի ոչ լիարժեք ձևերով պայմանավորված:

Ինչպես ցույց են տալիս հետազոտության արդյունքները, բոլոր ստուգված խմբերի հիվանդների մոտ բավական բարձր տոկոսով (33,0±4,4%-ից մինչև 44,8±6,1%) հայտնաբերվել է դիսբակտերիոզ:

Դիսբակտերիոզի տարբեր ձևերից ավելի հաճախ հայտնաբերվել է կանդիդամիկոզային (33,3±3,5%) և պրոտոնոսային (27,7±3,4%) դիսբակտերիոզը:

Поступила 30.09.10

Исследование кишечного дисбактериоза при различных заболеваниях

Н.М. Арутюнян, А.А. Лалаян, К.Г. Шакарян

Исследовалось наличие дисбактериоза при различных заболеваниях. При исследовании выявилось, что дисбактериоз в довольно высоком проценте был обнаружен у больных всех изученных групп.

Полученные результаты могут быть использованы при диагностике и лечении кишечного дисбактериоза.

Examination of intestinal disbacteriosis in different diseases

N.M. Harutyunyan, A.A. Lalayan, K.G. Shakaryan

The presence of disbacteriosis was examined during different diseases. The examination revealed disbacteriosis in rather high percentage in the majority of the patients of all research groups.

The obtained results may be used for diagnosis and treatment of intestinal disbacteriosis.

Գրականություն

1. *Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А.* Дисбиоз. Современные возможности профилактики и лечения М., 1995.
2. *Бухарин О.В.* Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург, 2006.
3. *Дорофейчук В.Г., Лekomцева Г.А.* Дисбактериоз кишечника у детей в период новорожденности и его последствия. Педиатрия, 1982, 1, с. 72-79.
4. *Ефимов Б.А., Смянов В.В.* Нормальная микрофлора кишечника, дисбактериозы и их лечение. Методические разработки. М., 1994.
5. *Иванова Е.В., Перунова Н.Б., Вальшев А.В. и др.* Видовая характеристика и факторы персистенции бифидофлоры кишечника в норме и при дисбиозах. Журн. микробиол., 2009, 2, с. 89-93.
6. *Катаева Д.В., Степанова К.Б., Степанова Т.Ф. и др.* Возрастные особенности дисбиоза толстой кишки. Журн. микробиол., 2010, 1, с. 76-80.
7. *Красноголовец В.Н.* Дисбиоз кишечника, М., 1989.
8. *Перетц Л.Г.* Значение нормальной микрофлоры для организма человека. М., 1955.
9. *Петровская В.Г. Марко О.П.* Микрофлора кишечника в норме и в патологии. М., 1976.
10. *Табolina В.А. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Мухина Ю.Г., Корнева Т.И.* Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей. Методические рекомендации. М., 1996.
11. *Gavini F, Cayuela C., Antoine I.M. et al.* Differences in the distribution of bifidobacterial and enterobacterial species in human fecal microflora of three different (children, adults, elderly) age groups. Microb. Ecol. Health Dis., 2001, 13 (1), 40-45.

Зависимость фармакологической активности экстрактов *Artemisia absinthium L.* от концентрации ряда тяжелых металлов

А.Р. Сукиасян

*Государственный инженерный университет Армении
Научно-исследовательская часть
0009, Ереван, ул.Теряна, 105*

Ключевые слова: *Artemisia absinthium L.*, тяжелые металлы, антиоксидантная активность

В настоящее время вызывают определенный интерес исследования в области действия препаратов на основе растительных экстрактов на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4]. Нарушению равновесия естественного баланса системы прооксидант – антиоксидант в организме могут способствовать и тяжелые металлы (ТМ), поступающие в организм по мере использования растительных экстрактов [6]. Токсичность ТМ тесно связана с их физико-химическими свойствами, их способностью образовывать соединения с рядом функциональных группировок на поверхности или внутри клеток [1]. Например, некоторые из элементов 3d-группы периодической системы (Mo, Cu, Zn, Se, Sr), обладающие биологической активностью, накапливаясь в определенных количествах, могут оказывать как фармакологическое, так и токсическое действие на организм [2].

Очевидно, что возникает необходимость в проведении комплексных биофизических и биохимических исследований, позволяющих одновременно оценивать зависимость антиоксидантной активности (АОА) экстрактов растения от содержания ТМ в них.

Целью представленной работы является оценка фармакологической активности лекарственного растения по изменению концентрации конечного продукта ПОЛ в модельной системе и по содержанию ионов ряда ТМ в зависимости от зоны произрастания.

Материал и методы

В качестве объекта исследования была использована надземная часть полыни горькой (*Artemisia absinthium L.*). Сбор растения осуществляли согласно ранее разработанной и апробированной модели

по заданным критериям: мало нарушенная естественная флора с достаточно равномерным насыщением, известная геохимическая и геологическая изученность региона, определенное отдаление от крупных промышленных центров (рис.1).

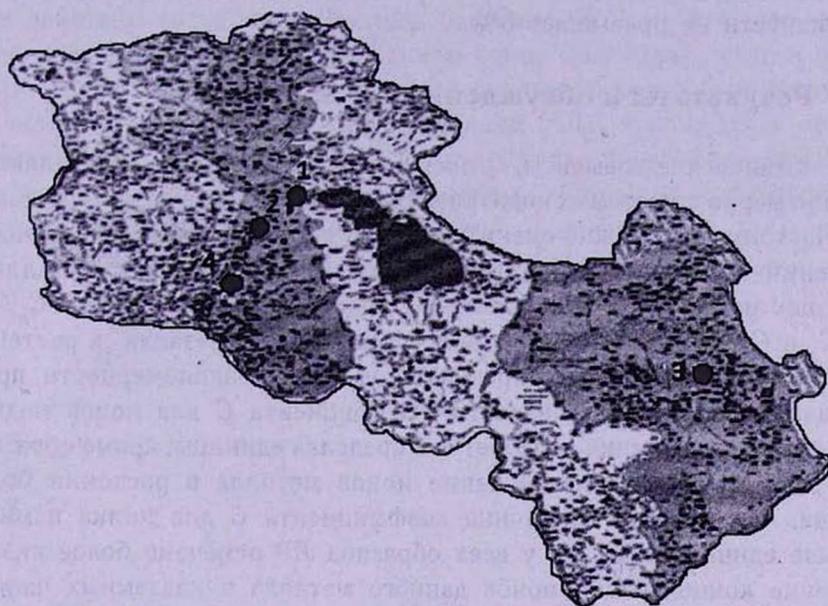


Рис. 1. Карта сбора образцов растений и почв по заданным критериям, где пункт №1 – г. Севан; пункт №2 – Котайкская область, село Фонтан; пункт №3 – г. Степанакерт, северо-восточная пригородная часть; пункт №4 – г.Ереван (Ботанический сад)

Отбор образцов надземных частей растений, а также почв их произрастания осуществляли с учетом среднего значения измеряемых величин на единицу площади сбора. В образцах растений полыни и соответствующих почв были определены концентрации некоторых ТМ (Cu, Zn, Pb, Cr, Mo, Ag) методом атомно-адсорбционной спектроскопии [7]. Содержание ТМ рассчитывали в мг/кг сухой массы.

Экстракты растений были приготовлены на основе 30, 50, 70 и 96% этилового спирта с использованием экстрактора Сокслета. Фармакологическую активность экстрактов лекарственного растения (ЛР) оценивали по изменению концентрации конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), в суспензии эритроцитов [5]. АОА оценена по формуле:

$$I_n = \frac{A_{21} - A_0}{A_0}$$

где A_{21} – разность концентрации МДА при добавлении соответственно этанола и настойки (мкМоль), A_0 – концентрации МДА контрольной суспензии, без добавок (мкМоль).

Статистическая обработка результатов экспериментов проводилась по методике [3] с учетом t -критерия Стьюдента, где показатель погрешности не превышает 5%.

Результаты и обсуждение

Химические элементы, относящиеся к ряду ТМ, распределяются неравномерно с учетом концентрирующей способности самого растения [8]. Поэтому было важно оценить сначала поглотительную способность растений. Для количественного сравнения содержания металла в образцах растений был использован индекс поступления $C = C_p/C_n$, где C_p и C_n – соответственно концентрации ионов металла в растении и почве. Анализ полученных результатов выявил закономерности, представленные в таблице. Значение коэффициента C для ионов меди у всех образцов растения колеблется в пределах единицы, кроме образцов № 2 и 4, у которых содержание ионов металла в растении более низкое, чем в почве. Величина коэффициента C для цинка намного меньше единицы, так как у всех образцов ЛР отмечено более низкое значение концентрации ионов данного металла в надземных частях, чем в почве. Значение коэффициента поглощения свинца во всех надземных частях ЛР намного превышает единицу, за исключением образца № 4. У образцов № 1, 3 и 4 почти с одинаковым значением ионов хрома в почве наблюдаются весьма отличные друг от друга значения C_p . При низких концентрациях молибдена в почве содержание его в надземных частях растения во много раз выше, особенно у образца № 3, что отражается и на значении коэффициента C . В данном случае можно говорить о способности растения концентрировать ионы молибдена. Почти аналогичная картина наблюдается и в случае ионов серебра.

Таблица

Величина коэффициента C (индекс поступления некоторых ТМ)
в образцах надземных частей, полыни горькой

Образец	Cu	Zn	Pb	Cr	Mo	Ag
№ 1	1.26 ± 0.11	0.15 ± 0.042	2.5 ± 0.17	1.97 ± 0.061	2.74 ± 0.41	1.00 ± 0.001
№ 2	0.66 ± 0.06	0.10 ± 0.033	5.71 ± 0.33	1.19 ± 0.024	0.69 ± 0.012	7.4 ± 0.62
№ 3	0.99 ± 0.08	0.10 ± 0.036	3.95 ± 0.27	0.37 ± 0.011	8.24 ± 0.86	4.25 ± 0.21
№ 4	0.74 ± 0.09	0.12 ± 0.039	0.04 ± 0.0012	0.09 ± 0.0016	3.75 ± 0.25	6.5 ± 0.41

В последующих экспериментах была выявлена ингибирующая активность опытных образцов на биологическую мишень – суспензию

эритроцитов, которая выражалась в количественном изменении концентрации МДА при действии. Известно, что свободнорадикальные реакции могут являться одним из механизмов как антиоксидантного, так и антирадикального действия экстракта полыни горькой [3,9,10]. Общий анализ результатов показал, что АОА уменьшается в основном при действии экстрактов образцов растений № 3 и № 4, что может быть связано с высоким содержанием ионов молибдена, меди и цинка в ЛР. Также было выявлено, что АОА данных образцов, выраженная в относительных единицах по концентрации МДА, находится в прямой зависимости от концентрации растворителя: повышение процента этилового спирта в экстракте приводит к снижению ингибирующей активности (например, для образца № 1, рис. 2).

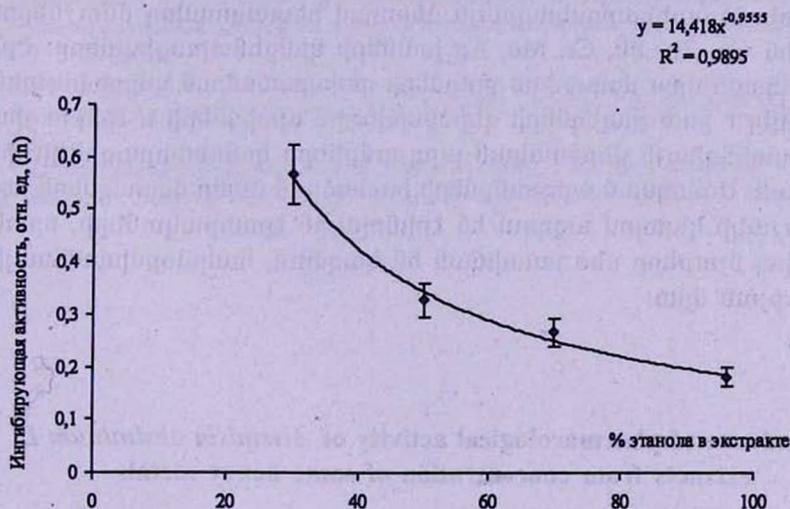


Рис. 2. Изменения интенсивности ПОЛ в биологической мишени при действии экстрактами образца № 1

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о неоднозначности реакции одного и того же растения полыни горькой на содержание ТМ, что отражается и на их АОА. В большинстве случаев изучаемые образцы растений по значениям индекса поступления накапливают ионы молибдена, меди и цинка, что согласуется с некоторыми литературными данными [2,10]. АОА экстрактов может зависеть как от концентрации ТМ, так и от уменьшения концентрации этанола в экстракте. Вероятно, вещества, обеспечивающие фармакологические свойства полыни горькой, в большей степени водорастворимы. Работа выполнена при финансировании ANSEF Grant 07-NS-biochem-1440.

Դառը օշինդրի (*Artemisia absinthium L.*) թուրմերի դեղաբանական ակտիվության կախվածությունը մի շարք ծանր մետաղների բաղադրությունից

Ա. Ռ. Սուքիասյան

Հետազոտվել է դառը օշինդրի (*Artemisia absinthium L.*) էթանոլային թուրմերի դեղաբանական ակտիվությունը՝ ըստ լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացման փոփոխության ինտենսիվության, մի շարք ծանր մետաղների իոնների կոնցենտրացիաների տարբեր արժեքների դեպքում: Հետազոտության ընթացքում օգտագործվել են բույսերի վերգետնյա մասերի և նրանց աճման համապատասխան բնահողի մուշներ: Ատոմակլանման (ադսորբցիոն) սպեկտրոսկոպիայի մեթոդով հետազոտվող մուշներում որոշվել են Cu, Zn, Pb, Cr, Mo, Ag իոնների կոնցենտրացիաները: Էթիլ սպիրտի հիմքի վրա ստացված թուրմերի դեղաբանական ակտիվությունը գնահատվել է ըստ լիպիդների գերօքսիդային օքսիդների և էրիթրոցիտների սուսպենզիայի վերջնական արդյունքների կոնցենտրացիայի փոփոխության: Ստացված արդյունքների համաձայն ծանր մետաղների իոնները որոշակի կերպով ազդում են էթինոլային էքստրակտների, որտեղ ջրալուծվող նյութերը մեծ աստիճան են կազմում, հակաօքսիդանտային ակտիվության վրա:

Dependence of pharmacological activity of *Artemisia absinthium L.* extracts from concentration of some heavy metals

A.R. Sukiasyan

The dependence of pharmacological activity of *Artemisia absinthium L.* extracts on intensity change of lipid peroxidation was investigated at various values of concentration of ions in some heavy metals. In investigated samples of the elevated part of plants and corresponding soils of their growth have been used. By the method of atomic adsorption spectroscopy in the investigated samples there were defined concentrations of Cu, Zn, Pb, Cr, Mo, Ag ions. Pharmacological activity of the extracts received on the basis of ethyl spirit was estimated by change of concentration of an end-product of lipid peroxidation in suspension of erythrocytes.

According to the received results ions of heavy metals definitely influence the antioxidant activity of ethanol extracts, which contain a large amount of water-soluble substances.

Литература

1. Вакаренко Л.П., Матвейчук В.Г., Мовчан Я.И., Шеляг-Сосонко Ю.Р. Накопление растениями Mo, Sr, Cu, Zn, Pb в районах рудопроявлений северного Прибалхашья (Казахстан). Экология, 1999, 2, с. 18-22.
2. Гончаров Т.А. Энциклопедия лекарственных растений. М., 2004, т. 2, с. 528.
3. Гроссман С., Тернер Дж. Математика для биологов. М., 1983, с. 383.
4. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов. Успехи современной биологии, 1993, т.113, 4, с. 442-455.
5. Современные методы в биохимии. Под ред. Ореховича В.Н., М., 1977, с. 66-68.
6. Рыжикова И.А., Фархутдинов Р.Р., Сибиряк С.В., Загидуллин Ш.З. Влияние водных извлечений некоторых гепатотропических лекарственных растений на процессы свободнорадикального окисления. Эксперим.и клин. фармакология, 1999, т. 62, 2, с. 36-38.
7. Шамгунов А.Н., Попов Г.К., Красильников М.Ф. Прямое атомно-абсорбционное определение 3d-элементов в биологическом материале. Лабораторное дело, 1989, 1, с. 25-28.
8. Тадевосян А.В., Амбарцумян А.Ф., Киракосян А.А. и др., Экспресс-метод диагностики тяжелых металлов. Изв. НАН РА и ГИУА. Сер. ТН, 2008, т. 61, 3, с. 402-406.
9. Lopes-Lutz D., Aluiano D.S. et al. Phytochemistry, 2005 May; Vol. 69(8), p. 1732-1738.
10. Radic S., Dogo S., Slavkovic L. J. Nat. Med., 2008 Jul; Vol. 62(3), p. 340-344.

Влияние вовлечения миокарда правого желудочка на клиническое течение, прогноз и эргометрические параметры при остром инфаркте миокарда левого желудочка с элевацией сегмента ST

К. Г. Адамян, Г. Г. Айрапетян

*Кафедра кардиологии НИЗ МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: инфаркт миокарда, левый желудочек, правый желудочек, тредмил-тест, прогноз

Изолированный инфаркт миокарда (ИМ) правого желудочка (ПЖ) встречается очень редко [5,7,27]. Обычно ИМ ПЖ ассоциируется с ИМ левого желудочка (ЛЖ) нижней локализации и встречается в 10-50% случаев [12,25-27]. До настоящего времени в литературе дискутируется клиническое значение ИМ ПЖ. По данным некоторых авторов, вовлечение ПЖ при ИМ ЛЖ является независимым предиктором прогноза [2,3,5,13-16,18,21]. Другие считают, что прогностическое значение имеет объем поражения ЛЖ [1,8,9,17].

Цель настоящего исследования – изучить влияние поражения ПЖ на течение болезни, госпитальный и более отдаленный прогноз, толерантность к физической нагрузке у больных с ИМ ЛЖ с элевацией сегмента ST.

Материал и методы

Обследовано 164 больных с первичным острым ИМ ЛЖ с элевацией сегмента ST нижней локализации, поступивших в отделение неотложной кардиологии МЦ «Эребуни» в течение 12 часов от начала клинических проявлений острого ИМ. Возраст больных колебался в пределах от 38 до 68 лет. У 94 больных диагностирован сопутствующий ИМ ПЖ (группа ЛПИМ), у остальных 70 ИМ был изолированный левожелудочковый (группа ЛИМ). ИМ ПЖ диагностирован на основании клинических, гемодинамических, ЭКГ и ЭхоКГ данных. Из исследования исключены больные с ревматическими пороками сердца,

хронической почечной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения, печеночной недостаточностью. Клиническая характеристика больных между группами не различалась, исключая случаи с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких, которые больше зарегистрированы в группе ЛПИМ (табл. 1). В течение первых 24 часов острого ИМ всем больным произведена ЭхоКГ аппаратом G65 фирмы «Siemens» (Германия). Определены показатели глобальной и регионарной сократимости.

Клиническая характеристика групп

Таблица 1

Показатели	Группа ЛПИМ (n=94)	Группа ЛИМ (n=70)
Возраст (лет)	57±5.55	56.4±4.8
Мужской пол (%)	87.2	88.6
Сахарный диабет (%)	20.2	20
Артериальная гипертензия (%)	37.2	37.1
Хронические обструктивные заболевания легких (%)	51	20

В конце госпитального периода лечения (12-14-й день) больные прошли тредмил-тест (ТТ) по модифицированной методике Брюса на аппарате марки «Quinton-3000» (США). Все выжившие больные наблюдались нами в течение первого года заболевания. Зарегистрировались смертные случаи от сердечно-сосудистых причин, повторные госпитализации по поводу обострения ИБС (нестабильная стенокардия, повторный нефатальный ИМ, необходимость в реваскуляризации), декомпенсации сердечной недостаточности.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 2, госпитальная смертность в группе ЛПИМ составила 11.7%, а в группе ЛИМ – 7.1% ($P < 0.01$). Частота случаев успешной реанимации также была выше в группе ЛПИМ, а ранней постинфарктной стенокардии – в обеих группах не различалась. Серьезные желудочковые аритмии (\geq III степени по градации Лауна), пароксизмальная и персистирующая мерцательная аритмия, серьезные нарушения проводимости в виде синоаурикулярной или атриовентрикулярной блокад достоверно чаще встречались также у больных с сочетанным ИМ обоих желудочков, чем при изолированном ИМ ЛЖ. Частота случаев кардиогенного шока в группе ЛПИМ составила 8.5%, в группе ЛИМ – 5.7% ($P < 0.05$). Перикардиты также чаще зарегистрированы при вовлечении миокарда ПЖ. Хотя фракция выброса (ФВ) ЛЖ в остром периоде между группами достоверно не различалась,

однако толерантность к физической нагрузке в конце второй недели болезни у больных с изолированным ИМ ЛЖ была достоверно выше (6.18 ± 0.7 против 4.6 ± 0.6 МЕТ, $P < 0.05$). Таким образом, вовлечение ПЖ при остром ИМ ЛЖ ассоциировалось с увеличением госпитальной смертности, частоты серьезных нарушений ритма и проводимости, кардиогенного шока и перикардита независимо от ФВ ЛЖ.

В течение одного года наблюдения в группе ЛИМ от сердечно-сосудистых причин умерло 13.8% всех выживших больных, тогда как в группе ЛПИМ сердечно-сосудистая смертность составила всего 7.2% ($P < 0,05$). Как видно из табл. 3, повторные госпитализации по причине обострения ИБС или нарастания сердечной недостаточности также чаще зарегистрированы в группе ЛИМ. Следовательно, постгоспитальный этап заболевания у больных с ИМ обоих желудочков протекал с меньшей степенью осложнений. ФВ ЛЖ в обеих группах несколько увеличилась, но достоверной разницы между группами вновь не выявлено. Однако толерантность к физической нагрузке, в отличие от госпитального периода, достоверно выше оказалась в группе ЛПИМ. Причем, если толерантность к физической нагрузке в группе ЛИМ к концу первого года достоверно не изменилась по сравнению с показателем госпитального периода, то в группе ЛПИМ она значительно увеличилась (7.4 ± 0.6 против 4.6 ± 0.6 МЕТ, $P < 0,05$).

Таблица 2

*Смертность, различные осложнения и параметры ЭхоКГ и ТТ
в госпитальном периоде*

Показатели	Группа ЛПИМ (n=94)	Группа ЛИМ (n=70)	P
Смертность (%)	11.7	7.1	<0,01
Успешные реанимации(%)	16	8.6	<0,01
Ранняя постинфарктная стенокардия (%)	47.8	47.1	>0,05
Желудочковые аритмии \geq Lawn III° (%)	29.7	17.1	<0,05
Синоаурикулярная и атриовентрикулярная блокады II°-III° (%)	34	14.3	<0,01
Мерцательная аритмия (%)	16	4.3	<0,01
Кардиогенный шок (%)	8.5	5.7	<0,05
Перикардиты (%)	10.6	2.9	<0,01
ФВ ЛЖ (%)	45.8 ± 0.6	46.2 ± 4.6	NS
Толерантность к физической нагрузке (МЕТ)	4.6 ± 0.6	6.18 ± 0.7	<0,05

Таблица 3

Исследуемые показатели в конце первого года заболевания

Показатели	Группа ЛПИМ (n=94)	Группа ЛИМ (n=70)	P
Сердечно-сосудистая смертность (%)	7.2	13.8	<0,05
Повторная госпитализация (%)	14.5	23	<0,05
ФВ ЛЖ (%)	48.7±4.6	49.2±5.2	NS
Толерантность к физической нагрузке (МЕТ)	7.4±0.6	5.8±0.4	<0,05

По данным некоторых авторов, вовлечение ПЖ отягощает прогноз ИМ ЛЖ [10,13,24,20,28]. Если большинство авторов единодушны в том, что поражение ПЖ увеличивает смертность и риск различных осложнений в госпитальном периоде ИМ [4,6,11,16,19,20,24,26], то мнения о более отдаленном прогнозе различаются [22,23,29]. По данным S. Mehta et al., вовлечение миокарда ПЖ является независимым и достоверным предиктором нестабильной стенокардии [24]. Другие авторы считают, что больные с ИМ ЛЖ и ПЖ имеют более благоприятный отдаленный прогноз [13,19].

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать вывод о том, что вовлечение миокарда ПЖ при ИМ ЛЖ увеличивает госпитальную смертность и риск развития различных осложнений, снижает толерантность к физической нагрузке в конце госпитального этапа лечения. Однако смертность и случаи повторной госпитализации у выживших госпитальный этап больных с ИМ обоих желудочков снижаются в течение первого года заболевания, а толерантность к физической нагрузке повышается по сравнению с изолированным ИМ ЛЖ.

Поступила 27.10.10

Աջ փորձրի սրտամկանի ներգրավման ազդեցությունը ST սեգմենտի էլեացիայով ձախ փորձրի սրտամկանի սուր ինֆարկտի կլինիկական ընթացքի, պրոգնոզի և էրգոմետրիկ ցուցանիշների վրա

Կ.Գ. Աղամյան, Հ.Գ. Հայրապետյան

Աջ փորձրի (ԱՓ) ֆունկցիոնալ վիճակի նշանակությունը ձախ փորձրի (ՉՓ) սրտամկանի ինֆարկտի (ՄԻ) ժամանակ մնում է հակասական: Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել ԱՓ-ի ներգրավման

ազդեցությունը ՉՓ-ի ST էլևացիայով ՄԻ-ի կլինիկական ընթացքի, պրոգնոզի և էրգոմետրիկ ցուցանիշների վրա: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են առաջնային ST էլևացիայով ՄԻ-ով 164 հիվանդներ, որոնցից 70 հիվանդի մոտ գրանցվել է ՉՓ իզոլացված ստորին պատի ՄԻ (ՉՄԻ խումբ) և 94 հիվանդի մոտ՝ կոմբինացված (ձախ-աջ) փորոքային ՄԻ (ՉԱՄԻ խումբ): Աջ ՄԻ ախտորոշվել է ըստ կլինիկական, հենդոդինամիկ, ԷՍԳ, ԷխոՍԳ տվյալների: Երկու խմբերը կլինիկորեն համապատասխան էին, բացառությամբ խրոնիկական շնչառական ախտահարումների, որոնք նշանակալի հաճախ էին ՉԱՄԻ-ի խմբում: Բոլոր հիվանդներին կատարվել է ԷՍԳ (ընդունվելիս, 10 ժամ անց և յուրաքանչյուր 24 ժամը մեկ), ԷխոՍԳ (ընդունվելիս և 1 տարի անց) և տրեդմիլ թեստ (2 շաբաթ և 1 տարի անց): Հետազոտվողները հսկվել են մեկ տարի: Հիվանդանոցային մահացությունը նշանակալի բարձր էր ՉԱՄԻ-ի խմբում, քան ՉՄԻ-ի խմբում: Ընդունվելիս երկու խմբերի ՉՓ արտամղման ֆրակցիաների (ԱՖ) միջև նշանակալի տարբերություն չի գրանցվել, մինչդեռ ֆիզիկական տոլերանտությունը նշանակալից բարձր էր ՉՄԻ-ի խմբում: Առաջին տարվա ընթացքում ՉՄԻ-ի խմբում մահացությունը կազմել է 18,5%, իսկ ՉԱՄԻ-ի խմբում՝ 7,2% ($p < 0,01$): Կրկնակի հոսպիտալացման հաճախականությունը ավելի բարձր է ՉՄԻ-ի խմբում: Առաջին տարվա վերջում ՉՓ ԱՖ-ի նշանակալից տարբերություն խմբերի միջև չի գրանցվել, սակայն ֆիզիկական տոլերանտությունը բարձր էր ՉԱՄԻ-ի խմբում:

Այսպիսով, աջ փորոքի ներգրավումը ՉՓՄԻ-ի ժամանակ բարձրացնում է հիվանդանոցային մահացության և տարբեր բարդությունների հաճախականությունը և նվազեցնում ֆիզիկական տոլերանտությունը: Սակայն, առաջին մեկ տարվա ընթացքում մահացության, կրկնակի հոսպիտալացման և էրգոմետրիկ ցուցանիշները ավելի բարենպաստ էին երկու փորոքների ընդգրկումով ՄԻ-ի ժամանակ, ի տարբերություն միայն ՉՓՄ-ի:

Influence of right ventricular involvement on the clinical course, prognosis, and ergometric parameters in ST-elevated acute left ventricular myocardial infarction

K.G. Adamyan, H.G. Hayrapetyan

The importance of right ventricular (RV) involvement on prognosis and clinical course of left ventricular (LV) myocardial infarction (MI) remains controversial.

This study, was aimed to investigate how RV involvement may affect the clinical outcomes, prognosis, and ergometric parameters of LV MI. The study population consisted of 164 in-patients with primary ST elevation MI including 70 patients with LV isolated inferior MI (LMI group) and remaining 94 with combined both (left-right) ventricular MI (LRMI group). RMI was diagnosed according to hemodynamic and clinical parameters, ECG, EchoCG. Both groups were clinically

identical except of prevalence of chronic respiratory disorders in LRMI group. All patients underwent ECG screening (baseline, after 10 hours and each 24 hours), EchoCG screening (baseline and 1 year later) and treadmill-test (after 2 weeks and 1 year later). The study participants underwent 1 year's clinical follow-up. In-patient mortality rate was significantly higher in LRMI than in LMI group. There was no significant difference between baseline LV ejection fractions (EF) of two groups, while the physical tolerance index was significantly greater in LMI than in LRMI group. Among LMI patients, 13,8% died during the first year contrary to 7,2% of the LRMI patients. Furthermore, rehospitalization rate was greater in LMI than in LRMI group. By the end of the first year, no significant difference of LV EF was found between the study groups, yet tolerance to exercise was greater in LRMI than LMI group.

Thus, the involvement of RV in the LVMI increases in-patient mortality, rate of other complications, and decreases exercise tolerance. However, during the first year, the clinical course and ergometric parameters become more favorable in associated RVMI patients compared to the isolated LVMI patients.

Литература

1. Айрапетян Г. Сравнительная оценка и влияние на клиническое течение и прогноз заболевания фракций выброса левого и правого желудочков при сочетанном инфаркте миокарда обоих желудочков. Науч. труды IV конгресса кардиологов Армении, 2001, с.18.
2. Айрапетян Г., Тер-Григорян В., Геворкян К., Караханян П., Мурадян Ф. Влияние вовлечения правого желудочка на клиническое течение и прогноз инфаркта миокарда левого желудочка. Науч. труды IV конгресса кардиологов Армении, 2003, с. 9.
3. Айрапетян Г. Клиническое и прогностическое значение повреждения миокарда правого желудочка и развития острой правожелудочковой недостаточности при остром инфаркте миокарда левого желудочка. Науч. труды IV конгресса кардиологов Армении, 2003, с.22.
4. Berger P., Ryan T. Inferior myocardial infarction: high-risk subgroups. *Circulation*, 1990; 81:401-411.
5. Bleasdale R., Frenneaux M. Prognostic importance of right ventricular dysfunction. *Heart*, 2002;88(4):323-324.
6. Bueno H., Lopez-Palop R., Bermejo J., Lopez-Sandon J., Decan J. In-hospital outcome of elderly patients with inferior myocardial infarction and right ventricular involvement. *Circulation*, 1997;96:436-41.
7. David C., Ashish P., Kenneth D., George A. et al. Right ventricular infarction. *Medicine*, 2002.
8. Dell'Italia L. Right ventricular infarction. *J. Intensive Care Med.*, 1986;1:246-56.
9. Dell'Italia L., Zimbo N., Starling M. et al. Hemodynamically important right ventricular infarction: follow-up evaluation of right ventricular systolic function at rest and during exercise with radionuclide ventriculography and respiratory gas exchange. *Circulation*, 1987;75:996-1003.
10. Goldstein J.A., Barzilian B., Rosamond T.L., Eisenberg P.R., Jaffe A.S. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation*, 1990;82:359-368.
11. Goldberg R., Gore J., Alpert J. et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325:1117-1122.
12. James A. Goldstein Right versus left ventricular shock. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 41: 1280-1282.
13. Hayrapetyan H. Influence of associated right ventricular infarction on clinical course, progn-

- sis, and ergometric parameters physical tolerance in patients with left ventricular ST segment elevated acute myocardial infarction. *The Journal of Heart Disease*, Vol. 7, 1, July 2010, p 38.
14. *Hayrapetyan H.* The effect of right ventricular leisure on the acute phase of left myocardial infarction. *Acute Cardiac Care Congress*, 2006, Prague, Czech Republic. Vol. 8, Supp., 2, p.36.
 15. *Hayrapetyan H., Karakhanyan P.* Significant right ventricular myocardial injury and development acute right ventricular failure during left ventricular myocardial infarction. *Pulmonary Circulation*, 2006. European Forum, Warsaw, 2006.
 16. *Hayrapetyan H., Karakhanyan P.* The effect of right ventricular leisure on the acute phase of left myocardial infarction. *14th Alpe Adria Cardiology Meeting & International Congress of the Crostian Cardiac Society*, 2006.
 17. *Ketikoglou D.G., Karvounis H.I., Papadopoulos C.E. et al.* Spontaneous recovery of right ventricular systolic and diastolic function in patients with acute right ventricular infarction associated with posterior wall left ventricular. *Echocardiographic evaluation infarction*. *Am. J. Cardiol.*, 2004;93:911-913.
 18. *Kevin L., Barnand M.* Right ventricular failure. *CEACCP*, 2007; 7(3):89-94.
 19. *Kinch J., Ryan T.* Right ventricular infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330:1211-7.
 20. *Leo G., Nancy C.* Right ventricular infarction: Specific requirements of management. *American Family Physician*, 1999, Vol., 60, 6.
 21. *Polak J., Holman B., Wynne J., Colucci W.* Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983;2:217-24.
 22. *Sakata K., Yoshino H., Kurihara H., Iwamori K. et al.* Prognostic significance of persistent right ventricular dysfunction as assessed by radionuclide angiography in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 85:939-44.
 23. *Saurabh G., Farman K., Mia S., Sarah G., Sheldon E.* The associations between tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), ventricular dyssynchrony, and ventricular interaction in heart failure patients. *European Journal of Echocardiography*, 2008, 9, p.766-771.
 24. *Shamir R. Mehta, John W., Madhu K., Rafael D., Cheelong Y., Raymond J., Salim Y.* Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patient with inferior myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37:37-43.
 25. *Showkat A., Assad Movaned* Right Ventricular Infarction—Diagnosis and Treatment. *Clin. Cardiol.*, 2000. 23, p. 473-482.
 26. *Vicente Bodi, Juan Sanchis, Luis Mainar, Francisco J. Choro, Julio Nunez, Jose V. Monmeneu et al.* Right ventricular involvement in anterior myocardial infarction: a translational approach. *Cardiovascular Research*, 2010, 87, p. 601-608.
 27. *Williams J.* Right Ventricular Infarction. *Clin. Cardiol.*, 13, 1990, p. 309-315.
 28. *Zehender M., Kasper W., Kauder E. et al.* Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after inferior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328:981-988.
 29. *Zornoff L., Skali H., Pfeffer M. et al. and SAVE Investigators.* Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39(9):1450-1455.

УДК 616.12-008.331.2-612.124

Влияние ожирения на ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе и эффективность антигипертензивной терапии

К.Г. Никогосян, С.Х. Ватинян, С.В. Гургенян

*Институт кардиологии, отделение артериальной гипертонии
0044, Ереван, ул. П.Севака, 5*

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, индекс массы тела, ожирение, диастолическая функция левого желудочка, антигипертензивная терапия, ингибиторы АПФ

Проблема артериальной гипертонии (АГ) у женщин, в постменопаузе является актуальной, так как у большей половины из них в этом периоде жизни обнаруживается стойкое повышение АД [7]. До наступления менопаузы АГ у женщин обнаруживается редко, однако с утратой фертильности её распространённость увеличивается и в дальнейшем превышает этот показатель у мужчин той же возрастной группы [2,4]. Утрата репродуктивной функции приводит к нейроэндокринным нарушениям, которые определяют течение и прогноз АГ. В основе патогенеза АГ у этой категории больных лежит гипоэстрогения, рассматриваемая как основная причина развития болезни и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Последняя является самостоятельным фактором риска развития инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти [3,14]. Кроме того, менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме, повышению активности ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатико-адреналовой систем (САС) и развитию ряда метаболических нарушений. Метаболический синдром встречается у 35-49% женщин в постменопаузе (NHANES III), и частота этого синдрома неуклонно растёт [3].

Абдоминальное ожирение, в частности висцеральная форма, характеризуется увеличением жировой массы в постменопаузе и часто ассоциируется с АГ. Жировая ткань формирует вазоактивные вещества наподобие ангиотензина II, эндотелина-1 и оксида азота (NO). Возможная роль этих вазорегуляторов в патогенезе ожирения и АГ может быть связана с различной экспрессией *кардиоваскулярных* генов в

жировой ткани худых лиц с нормальным АД, полных лиц и больных АГ [13].

При медикаментозной коррекции АД в менопаузе приходится сталкиваться с целым рядом проблем, обусловленных особенностями этого состояния, в частности повышением активности PАС и САС, приводящим к вазоконстрикции, задержке жидкости в организме и увеличению объема крови, а также сопутствующим нарушениям углеводного и липидного обменов [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ожирения на структурные и функциональные изменения левого желудочка у женщин в постменопаузальном периоде с нормальным АД и сопутствующей АГ, а также оценка эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), спираприла (квадраприла фирмы PLIVA) на динамику структурных и функциональных показателей левого желудочка.

Материал и методы

Обследованы 72 женщины в постменопаузальном периоде (средний возраст $53,5 \pm 2,9$ лет). Больные рандомизированы в 3 группы: I составили 22 женщины с АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. с индексом массы тела (ИМТ) от 30 до $39,9 \text{ кг/м}^2$; II – 27 больных умеренной АГ без ожирения (ИМТ от 20,0 до $24,9 \text{ кг/м}^2$); III – 23 больных умеренной АГ с ожирением (ИМТ от 30,0 до $39,9 \text{ кг/м}^2$).

Эхокардиография в одно- и двухмерном режимах и доплер-эхокардиография выполнялись на аппарате "Hewlett-Packard Sonos 100" (США) по общепринятой методике [1]. Определяли конечный диастолический размер (КДР), толщину задней стенки (ТЗС), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и фракцию выброса (ФВ). Диастолическая функция левого желудочка оценивалась по отношению максимальной скорости раннего кровенаполнения к позднему (отношение E/A), времени изоволюмического расслабления (ВИВР) и времени замедления кровотока (ВЗ) левого желудочка.

Больные II и III групп получали спираприл в дозе 6 мг/день. При неудовлетворительном контроле АД у 10 (38,5%) больных II группы и у 17 (73,9%) III – к лечению добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/день.

Исследования проводились в контрольном периоде и повторно через 6 месяцев лечения в группах вмешательства (II и III).

Результаты и обсуждение

В контрольном периоде САД в группах вмешательства колеблется в пределах от $168,0 \pm 9,4$ до $176,4 \pm 5,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), ДАД – от

106,3±7,3 до 108,2±4,3мм рт. ст. ($p<0,05$), изменения ЧСС не были достоверными. Снижение АД до целевого уровня ($< 140/90$ мм рт.ст.) под влиянием лечения наблюдалось к концу 2-й и началу 3-й недели и сохранялось на этом уровне до конца периода наблюдения (табл.).

Динамика гемодинамических, структурных и функциональных показателей левого желудочка под влиянием лечения ($M\pm t$)

Показатель	Клиническая форма болезни			
	АГ без ожирения (27 больных)		АГ и ожирение (23 больных)	
	Сроки наблюдения			
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КДР, см	5,50±0,09	4,69±0,08*	5,98±0,07	5,10±0,10*
ТЗС, см	1,21±0,07	1,0±0,03*	1,28±0,07	1,07±0,05*
ТМЖП, см	1,27±0,06	1,0±0,03*	1,36±0,05	1,06±0,05*
ИММЛЖ, г/м ²	168,0±6,3	140,0±4,1*	188,0±7,9	150,5±6,3*
ФВ, %	53.1±1.7	55.4±1.9	52.4±1.8	53.8±2.1
Е/А	0,94±0,03	1,21±0,02*	0,95±0,05	1,18±0,03*
ВИВР, мсек	140,0±3,6	120,2±5,0*	139,1±3,0	130,0±2,6*
ВЗ, мсек	183,3±3,9	153,8±4,3*	186,4±2,6	170,3±3,3*

* $p < 0,05$ по сравнению с данными 6-месячного лечения

У больных I группы в 9 (42,8%) случаях обнаружена ГЛЖ, у больных II группы – в 14 (53,8%), а у больных III группы – во всех случаях. У больных I группы ГЛЖ обусловлена в основном достоверным увеличением КДР ($5,71\pm 0,11$ см, $p<0,05$) и ИММЛЖ ($130,5\pm 4,5$ г/м², $p<0,05$); увеличение ТЗС и ТМЖП недостоверное, ФВ сохранена ($53,2\pm 3,3\%$, $p<0,05$). У лиц с ГЛЖ обнаружена диастолическая дисфункция: уменьшение отношения Е/А ($0,98\pm 0,4$, $p<0,05$), удлинение ВИВР и ВЗ ($139,0\pm 6,2$ мсек и $180,3\pm 5,5$ соответственно, ($p<0,05$) для каждого).

Динамика показателей ГЛЖ у больных II и III групп представлена в таблице. У больных II группы АГ с нормальной массой тела регистрируется увеличение ИММЛЖ за счет достоверного увеличением КДР, ТЗС и ТМЖП. Одновременно с увеличением структурных параметров левого желудочка регистрируется нарушение диастолической функции: достоверно уменьшается отношение Е/А, увеличивается продолжи-

тельность ВИВР и ВЗ. ФВ колеблется в нормальных пределах. У больных III группы (АГ с сопутствующим ожирением) регистрируется более выраженное по сравнению с остальными группами нарушение структурных и функциональных параметров левого желудочка. Систолическая функция левого желудочка сохранена.

Через 6 месяцев лечения у больных II и III групп обнаруживалась регрессия ГЛЖ: во II – у 17 (65,4%) больных и III – 13 (56,5%) больных. В этом периоде наблюдения АД сохранялось на целевом уровне, достигнутом на 2-й и 3-й неделях лечения. Регрессия ГЛЖ сопровождалась достоверным улучшением диастолической функции сердца. В тех же случаях, когда снижение АД не сопровождалось регрессией ГЛЖ, диастолическая функция оставалась нарушенной.

Настоящее исследование подтвердило существующее мнение, что ожирение самостоятельно, без повышения АД, может вызвать ГЛЖ в основном за счет увеличения полости левого желудочка. Независимый эффект ожирения на структуру и функцию миокарда обусловлен повышением преднагрузки в результате характерного для ожирения и метаболического синдрома нарушения экскреции натрия и воды и увеличения объема циркулирующей крови, объема крови легких, возрастания сердечного выброса [8].

Сочетание висцерального ожирения с АГ, особенно у женщин в менопаузе, представляет собой комплексный процесс, в который вовлечен ряд нарушений, в том числе повышение активности РАС и САС, инсулинорезистентность, повышение содержания циркулирующего лептина и нарушение эндотелиальной функции [19]. Эти факторы увеличивают риск развития ГЛЖ. Гемодинамические изменения носят смешанный характер и обусловлены влиянием различных компонентов, присущим этим двум состояниям.

Следующий гемодинамический фактор развития ГЛЖ – это повышение сосудистого сопротивления, обусловленное ремоделированием резистивных и крупнокалиберных артерий и стабилизацией АД [20]. Ремоделирование резистивных артерий увеличивает общее периферическое сопротивление (ОПС) и стабилизирует АД [11], а ремоделирование крупнокалиберных артерий повышает артериальную жесткость и увеличивает отраженную волну, в результате повышается систолическое АД и усиливается ГЛЖ [15].

Одним из ключевых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, при ожирении является нарушение синтеза NO [13]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при ожирении обусловлено повышением содержания свободных жирных кислот в циркулирующей крови, увеличением продукции провоспалительных цитокинов, свободных кислородных радикалов, активации протеинкиназы С и усугубления дислипидемии [17]. Все эти факторы действуют

как провоспалительный стимулятор для сосудистой стенки и повышают жесткость крупнокалиберных артерий [18].

Диастолическая дисфункция левого желудочка у лиц с ожирением как при нормальном, так и высоком АД обусловлена развитием ГЛЖ и не зависит от показателей гемодинамической функции сердца; систолическая функция сохранена. Полученные данные согласуются с исследованиями G. De Simone et al. [9], показавшими, что у больных ожирением и с нормальным или высоким АД диастолическая дисфункция связана с угнетением инотропного состояния миокарда и развивается до систолической дисфункции и нарушения гемодинамической функции сердца.

В настоящее время существует широкий спектр лекарственных средств, применяемых при лечении АГ, однако современные рекомендации по назначению антигипертензивной терапии разработаны без учета половых особенностей больных [4]. Современные Европейские руководства выделяют основные показания для назначения антигипертензивных препаратов, основываясь на данных доказательной медицины [10]. В этой связи использование различных классов антигипертензивных препаратов может осуществляться, исходя из их патогенетической характеристики. Следует также отметить, что эффективность антигипертензивной терапии с возрастом снижается [4,7].

Учитывая наличие того факта, что у больных АГ в сочетании с ожирением повышена активность PАС и САС, мы нашли целесообразным назначить ингибиторов АПФ, которые прямо подавляют активность PАС и опосредованно – САС. Эффективность ингибиторов АПФ при лечении АГ у женщин в пре- и постменопаузе подтверждена в ходе крупномасштабного многоцентрового исследования MADAM [5,6]. Длительное использование этих препаратов вызывает антигипертензивное и органопротективное действие, не усугубляя при этом метаболических нарушений, обнаруживаемых в постменопаузе.

Результаты исследования подтверждают фармакологическую эффективность спираприла при лечении больных ожирением с сопутствующей АГ. Наряду с гипотензивным эффектом обнаружена регрессия ГЛЖ и улучшение диастолической функции сердца. Регрессия ГЛЖ в поздние сроки наблюдения, когда достигнутый уровень АД остается без изменений, свидетельствует о независимости изменений структурных параметров от гемодинамических. Настоящее исследование подтверждает положение о том, что регрессия ГЛЖ связана не только со снижением АД, но также с фармакологическими свойствами ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ подавляют локальную сердечную PАС, которая является важным фактором структурного и функционального ремоделирования сердца и основой кардиопротективных свойств этой группы препаратов [12].

И в заключение, настоящие исследования поддерживают существующее мнение о негативном влиянии ожирения, особенно висцерального типа, на развитие ГЛЖ и нарушение функции сердца у женщин в постменопаузальном периоде. Показана возможность эффективной фармакологической коррекции этих нарушений. Результаты исследований свидетельствуют о высокой антигипертензивной и кардиопротективной эффективности ингибиторов АПФ, в частности спираприла. Подтверждается его антигипертензивная и кардиопротективная эффективность, способствующая регрессии гипертрофии и улучшению диастолической функции левого желудочка.

Поступила 17.08.10

**Ճարպակալման ազդեցությունը ձախ փորոքի ռեմոդելավորման վրա
և հակահիպերտենզիվ բուժման արդյունավետությունը
հետադաշտանային շրջանում զարկերակային հիպերտոնիայով
կանանց մոտ**

Կ.Գ.Նիկողոսյան, Ս.Խ. Վաթինյան, Ս.Վ. Գուրգենյան

Հետազոտվել է 72 կին հետադաշտանային շրջանում, որոնք բաժանվել են 3 խմբի ըստ զարկերակային ճնշման (ՁՃ) և մարմնի զանգվածի ինդեքսի (ՄՁԻ) մակարդակի՝ I խումբ – 22 պացիենտ, ՁՃ-ով $\geq 140/90$ մմ ս.ս և ՄՁԻ-ով 30.0-ից մինչև 39.9 կգ/մ², II խումբ – 27 պացիենտ մեղմ զարկերակային հիպերտոնիայով (ՁՀ) առանց ճարպակալման և III խումբ – 23 պացիենտ մեղմ ՁՀ-ով և ՄՁԻ-ով 30.0-ից մինչև 39.9 կգ/մ²: Հետազոտությունը կատարվել է հսկիչ փուլում և կրկնակի 6 ամիս անց II և III խմբի հիվանդների մոտ, որոնց նշանակվել էր սպիրապրիլ:

I խմբի 42.8% հիվանդների, II խմբի 53.8% հիվանդների և III խմբի բոլոր հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ձախ փորոքի գերած (ՉՓԳ), II և III խմբի հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիա, III խմբի բոլոր հիվանդների մոտ ձախ փորոքի սիստոլիկ ֆունկցիան պահպանված էր: 6 ամիս անց միջամտության խմբերի հիվանդների մոտ գրանցվել է ՉՓԳ-ի հետզարգացում, ինչը ուղեկցվում էր դիաստոլիկ ֆունկցիայի լավացումով:

Այսպիսով, ճարպակալումը ինքնուրույն, առանց ՁՃ բարձրացման կարող է առաջացնել ՉՓԳ: Ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան ճարպակալումով նորմալ և բարձր ՁՃ-ով կանանց մոտ պայմանավորված է ՉՓԳ-ի զարգացմամբ: Հայտնաբերվել է սպիրապրիլի դեղորայքային արդյունավետությունը ՁՀ-ով տառապող ճարպակալած կանանց մոտ հետդաշտանային շրջանում:

Influence of obesity on left ventricular remodeling and efficacy of antihypertensive treatment in postmenopausal hypertensive women

K.G. Nikoghosyan, S.Kh. Vatinian, S.V.Gurgenyan

Seventy two postmenopausal women with blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg and body mass index = $30,0 - 39,9$ kg/m² (I group-22 patients) or with mild arterial hypertension and without obesity (II group-27 patients), and with mild arterial hypertension and body mass index = $30,0 - 39,9$ kg/m² (III group-23 patients) were examined at baseline and after 6 months of treatment. Spirapril was administered to patients of II and III groups.

Our results showed a relationship between obesity and left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy was accompanied by diastolic dysfunction. Long-term therapy with Spirapril made positive input on left ventricular myocardial remodeling and predicted regression of left ventricular hypertrophy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. М., 1981.
2. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, Consilium medicum. Экстра-выпуск, 2002. с.3-6.
3. Ansell B.J. The metabolic syndrome in postmenopausal women, Contemporary Ob.Gyn., May 1/[http:// www.contemporaryobgyn.net](http://www.contemporaryobgyn.net)
4. August P., Oparil S. Hypertension in women. J. Clin. Endocrin. Metab., 1999;84:1862-1866.
5. Blacher J., Raison J., Amah G et al. Increased arterial distensibility in postmenopausal hypertensive women with and without hormone replacement therapy after acute administration of the ACE inhibitor moexipril. Cardiovasc. Drugs. Ther., 1998;12:409-414.
6. Brogden R.N., Wiseman L.R. Moexipil. A review of its use in the management of essential hypertension. Drugs, 1998;55:845-860.
7. Calhoun D.F., Oparil S. The sexual dimorphism of high blood pressure. Cardiol. Rev., 1998;6:356-363.
8. Cornier M-A., Dabelea D., Hernandez T. L. et al. The Metabolic Syndrome. Endocrine Reviews, 2008;29:777-822.
9. de Simone G. Morbid Obesity and Left Ventricular Geometry. Hypertension, 2007;49:7.
10. ESC/ESH Guidelines for Management of Hypertension, 2007
11. Folkow B. Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension. Hypertension, 2004;22:1231-1233.
12. Frohlich E.D. Left ventricular hypertrophy: "a factor of risk": mass is reversible but is the beneficial? J. Am. Col. Cardiology, 2004;43:2216-2218.
13. Henriksen J.H., Holst J.J., Moler S. et al. Elevated circulating leptin levels in arterial hypertension: relationship to arteriovenous overflow and extraction of leptin. Clinical Science 2000;99:527-534.
14. Kannel W.B., Gypfels L.A., Romaswami R. et al. Regional obesity and risk factors of cardiovascular disease: The Framingham Study. J. Clin. Epidemiol., 1991,44(2), p.183-190.
15. O'Rourke M.F. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In: Safar M.E., O'Rourke M.F. (editors) Arterial stiffness in hypertension. Handbook of Hypertension. Elsevier, 2006;23:3-19.

16. *Pittas A.G., Joseph N.A., Greenberg A.S.* Adipocytokines and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89:447-452.
17. *Prasad A., Quyyumi A. A.* Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation*, 2004;110:1507-1512.
18. *Schindler C.* The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2007;1:7-26.
19. *Tasić I. S., Lović B. K., Ilić S. et al.* Relationship between obesity decrease and regression of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Medicine and Biology*, 2002;9:181 - 187.
20. *Zgang R. and Reisin F.* Obesity-hypertension: The effects on cardiovascular and renal systems. *Am. J. Hypertension*, 2000;13:1308-1314.

УДК 614.1(479.25):312

Особенности современной демографической ситуации в Армении

А.Г.Маркарян

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

Ключевые слова: демографическая ситуация, рождаемость, смертность, население, продолжительность жизни

Демографические проблемы, по оценкам экспертов ООН, на сегодня являются наиболее актуальными в мире. В настоящее время население Земли динамично прибавляется. Если в 1927 году оно насчитывало 2 млрд человек, то в 1999 году – уже 6 млрд. По одному из прогнозов, к 2012 году на нашей планете будут жить 7 млрд человек, а к 2050 году – 9,4 млрд. А на более отдаленную перспективу предполагается постепенное снижение прироста населения Земли и достижение к 2150 году постоянного предела его численности на уровне 11,6 млрд человек. Эксперты Всемирного банка высказывают мнение, что если количество людей, проживающих на Земле, превысит 12-13 млрд человек, то планете может грозить глобальная катастрофа [1, 3, 13].

На фоне наблюдающегося в настоящее время стремительного роста населения в масштабах всей планеты, во многих странах, в основном странах СНГ, протекают противоположные процессы, в частности депопуляции, т.е. устойчивое превышение числа умерших над числом родившихся. Обострение демографической ситуации является одним из факторов угрозы национальной безопасности страны, т.к. высокая смертность и низкая продолжительность жизни населения является одним из видов стратегического риска в социально-экономическом развитии любого государства.

Материал и методы

В представленной работе предпринята попытка анализа сложившейся демографической ситуации в Республике Армения (РА) за период с 2001 по 2008гг. с использованием опубликованных официальных статистических данных [7-11]. На основании статистической разработки рассчитывались интенсивные и экстенсивные показатели [5].

Результаты и обсуждение

Демографическая ситуация в РА за последние 15 лет претерпела существенные изменения. Исторический «хронометраж» динамики численности населения Армении можно представить следующим образом: в 1926г. она составляла 881300 человек, в 1970г.—2491900 человек, в 1979г.—3030700 человек, а уже в 1989г.—3448600 человек. Согласно официальным статистическим данным, начиная с 1995 года четко прослеживается сокращение численности населения. В 2003г. численность населения составляла 3210300 человек, что по сравнению с 1989г. меньше на 238300 человек. За последние 4 года отмечается тенденция стабилизации ситуации (табл. 1). Так, общая численность населения РА на 1 января 2009 года составила 3238000 человек, из которых городское население составляет 64,0%, а сельское — 36,0%.

В структуре населения по половому составу преобладает доля женщин (51,6%), но такое превышение достигается за счет большей численности женщин в возрастных группах старше 30 лет, что обусловлено миграцией и более высоким уровнем смертности мужчин трудоспособного возраста.

Таблица 1

Численность населения Армении и абсолютные показатели его естественного движения в 2001-2008гг.

Показатель	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Численность населения, тыс. чел.*	3 212,9	3 210,3	3 212,2	3 215,8	3 219,2	3 222,9	3 230,1	3 238,0
Численность родившихся, тыс.чел.	32,1	32,2	35,8	37,5	37,5	37,6	40,1	41,2
Численность умерших, тыс. чел.	24,0	25,5	26,0	25,7	26,4	27,2	26,8	27,4
Естественный прирост населения, тыс. чел.	8,1	6,7	9,8	11,8	11,1	10,4	13,3	13,8
Младенческая смертность, ‰	15,4	14,0	11,8	11,6	12,3	13,9	10,9	10,8

* По состоянию на конец соответствующего года

За период с 2001 по 2008гг. в Армении отмечается увеличение коэффициента как рождаемости (с 10 до 12,7‰), так и смертности (с

7,5 до 8,5‰), а естественный прирост колеблется с 2,5 до 4,2‰ (рис. 1). Вместе с тем в Армении отмечается отрицательная сальдо миграция (с -3,2 до -2,0), которая негативно влияет на качество населения и ситуацию на рынке труда.

Литературные данные свидетельствуют [1-4, 6, 12], что в России с 1997 по 2007 гг. численность населения уменьшилась на 7,1 млн человек, смертность превышает показатель рождаемости в 1,3-1,5 раза (показатель смертности составляет 14,7‰), и соответственно отмечается естественная убыль населения (-3,4‰). С 1993 по 2008гг. население Украины также сократилось более чем на 5,8 млн человек. Положительный прирост населения отмечается лишь в немногих республиках, например, в Республике Дагестан (11,7‰), в Республике Казахстан (9,4‰).

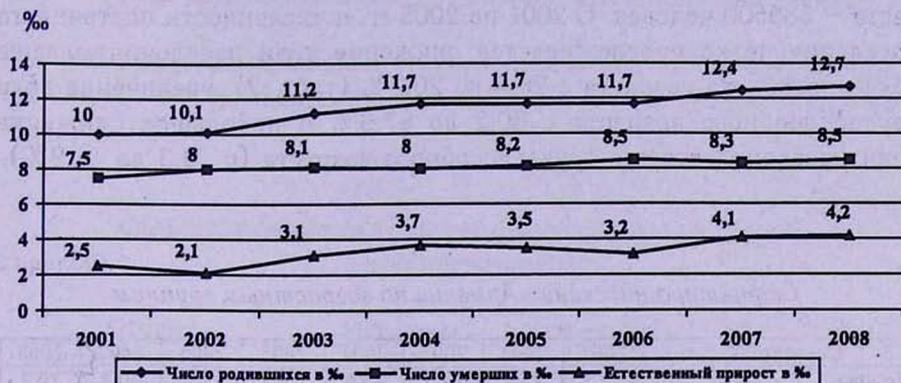


Рис.1. Общий коэффициент рождаемости, смертности и естественный прирост населения Армении в 2001-2008гг.

Ведущими причинами смертности в Армении среди основных групп населения неизменно остаются болезни системы кровообращения (удельный вес в структуре смертности составляет от 50 до 55%) и новообразования (от 16,9 до 20,1%). С 2001 по 2008гг. отмечается снижение удельного веса в структуре смертности болезней эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ с 6,9 до 5,1%, и в то же время увеличение удельного веса болезней органов дыхания (с 5,0 до 6,6%) и пищеварения (с 3,8 до 5,5%). Наблюдается увеличение смертности в трудоспособном возрасте, главным образом среди мужчин.

Большую тревогу вызывает младенческая смертность. В 2008г. в Армении младенческая смертность составила 10,7‰. В России в 2007 году она составила 9,2‰, в Украине – 11,0‰. Высокие показатели младенческой смертности отмечаются в таких странах, как Кыргызстан

(26,2‰ в 1998г.), Таджикистан (23,4‰ в 1998г.) и Узбекистан (21,9‰ в 1998г.). В то же время уровень младенческой смертности в развитых странах Европы в несколько раз меньше. Например, во Франции он равен 4‰, в Германии – 3,9‰, в Финляндии – 3‰, а в Швеции – 2,4‰ [1, 3, 4]. Однако следует отметить положительные тенденции динамики показателя младенческой смертности в Армении. Так, с 2001 по 2008гг. показатель младенческой смертности снизился с 15,4 до 10,8‰.

Среди неблагоприятных тенденций демографических изменений, влияющих на формирование ее трудового потенциала, отмечается сокращение доли населения в возрасте моложе трудоспособного и рост доли лиц пенсионного возраста. В 2008г. в трудоспособном возрасте (от 16 до 62 лет – для мужчин и от 16 до 60 лет – для женщин) в Армении оказалось 2198600 человек, а старше трудоспособного возраста – 385500 человек. С 2001 по 2008 гг. в численности постоянного населения четко прослеживается снижение доли населения младше трудоспособного возраста с 26,5 до 20,2% (табл. 2), увеличение доли трудоспособного возраста с 60,2 до 67,9% и небольшое снижение доли населения старше трудоспособного возраста (с 13,3 до 11,9%).

Таблица 2

Структура населения Армении по возрастным группам

Показатель	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Моложе трудоспособного возраста	26,5	25,4	24,5	23,6	22,7	21,7	20,8	20,2
Трудоспособный возраст	60,2	61,3	62,3	63,3	64,6	65,8	67,2	67,9
Старше трудоспособного возраста	13,3	13,3	13,2	13,1	12,7	12,5	12,0	11,9
Всего, %	100	100	100	100	100	100	100	100

Средняя ожидаемая продолжительность жизни представляет важный показатель, характеризующий состояние здоровья населения страны, одновременно он свидетельствует об уровне социально-экономического благополучия государства. В Армении ожидаемая продолжительность жизни при рождении составляет 73 – 73,8 лет (рис.2). Разрыв в продолжительности жизни женщин и мужчин стабилен и составляет 6 лет.



Рис.2. Средняя ожидаемая продолжительность жизни населения

В западноевропейских странах показатель ожидаемой продолжительности при рождении намного выше [1, 2, 12]. Данные приведены в табл. 3.

Таблица 3

Средняя ожидаемая продолжительность жизни населения в некоторых странах

Страна	Мужчины	Женщины	Все население
Австрия (2005г.)	76,7	82,3	79,5
Испания (2005г.)	77,4	83,9	80,7
Италия (2005г.)	77,6	83,2	80,5
Беларусь (2006г.)	64,0	75,5	69,0
Кыргызстан (2006г.)	64,0	72,0	68,0
Казахстан (2006г.)	60,5	72,0	66,2
Россия (2005г.)	59,0	72,0	65,0
Украина (2007г.)	61,8	73,8	67,8

Таким образом, анализ ряда медико-демографических показателей позволяет заключить, что за последние годы отмечается позитивная тенденция демографической ситуации в РА, сложившаяся вследствие социально-экономических трудностей. Следует учитывать, что на продолжительность жизни и состояние здоровья населения оказывают влияние не столько факторы среды обитания, сколько наследственные и поведенческие факторы риска. Именно образ жизни во многом определяет как заболеваемость, так и смертность населения. Так, в обязательную программу базового медицинского образования введен новый предмет «Основы здорового образа жизни», с целью формирования у молодежи умений и навыков здорового образа жизни, сознательного и ответственного отношения к сохранению и укреплению здоровья. Кроме

активной пропаганды здорового образа жизни среди населения, важное внимание следует уделять повышению уровня и доступности предоставляемой медицинской помощи населению.

Поступила 06.04.10

Հայաստանում ժամանակակից դեմոգրաֆիկ իրավիճակի առանձնահատկությունները

Ա. Գ. Մարգարյան

Տվյալ հետազոտության նպատակն էր վերլուծել Հայաստանի Հանրապետությունում դեմոգրաֆիկ իրավիճակի 2001–2008 տարիների ընթացքում: Արդյունքները ցույց տվեցին, որ վերջին տարիների ընթացքում նկատվում է դրական տեմդենց: Դիտվում է ծնելիության և մահացության ցուցանիշների բարձրացում, բնական աճը տատանվել է 2,5-ից մինչև 4,2 %⁰, նկատվում է բացասական սալդո միգրացիա: Հայաստանում մահացության հիմնական պատճառներն են արյան շրջանառության համակարգի հիվանդություններն ու նորագոյացությունները:

2008 թ. նորածնական մահացությունը կազմել է 10,7 %⁰: Նկատվում է աշխատունակ տարիքից ցածր բնակչության թվի նվազում 26.5-ից մինչև 20,2 %⁰: Հայաստանում ծնվածների կյանքի սպասվելիք տևողությունը կազմում է 73-ից մինչև 73,8 տարի:

The peculiarities of the modern demographic situation in Armenia

A.G. Margaryan

The purpose of this research was to analyse the demographic situation in the Republic of Armenia in 2001-2008 period. The results showed that for the last years the positive tendency is marked. The increase in the coefficient of birth and death rate is marked, the natural increase has changed ranging from 2,5 up to 4,2 %⁰. The negative balance in migration is marked. The basic causes of mortality in Armenia are diseases of circulatory system, of blood and neoplasms. In 2008 infantile death rate made 10.7 %⁰. Decrease of the population part younger than able-bodied age is marked with 26.5 up to 20.2 %⁰. In Armenia expected life duration at birth is from 73 to 73.8 years.

Литература

1. Демографическая ситуация в современной России: состояние и перспективы. Мат. Всероссийской научной конф. с межд. участием, г. Тверь, 2008.
2. *Жанатаева У.К.* Демографические проблемы в Республике Казахстан и пути их решения. В сб.: Демографическая ситуация в современной России: состояние и перспективы, 2008.
3. *Кирпичев В.В.* Народонаселение России как части демографической системы Земли.

В сб.: Демографическая ситуация в современной России: состояние и перспективы, 2008.

4. *Курило И.А.* Особенности современной демографической ситуации в Украине и ее перспективы. В сб.: Демографическая ситуация в современной России: состояние и перспективы, 2008.
5. Общественное здоровье и здравоохранение: Учебн. для студ. Под ред. В.А. Миняева, Н.И. Вишнякова. М., 2003.
6. *Омариева Э.Я., Бархуева З.Г.* Некоторые аспекты демографической ситуации в Республике Дагестан. В сб.: Демографическая ситуация в современной России: состояние и перспективы, 2008.
7. Социальная картина и бедность Армении, 2009.
8. Социально-экономическое положение в Республике Армения в январе-марте 2009г.
9. Статистический ежегодник Армении, 2004.
10. Статистический ежегодник Армении, 2006.
11. Статистический ежегодник Армении, 2009.
12. Статистический ежегодник Казахстана. Статистический сборник. Агентство Республики Казахстан по статистике. Астана, 2007.
13. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: The 2004 Revision and World Urbanization Prospects, <http://esa.un.org>.

Բովանդակություն

Ակնարկներ

Կալիկյան Զ. Գ.

Սննդային ալերգիայի կլինիկա-համաճարակաբանական ասպեկտները3

Փորձարարական և կամխարզելիչ բժշկություն

Պարոնյան Ժ.Ա., Զոյարյան Ն.Վ., Թորոշյան Գ.Հ., Ապրիկյան Գ.Վ.

Լյարդայն էնցեֆալոպատիա. էթիոլոգիան, ախտածնությունը և բուժման հնարավորությունները17

Մարգսյան Ս.Հ.

Վերին անդաստակային կորիզի նեյրոնների ինքնաբույս իմպուլսային ակտիվության փոփոխությունների բնութագիրը դեկարիինթացված և վիրացիայի ենթարկված առնետների մոտ28

Մելքոնյան Լ.Հ., Սիմոնյան Ռ.Մ., Չավուշյան Վ.Ա., Սիմոնյան Գ.Մ., Հարությունյան Ռ.Ռ., Բարսյան Մ.Ա., Սիմոնյան Մ.Ա.

Հակաօքսիդանտային և պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների մակարդակը և ակտիվությունը առնետների մոտ ՄԿԷՆԱԲ խթանումից հետո40

Պողոսյան Վ.Հ.

Առնետների վարքի հետազոտումը սակավաշարժության պայմաններում և պիրացետամի ազդեցության տակ50

Թադևոսյան Ն.Է., Գևորգյան Է.Գ., Վահանյան Լ.Գ., Թադևոսյան Ի.Գ., Կոստանյան Է.Գ., Մարտյան Վ.Հ.

Ռիթմիկ և առիթմիկ ընթացքով պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաների ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը56

Հովհաննիսյան Գ.Ա., Հարությունյան Ն.Մ., Լալայան Ա.Ա., Ալեքսանյան Յու. Թ.

Ադիզիվության գործոնների և հեմոլիտիկ ակտիվության հայտնաբերումը *Proteus mirabilis*-ի և *Proteus vulgaris*-ի շտամների մոտ65

Հովհաննիսյան Լ.Պ.

Շրջանառու իմունային համալիրները որպես բորբոքային գործընթացների հնարավոր ցուցանիշներ հետվմասավաճրային սթրես համախտանիշի ժամանակ69

Հարությունյան Ն.Մ., Լալայան Ա.Ա., Շաքարյան Կ.Գ.

Արիքային դիսբակտերիոզի ուսումնասիրությունը տարբեր հիվանդությունների ժամանակ76

Մուրիասյան Ա.Ռ.

Դառը օշինդրի (*Artemisia absinthium L.*) թուրմերի դեղաբանական ակտիվության կախվածությունը մի շարք ծանր մետաղների բաղադրությունից80

Կլինիկական բժշկություն

Ադամյան Կ.Գ., Հայրապետյան Հ.Գ.

Աջ փորոքի սրտամկանի ներգրավման ազդեցությունը ST սեգմենտի էլեացիայով ձախ փորոքի սրտամկանի սուր ինֆարկտի կլինիկական ընթացքի, պրոզոզի և էրզոմետրիկ ցուցանիշների վրա86

Նիկողոսյան Կ.Գ., Վաթինյան Ս.Խ., Գուրգենյան Ս.Վ.

Ճարպակալման ազդեցությունը ձախ փորոքի ռեմոդելավորման վրա և հակահիպերտենզիվ բուժման արդյունավետությունը հետադաշտանային շրջանում զարկերակային հիպերտոնիայով կանանց մոտ93

Մարգարյան Ա.Գ.

Հայաստանում ժամանակակից դեմոգրաֆիկ իրավիճակի առանձնահատկությունները101

Содержание

Обзоры

Каликян З.Г.

Клинико-эпидемиологические аспекты пищевой аллергии3

Экспериментальная и профилактическая медицина

Паронян Ж.А., Кочарян Н.В., Туршян Г.А., Априкян Г.В.

Печёночная энцефалопатия: этиология, патогенез и терапевтические возможности17

Саркисян С.Г.

Характер изменений фоновой импульсной активности нейронов верхнего вестибулярного ядра у делабиринтированных крыс под воздействием вибрации28

Мелконян Л.Г., Симонян Р.М., Чавушян В.А., Симонян Г.М., Арутюнян Р.Р., Бабаян М.А., Симонян М.А.

Уровень и активность анти- и прооксидантных металлопротеинов после СКЭНАР-стимуляции у крыс40

Погосян В.А.

Исследование поведения крыс в условиях гипокинезии и под влиянием пирacetama50

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

Сравнительный анализ показателей простых зрительно-моторных реакций на ритмичное и аритмичное предъявление сигналов56

Оганесян Г.А., Арутюнян Н.М., Лалаян А.А., Алексанян Ю.Т.

Обнаружение факторов адгезивности и гемолитической активности у штаммов *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*65

Оганесян Л.П.

Цркулирующие иммунные комплексы как возможные воспалительные маркеры при посттравматическом стрессовом расстройстве69

Арутюнян Н.М., Лалаян А.А., Шакарян К.Г.

Исследование кишечного дисбактериоза при различных заболеваниях76

Сукиасян А.Р.

Зависимость фармакологической активности экстрактов *Artemisia absinthium L.* от концентрации ряда тяжелых металлов80

Клиническая медицина

Адамян К.Г., Айрапетян Г.Г.

Влияние вовлечения миокарда правого желудочка на клиническое течение, прогноз и эргометрические параметры при остром инфаркте миокарда левого желудочка с элевацией сегмента ST86

Никогосян К.Г., Ватинян С.Х., Гургенян С.В.

Влияние ожирения на ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе и эффективность антигипертензивной терапии93

Маркарян А.Г.

Особенности современной демографической ситуации в Армении101

Contents

Reviews

<i>Kalikyán Z.G.</i> Clinical and epidemiological aspects of food allergy	3
--	---

Experimental and Preventive Medicine

<i>Paronian Zh.A., Kocharian N.V., Turshian G.H., Aprikian G.V.</i> Hepatic encephalopathy – etiology, pathogenesis and therapeutic possibilities	17
<i>Sarkisyan S.H.</i> The character of changes of background impulse activity of superior vestibular nucleus neurons under vibration action in delabyrinthated rats	28
<i>Melkonyan L.G., Simonyan R.M., Chavushyan V.A., Simonyan G.M., Arutyunyan R.R., Babayan M.A., Simonyan M.A.</i> The level and activity of anti- and prooxidative metalloproteins after SCENAR-stimulation of rats	40
<i>Poghosyan V.A.</i> The study of rats' behavior in conditions of hypokinesia and under the influence of piracetam	50
<i>Tadevosyan N.E., Gevorgyan E.G., Vahanyan L.G., Tadevosyan I.G., Kostanyan E.G., Maloyan V.H.</i> Comparative analysis of indices of simple visual-motor reactions to rhythmic and non-rhythmic signals	56
<i>Hovhannisyan G.A., Harutyunyan N.M., Lalayan A.A., Aleksanyan Yu.T.</i> Detection of factors of adhesion and hemolytic activity in strains of <i>Proteus mirabilis</i> and <i>Proteus vulgaris</i>	65
<i>Hovhannisyan L.P.</i> Circulating immune complexes as possible inflammatory markers in posttraumatic stress disorder	69
<i>Harutyunyan N.M., Lalayan A.A., Shakaryan K.G.</i> Examination of intestinal disbiosis in different diseases	76
<i>Sukiasyan A.R.</i> Dependence of pharmacological activity of <i>Artemisia absinthium L.</i> extracts from concentration of some heavy metals	80

Clinical Medicine

<i>Adamyán K.G., Hayrapetyán H.G.</i> Influence of right ventricular involvement on the clinical course, prognosis, and ergometric parameters in ST-elevated acute left ventricular myocardial infarction	86
<i>Nikoghosyan K.G., Vatinian S. Kh., Gurgyan S.V.</i> Influence of obesity on left ventricular remodeling and efficacy of antihypertensive treatment in postmenopausal hypertensive women	93
<i>Margaryan A.G.</i> The peculiarities of the modern demographic situation in Armenia	101

Указатель статей, опубликованных в № 1–4 за 2010 г.

Обзоры

- Адамян С.Ф.*
Современные методы лабораторной диагностики перинатальных поражений нервной системы у новорожденных путем определения нейроспецифической енолазы в пуповинной крови1-3
- Акопян В.П., Жамгарян Л.Г.*
Особенности энергетического обмена в условиях гипокинезии и его фармакологическая коррекция2-3
- Бояджян А.С., Аракелян А.А., Айвазян В.А., Мкртчян Г.М.*
Аномальный липопротеин-Х2-18
- Енкоян К.Б.*
Особенности ответоспособности нейрона на повреждение1-38
Экспериментальная и профилактическая медицина
- Каликян З.Г.*
Клинико-эпидемиологические аспекты пищевой аллергии4-3
- Петросян Р.А.*
Современные направления в понимании процессов воспаления и роли симпатoadреналовой системы в модуляции воспаления3-3
- Снхчян Р.С., Даниелян К.Э.*
Функциональная геномика аденозиндезаминазы при иммунном ответе1-12
- Тер-Галстян А. А., Галстян Ар.А., Давтян А.Р., Джотян Г. А.*
Убихинон и его клиническое применение1-22

Экспериментальная и профилактическая медицина

- Арутюнян Н.М., Лалаян А.А., Шакарян К.Г.*
Исследование кишечного дисбактериоза при различных заболеваниях4-76
- Кнарян В.А.*
Влияние ротенона на нейрональные клетки спинного мозга при экспериментальном паркинсонизме у крыс линии Lewis2-51
- Мелконян Л.Г., Симонян Р.М., Чавушян В.А., Симонян Г.М., Арутюнян Р.Р., Бабян М.А., Симонян М.А.*
Уровень и активность анти- и прооксидантных металлопротеинов после скэнar-стимуляции у крыс4-40
- Минасян А. В., Гамбарян А.К., Дилбарян К.Г., Худавердян Д.Н.*
Сократительная активность аорты крыс с паратиреопривной гипокальциемией1-49
- Мирзоян Э.А.*
Сравнительный анализ фоновой импульсной активности нейронов голубого пятна у контрольных и паратиреопривных крыс3-40
- Мкртчян А.А., Айрапетян Р.Л., Хачатрян Г.Ф., Геворкян А.Г., Геворкян Г.А.*
Некоторые биохимические особенности повреждения почечной ткани при синдроме длительного раздавливания3-18

- Мнацаканян В.Р.*
 Электрофизиологическое исследование воздействия паратиреоидного гормона на нейроны ядра Мейнерта на модели болезни Альцгеймера, индуцированной бета-амилоидом2-62
- Овакимян С.С.*
 Особенности про- и антикоагулянтного действия сверхнизких концентраций фосфолипидов различных категорий и их азотистых оснований1-65
- Оганесян Г.А., Арутюнян Н.М., Лалаян А.А., Алексанян Ю.Т.*
 Обнаружение факторов адгезивности и гемолитической активности у штаммов *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*4-65
- Оганесян Л.П.*
 Циркулирующие иммунные комплексы как возможные воспалительные маркеры при посттравматическом стрессовом расстройстве4-69
- Паронян Ж.А., Кочарян Н.В., Туршян Г.А., Априкян Г.В.*
 Печёночная энцефалопатия: этиология, патогенез и терапевтические возможности4-17
- Погосян В.А.*
 Исследование поведения крыс в условиях гипокинезии и под влиянием пиррацетама4-50
- Саркисян С.Г.*
 Характер изменений фоновой импульсной активности нейронов верхнего вестибулярного ядра у делабиринтированных крыс под воздействием вибрации4-28
- Симонян Л.Г.*
 Спонтанная электрическая активность области соединения мочеточника с мочевым пузырем: сравнительный анализ характеристик для кошек и крыс (сообщение 1) ...3-24
- Симонян Л.Г., Ванцян В.Ц., Мелкоян Н.Н., Казарян К.В.*
 Влияние анемизации на характеристики электрической активности дистальной области мочеточника крыс (сообщение 2)3-32
- Сукиасян А.Р.*
 Зависимость фармакологической активности экстрактов *Artemisia absinthium* L. от концентрации ряда тяжелых металлов4-80
- Тадевосян Л.Г., Аракелян Л.Н., Симонян М.А., Геворкян Г.А.*
 Изменение уровня и активности антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов в клеточных формированиях тканей по половым признакам2-33
- Тадевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Тадевосян И.Г., Костанян Э.Г., Малоян В.А.*
 Сравнительный анализ показателей простых зрительно-моторных реакций на ритмичное и аритмичное предъявление сигналов4-56
- Хачатрян Т.С.*
 Роль структурированной, йодированной и омагниченной воды в изменении фоновой электрической активности одиночных мотонейронов спинного мозга крыс при экспериментальном гипотиреозе1-56
- Хачатрян Т.С., Карапетян И.Р., Топузян В.О.*
 Роль йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира N-бензоил - DL-валина в изменении внеклеточной фоновой электрической активности одиночных мотонейронов спинного мозга крыс при латеральной гемисекции2-45

Клиническая медицина

- Адамян К.Г., Айрапетян Г.Г.*
Влияние вовлечения миокарда правого желудочка на клиническое течение, прогноз и эргометрические параметры при остром инфаркте миокарда левого желудочка с элевацией сегмента ST4-86
- Абрамян А.С., Варданян С.Л.*
Оценка эффективности насосной функции сердца3-102
- Аветисян Л.М., Манукян Д.В.*
Современная эпидемиологическая география малярии Армении2-101
- Акопян Л.Г., Алексанян Ю.Т.*
Восстановление нитратов в желудочно-кишечном тракте – риск канцерогенного действия3-52
- Геворкян М.Р., Саакян А.Е.*
Соотношение стоимость-эффективность для периндоприла, лизиноприла и эналаприла у больных с хронической сердечной недостаточностью3-108
- Голискарди Реза, Минасян С.М., Геворкян Э.С.*
Сдвиги интегральных показателей активности регуляторных механизмов ритма сердца учащихся Ирана в динамике учебной нагрузки2-118
- Казарян А.В., Акопян И.С., Топчян А.В., Оганесян А.С.*
Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов для наружного применения, содержащих комплексы йода3-90
- Маркарян А.Г.*
Особенности современной демографической ситуации в Армении4-101
- Маркарян А.Г.*
О состоянии здоровья врача-психиатра.....3-96
- Нагапетян А.Х., Нагапетян Х.О., Петросян А.В., Хачатрян С.Г.*
Лечение пародонтита электрофорезом йодида калия с диметилсульфоксидом1-98
- Нерсисян С.А., Гогян Н.В., Крнатян Р.Н.*
Особенности клинического течения аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 32-87
- Нерсисян С.А., Карапетян К.А., Крнатян Р.Н., Даниелян М.А.*
Клиническая характеристика больных сахарным диабетом типа 2 с тиреоидной патологией2-94
- Никогосян К.Г., Ватинян С.Х., Гургенян С.В.*
Влияние ожирения на ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе и эффективность антигипертензивной терапии4-93
- Овсепян М.Ж.*
Сравнительная характеристика серологических и молекулярно-генетических исследований вирусного гепатита С в определенных группах риска3-82
- 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 дезинфектантам3-59
- Сафарян М.Д., Стамболцян Е.П., Оганесян А.Р., Мовсисян А.Р.*
К проблеме полиорганного туберкулеза в Армении2-73

<i>Симонян Л.Г.</i> Изменение молекулярной организации эритроцитарных мембран при болезни Шенлейна-Геноха	1-90
<i>Сукиасян А.Г., Давтян Т.К., Александян Ю.Т.</i> Влияние <i>Lactobacillus acidophilus</i> на индукцию эндотоксиновой толерантности культивируемых моноцитов человека	3-46
<i>Татевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г., Малоян В.А., Айрапетян Н.А.</i> Исследование динамики показателей вербальной краткосрочной памяти для оценки функционального состояния мозга	2-109
<i>Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А., Мовсесян М.А., Давтян А.Р., Киракосян Е.С.</i> Ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости у детей и подростков с деформацией грудной клетки и позвоночника при наследственной патологии 3-64	
<i>Тохунц К.А., Мкртчян Б.Б., Мовсесян С.А.</i> Клинико-лабораторные характеристики нарушений репродуктивной функции у больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью, обусловленной хроническим неспецифическим сальпингоофоритом	2-80
<i>Тохунц К.А., Мкртчян Б.Б., Мовсесян С.А.</i> Эхографический мониторинг, лапароскопические находки и гистоморфологическая картина эндометрия у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом	3-75
<i>Хуришудян К.Л., Оганесян А.С.</i> Исследование фармакокинетики метронидазола в крови и слюне	1-81
<i>Цаканова Г.В., Айвазян В.А., Бояджян А.С., Аракелова Э.А., Григорян Г.С.</i> Статус антиоксидантной и прооксидантной систем при остром ишемическом инсульте, отягощенном и неотягощенном сахарным диабетом	1-74
Разное	
Памяти академика Эмиля Самсоновича Габриеляна	115