

ISSN 0514 - 7484

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием "Экспериментальная и клиническая медицина".
Периодичность издания 4 номера в год

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

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Աղամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան, Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Ի. Աղաջանով, Ս.Խ. Ավդալբեկյան, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր (ՄՄՆ), 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. Սրրգոյան (Ռուսաստան), Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարուխանյան, Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Ռ.Պ. Ստամբոլյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիսյան, Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, С.Х. Авдалбекян, М.И. Агаджанов, К. Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. Акоюн, 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. Stamboltsian

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

Роль агрегатных свойств клеток крови в развитии тромбоза и рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца

В.Р. Тер-Григорян, А.Е. Саиян

*Научно-медицинский центр “Эребуни”
0087, Ереван, ул. Титоградян, 14*

Ключевые слова: агрегатные свойства клеток крови, агрегация тромбоцитов, агрегация эритроцитов, атеротромбоз, деформация эритроцитов, рестеноз, тромбоз, чрезкожное коронарное вмешательство

Атеросклеротический и тромботический процессы тесно взаимосвязаны и поэтому в настоящее время объединены термином “атеротромбоз” [4, 6, 11, 14, 26, 27, 46, 52, 54, 56].

Процесс атеротромбоза запускается в момент разрыва фиброзной стенки атеросклеротической бляшки или ее эрозии [63]. Известно, что первыми на разрыв бляшки реагируют тромбоциты [9, 23]. Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию приводит к дальнейшей их агрегации, локальному вазоспазму, развитию динамического стеноза, ведущего к гипоксии и ишемии органа [10, 13, 17, 37, 63].

Многочисленными исследователями показано, что расстройства агрегатных свойств клеток крови (АСКК) играют ведущую роль в патогенезе самых различных заболеваний, во многом определяя клиническое течение и прогноз. В первую очередь – это агрегируемость форменных элементов крови, ξ -потенциал и способность эритроцитов к деформации [7, 18, 49, 50].

В ходе агрегации эритроциты образуют разнообразные агрегаты, среди которых агрегаты по типу “монетных столбиков” и агрегаты неправильной формы (“сладж-феномен”), которые являются последовательными фазами одного процесса – внутрисосудистой агрегации эритроцитов (АЭ) [24, 51, 58].

Важным фактором, обеспечивающим текучесть крови в микроциркуляторном русле, является деформабельность эритроцитов (ДЭ). Определяющее значение для ДЭ имеют вязкоэластические свойства эритроцитарных мембран [64], АТФ-зависимые и независимые системы [28], свободные радикалы [41], ионы кальция [59] и мембранные фосфолипиды [7].

Показателями функционального состояния тромбоцитов являются: адгезия, агрегация-деагрегация и реакция высвобождения [4, 29, 36, 61].

Адгезия тромбоцитов развивается при нарушении целостности эндотелия микрососудов. Адгезии тромбоцитов способствует фактор Виллебранда, образующий мостики между нитями коллагена и гликопротеином Ib (GPIb) на поверхности мембраны тромбоцитов [25, 30, 36, 47, 62]. В процессе адгезии тромбоциты активируются и меняют свою форму, что ведет к экзоцитозу содержимого электронноплотных и α -гранул (АДФ, АТФ, серотонин, катехоламины, Ca^{2+} , тромбоцитарный фактор роста, тромбоцитарные факторы 4 и 5, β -тромбоглобулин, фибриноген, альбумин, иммуноглобулины) [53, 60].

Одновременно под воздействием тканевого тромбопластина протромбин превращается в тромбин. Под действием тромбина из мембраны тромбоцитов высвобождается фосфолипаза С, которая активируется Ca^{2+} . Ca^{2+} -зависимая фосфолипаза А2 катализирует выделение арахидоновой кислоты, которая расщепляется на циклические простагландины PGG₂ и PGH₂, простаглицлин, а также тромбоксаны А₂ и В₂ [42]. Простагландины и тромбоксан А₂ инициируют вторичную необратимую агрегацию тромбоцитов (АТ) [4, 29, 61].

Таким образом, тромбоциты, являясь иницирующим звеном в формировании тромба, представляют собой также ключевое звено, связывающее тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. В то же время следует учитывать, что два различных процесса (АЭ и АТ), будучи гетерогенными как по субстрату, так и по механизмам развития, при самых разнообразных патологических синдромах выступают взаимосвязано, потенцируя друг друга. Следовательно, дисфункция одного из двух компонентов (эритроциты и тромбоциты) единого функционального мультикомплекса – системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) – неизбежно приведет как к дисфункции другого компонента, так и к дисрегуляции всей системы гемостаза в целом.

Тромбгеморрагические осложнения при хирургических и терапевтических методах лечения ИБС представляют серьезную проблему современной кардиологии [5, 8, 10, 12, 22, 44, 56, 63].

Судя по вышецитированным источникам литературы, основное внимание при анализе патогенетических механизмов ИБС авторы уделяют исследованию вторичного звена гемостаза – системам свертывания, противосвертывания и фибринолиза. Исследованию первичного звена – системе РАСК – посвящено сравнительно незначительное число публикаций.

Следует также отметить, что большинство исследований АСКК касается изучения АТ у больных ИБС, стабильной и нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом. Состояние АЭ и ДЭ при этом, судя по данным литературы, практически не изучено.

Так, исследованиями О.А. Бобковой [5] показано, что признаки повреждения эндотелия в сочетании с активацией тромбоцитарного звена гемостаза у больных ИБС регистрируются значительно чаще в сравнении с практически здоровыми лицами, а их частота зависит от тяжести течения ИБС (стабильное или обострение).

Исследованиями И.В. Воскобой с соавт. [8] установлено, что у больных со стабильной и нестабильной стенокардией отмечается повышение АДФ-индуцированной АТ, что свидетельствует о повышении агрегационной активности тромбоцитов. Отсутствие изменений коллаген-индуцированной АТ у больных ИБС авторы связывают с отсутствием мест связывания коллагена с гликопротеином Ia-IIa и с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов.

Н.Ю. Лермонтова [12] указывает, что повышение АТ у больных с нестабильной стенокардией на 10-е сутки госпитального периода с 74% вероятностью свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Т.В. Павлова [13] отмечает, что у пациентов с ИБС выявляется увеличение активных форм тромбоцитов и повышение их способности к образованию агрегатов. Автор выделяет три степени (кластера) функциональной активности тромбоцитов (умеренная, средняя и выраженная), характеризующие выраженность АТ. Наиболее прогностически неблагоприятным является второй кластер, характеризующийся значительной активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза и повышенной АТ.

А.Н. Пырьев [17] сформулировал концепцию о патогенетической роли нарушений системы гемостаза в развитии острого ИМ. При консервативном и хирургическом лечении ИБС наблюдается развитие подострого или острого ДВС-синдрома. При неадекватной коррекции подострый ДВС-синдром может осложниться коронарным тромбозом, трансформироваться в острый ДВС-синдром, а при массивной кровопотере – в тромбгеморрагический синдром с летальным исходом.

Исследования В.И. Яркова [22] показали, что у пациентов с ИБС через год после операции АКШ выявляются выраженные изменения в системе гемостаза: увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов в 3,5 раза, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – в 1,5 раза, фактора Виллебранда – в 1,5 раза, пластиночного фактора-4 – в 1,4 раза и 3-тромбоглобулина – в 1,7 раза.

J. Klovaite et al. [44], исследовав состояние тромбоцитарных функций у 1300 больных инфарктом миокарда (Copenhagen General Population Study), пришли к выводу, что независимо от известных факторов риска увеличение среднего объема тромбоцитов с повышением их активности ассоциируется с повышенным риском развития ИМ.

К аналогичным выводам приходят и другие исследователи [3, 4, 15, 20, 21, 23, 35, 43, 52 и др.], отмечающие исходный повышенный уровень гемостазиологических параметров у больных ИБС и дальнейшие их расстройства после АКШ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

A.D. Michelson et al. [45] опубликовали Меморандум Международного общества по тромбозу и гемостазу, в котором представили возможные механизмы резистентности к антиагрегантному лечению аспирином. В качестве одного из действенных мощных механизмов указан так называемый *platelet turnover*.*

F. Cesari et al. [31], исследовав состояние тромбоцитарных функций у 372 больных ИБС, выявили, что *platelet turnover* ассоциируется с неэффективностью антиагрегатной терапии и является предиктором высокого риска развития тромбогеморрагических осложнений.

E.L. Grove et al. [38] указывают, что антиагрегантный эффект аспирина при лечении больных ИБС снижается при увеличении *platelet turnover*. Аналогичные выводы можно встретить и в публикациях других авторов [32, 34, 39].

Мнения авторов по поводу причин тромбогеморрагических осложнений после ЧКВ значительно разнятся. Так, в работе F. Neumann et al. [48] показано, что независимым предиктором острого тромбоза стента Palmaz-Schatz является тромбоцитарный рецептор фибриногена.

A. Tarnok et al. [57] в исследовании *in vitro* выявили, что покрытие коронарных танталовых стентов гепарином уменьшает развитие агрегации тромбоцитов и лейкоцитов по сравнению с непокрытыми стентами из нержавеющей стали и стентами, покрытыми золотом.

По мнению A. Farb et al. [35], основным патологическим механизмом развития острого тромбоза стента после ЧКВ является пролабирование атеросклеротической бляшки с последующим развитием и прогрессированием АТ.

A.C. Постоялко [16] указывает, что причиной рестеноза после ЧКВ является неудержимая гиперплазия интимы, включающая пролиферацию гладкомышечных клеток и миграцию их в направлении просвета сосуда. По заключению автора, отсутствие рестеноза в раннем и отдаленном периодах после имплантации стентов с лекарственным покрытием доказывает высокую эффективность использования стентов с рапамицином.

M. Joner et al. [43] считают, что факторами риска позднего тромбоза после ЧКВ стентами с лекарственным покрытием являются: 1) местная аллергическая реакция; 2) неправильная установка стента; 3) рестеноз; 4) пенетрация некротизированного ядра атеросклеротической бляшки.

J. Daemen и P.W. Serruys [33] в качестве механизмов запуска острого тромбоза стента указывают следующую комбинацию факторов: пролиферация неоинтимы сосудов, эластичная отдача стенки сосуда, перестройка и ремоделирование тромба, воспаление.

В мета-анализе 16 рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных сравнительной характеристике безопасности двух типов лекарственно покрытых стентов (сиролимус- и паклитаксел-элюированных), A. Schömig et al. заключают, что применение сиролимус-элюированных стентов значительно уменьшало риск рестеноза и тромбоза стента без существенного влияния на риск смерти или развитие острого инфаркта миокарда [55].

В исследовании STARS (The Stent Antithrombotic Regime Study) 1652 пациента были рандомизированы в 3 группы: одна получала только аспирин, вторая – аспирин+тиклопидин, третья – аспирин+варфарин. Через 30 дней суммарная конечная точка, включавшая смерть, ОИМ с зубцами Q, подострый тромбоз и необходимость в срочном АКШ в первой группе составила 3,6%, во второй – 2,4%, а в третьей – 0,6%. Было заключено, что в развитии подострого тромбоза после ЧКВ более важную роль играет активация тромбоцитов [цит. по 19].

В то же время С.М. Heestermans et al. [40], исходя из результатов исследования, проведенного у 5842 пациентов, утверждают, что терапия ингибиторами тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов П₂/У₃ не влияет на частоту развития острого тромбоза после ЧКВ.

Таким образом, после обзора многочисленных литературных данных можно прийти к выводу, что фундаментальные работы, посвященные изучению роли нарушений АСКК при стентировании коронарных артерий у больных ИБС, в литературе отсутствуют. Несмотря на широкое применение в клинической практике антиагрегантных препаратов, достаточно достоверные гемостазиологические факторы риска рестеноза после имплантации стентов различного типа окончательно не установлены.

* усиленное образование (кругооборот – *turnover*) тромбоцитов с поступлением в кровоток вновь образованных, не подвергнутых действию аспирина тромбоцитов (прим. автора).

Сведения о числе и структуре послеоперационных тромбогеморрагических осложнений, отмечаемых после ЧКВ, достаточно противоречивы у различных авторов. Причины этих осложнений детально не изучались и требуют уточнения.

К сожалению, судя по литературным данным, отечественные ученые не уделяют этим вопросам должного внимания. Несмотря на огромное количество публикаций (более 360) в электронной базе данных “Армянская медицина”, посвященных проблеме ИБС, поиск за последние 10 лет выявил всего 23 работы, относящиеся к оперативному лечению ИБС. Следует отметить, что из них только две [1, 2] непосредственно касаются проблемы стентирования коронарных артерий при ИБС. Исследований же состояния АСКК при ЧКВ у больных ИБС не проводилось вообще.

Между тем, такие исследования позволят уточнить роль расстройств системы РАСК в патогенезе острого тромбоза и рестеноза при ЧКВ и внести соответствующие поправки в схемы антиагрегантной терапии у больных ИБС.

Поступила 11.03.11

Արյան բջիջների միացավորման հատկությունների դերը թրոմբոզի և ռեստենոզի զարգացման մեջ՝ իշեմիկ հիվանդությամբ անձանց մոտ պսակային զարկերակների ստենտավորումից հետո

Վ.Ռ. Տեր-Գրիգորյան, Ա.Ե. Սաիյան

Գրականության տեսության մեջ ցույց է տրված արյան բջիջների միացավորման հատկությունների դերը աթերոթրոմբոզի ախտաձագման մեջ: Դիտարկվում է մակարդան, հակամակարդան և ֆիբրինոլիզի համակարգերի վիճակը, ինչպես նաև թրոմբոցիտների միացավորման առանձնահատկությունները՝ պսակային և զարկերակների ստենտավորման ժամանակ: Փաստարկված է, որ այդ միջամտության ժամանակ էրիթրոցիտների միացավորման և ձևափոխման գործընթացները դեռևս ուսումնասիրված չեն:

Role of blood cells aggregative properties in development of thrombosis and restenosis in ischemic patients after coronary artery stenting

V.R. Ter-Grigoryan, A. Ye. Saiyan

A review of literature shows the special characteristics of blood cells aggregation and their role in the process of atherothrombosis. The state of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis, as well the characteristics of platelet aggregation of coronary artery stenting is indicated. It is demonstrated that the processes of erythrocytes aggregation on and transformation at the mentioned intervention are not investigated yet.

Литература

1. *Նազարյան Ա.* Նորք-Մարաշ Բժշկական Կենտրոնում սրտի պսակաձև անոթների ստենտավորման արդյունքները միջամտությունից մեկ տարի անց: 1-ին հայ-ֆրանսիական սրտաբանական գիտաժողով, նոյեմբեր 1-2, 2007, Երևան: գիտաժողովի նյութեր: Երևան, 2007, էջ 47-49:
2. *Մարգարյան Վ.* Դեղորայքաբաշտ ստենտով ստենտավորված հիվանդների կլինիկական արդյունքները ՆՄԲԿ-ում 2006 թ-ի ընթացքում: 1-ին հայ-ֆրանսիական սրտաբանական գիտաժողով, նոյեմբեր 1-2, 2007, Երևան: Գիտաժողովի նյութեր: Երևան, 2007, էջ. 29-31:
3. *Արտյոնյան Վ.Մ., Մատեոսյան Ա.Գ., Միկաելյան Ե.Ս. և ծր.* Влияние ишемии на количественные показатели ЭКГ, содержание простаглицлина и тромбоксана в артериальной и коронарной венозной крови у больных ИБС. Сб. науч. трудов ассоциации терапевтов-интернистов Армении. Ереван, 2000, с. 25-28.
4. *Баркаган 3.С., Костюченко Г.И.* Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных . Бюл. СО РАМН, 2006, 2, с. 132-138.
5. *Бобкова О.А.* Клинико-диагностическое и прогностическое значение нарушений эндотелия и агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГОУВПО “Военно-медицинская академия”. СПб., 2005.
6. *Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н., Ермолаева О.А.* Атеротромбоз и острый коронарный синдром. Клиническая медицина, 2005, т. 83, 2, с. 4-9.
7. *Воробьев П.А.* Актуальный гемостаз. М., 2004.

8. *Воскобой И.В., Македонская М.В., Россошанская С.И., Логвин Е.В.* Особенности агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2002, 9, с. 4-10.
9. *Гукасян Л.В.* Эндотелиальная дисфункция у больных ИБС кардиохирургического профиля. Диагностика и методы коррекции. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГУ "РНЦХ РАМН". М., 2004.
10. *Климович Л.Г.* Маркеры активации гемостаза при противотромботической терапии у больных ИБС. Дис. ... д-ра биол. наук: 03.02.05, Гематологический научный центр РАМН, М., 2000.
11. *Комаров А.Л., Панченко Е.П.* Роль воспаления в развитии атеротромбоза: "противовоспалительные" эффекты клопидогрела. Фарматека, 2007, 8-9, 23-29.
12. *Лермонтова Н.Ю.* Клиническая и прогностическая ценность показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГУ "Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН", Томск, 2005.
13. *Павлова Т.В.* Диагностика, прогнозирование и коррекция нарушений системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06, Государственный Самарский медицинский университет МЗ РФ. М., 2008.
14. *Панченко Е.П.* Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии. РМЖ, 2005, 7, с. 433-440.
15. *Петракова Л.Н.* Дезагреганты и прямые антикоагулянты при имплантации коронарных стентов у больных со стабильной стенокардией. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ФГУ "Учебно-научный центр Медицинского центра управления делами Президента РФ". М., 2008.
16. *Постоялко А.С.* Сравнительный анализ эффективности использования стентов с лекарственным покрытием и без него у больных ишемической болезнью сердца при одно- и многососудистом стенозировании коронарных артерий. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, "Российский кардиологический научно-производственный комплекс". М., 2005.
17. *Пырьев А.Н.* Роль нарушений системы гемостаза в патогенезе, прогнозе и диагностике тромбгеморрагических осложнений консервативного и хирургического лечения ишемической болезни. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06, Гос. институт усовершенствования врачей Минобороны РФ. М., 2008.
18. *Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева И.И. и соавт.* Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. Тромбоз, гемостаз и реология. 2000, 3, с. 5-12.
19. *Самко А.Н., Буза В.В., Карпов Ю.А.* Место коронарного стентирования в лечении ишемической болезни сердца. Рус. мед. журнал, 2002, т. 10,19, с. 4-6.
20. *Церетели Н.В.* Влияние длительного приема антиагрегантных препаратов на воспалительный ответ и эндотелиальную функцию у больных ИБС после стентирования коронарных артерий. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГУ "НЦ ССХ РАМН". М., 2009.
21. *Шамлиди Х.С.* Особенности тромборезистентности сосудистой стенки после коронарного стентирования у больных ИБС с сахарным диабетом на фоне длительного приема дезагрегантов. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГУ "Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН". М., 2009.
22. *Ярков В.И.* Влияние нарушений липидного обмена и тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза на дисфункцию коронарных шунтов у больных ИБС в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.44, ФГУ "Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения". Новосибирск, 2009.
23. *Aggarwal A., Blum A., Schmeider D. et al.* Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention. Coron. Artery Dis., 2004, 15, 8, p. 471-475.
24. *Barshtein G., Wajnblum D., Yedgar S.* Kinetics of linear rouleaux formation studied by visual monitoring of red cell dynamic organization. Biophys J. – 2000. – Vol. 78. – N5. – p. 2470-4.
25. *Baruch D., Ajzenberg N., Mekracheh M.* Von Willebrand factor and platelet adhesion to the vessel wall. J. Vasc. Res., 2002, 39, 2, p. 61-64.
26. *Bhatt D., Topol E.* Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature, Reviews, 2003, 2, p. 15-28.
27. *Bennett J.S.* Platelet – fibrinogen interaction. Thromb. & Haemost., 2002, 98, 24, p. 65-68.
28. *Bobe R., Bredoux R., Corvazier E. et al.* How many Ca²⁺ATPase isoforms are expressed in a cell type? A growing family of membrane proteins illustrated by studies in platelets. Platelets, 2005, 16, 3-4, p. 133-150.
29. *Breddin H. K.* Can platelet aggregometry be standardized? Platelets, 2005, 16, 3-4, p. 151-158.
30. *Cauwenberghs N., Vanhoorelbeke K., Vauterin S. et al.* Structural determinants within platelet glycoprotein Ib involved in its binding to von Willebrand factor. Platelets, 2000, 11, 7, p. 373-8.
31. *Cesari F., Marcucci R., Caporale R. et al.* Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. Thromb. Haemost., 2008, 99, 5, p. 930-5.
32. *Chen W.H., Lee P.Y., Ng W. et al.* Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J. Amer. Coll. Cardiol., 2004, 43, p. 1122-26.
33. *Daemen J., Serruys P.W.* Drug-Eluting Stent Update 2007 Part II: Unsettled Issues. Circulation, 2007, 116, p. 961-968.
34. *Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., Yusuf S. et al.* Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation, 2002, 105, p. 1650-55.
35. *Farb A., Burke A.P., Kolodgie F.D.* Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. Circulation, 2003, 108, p. 1701-1706.
36. *Farnsdale R.W.* Activation of platelets by vessel wall collagens. J. Vasc. Res., 2002, 39, 1, p. 91.
37. *Gawaz M., Langer H., May A.* Platelets in inflammation and atherogenesis. J. Clin. Invest., 2005, 115, 12, p. 3378-3384.
38. *Grove E. L., Hvas A.M., Mortensen S. B. et al.* Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. J. Thrombosis and Haemostasis, 2011, 9, 1, p. 185-191.
39. *Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al.* A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J. Amer. Coll. Cardiol., 2003, 41, p. 961-65.
40. *Heestertermans C.M., Van Wercum J.W., Zwart B. et al.* Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010, 8, 11, p. 2385-93.

41. Huang Y, Liu D., Sun S. Mechanism of free radical on the molecular fluidity and chemical structure of the red cell membrane damage. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2000, 23, 2-4, p. 287-90.
42. Jin J., Quinton T, Zhang J. et. al. Adenosine diphosphate (ADP)-induced thromboxane A2 generation in human platelets requires coordinated signaling through integrin α IIb β 3 and ADP receptors. *Blood*, 2002, 99,1, p. 193-8.
43. Joner M., Finn A.V., Farb A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, p. 193-202.
44. Klovaite J., Benn M., Yazdanyar S., Nordestgaard B.G. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39 531 participants from the general population. *J. Thrombos. and Haemostas.*, 2011, 9, 1, p. 49-56.
45. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombos. and Haemost. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 3, p. 1-3.
46. Munger M., Hawkins D. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J. Am. Pharm. Assos.*, 2004, 44, 2 (Suppl. 1), p. S5-S12.
47. Natarajan P., May J., Heather M. et al. Effects of cytochalasin H, a potent inhibitor of cytoskeletal reorganization, on platelet function. *Platelets*, 2000, 11, 8, p. 467-76.
48. Neumann F., Gawaz M., Ott I. et al. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 27, 1, p. 15-21.
49. Norris J., Barnett H. CHARISMA: The Antiplatelet Saga Continues. *Stroke*, 2006, 37,9, p. 2428-2429.
50. Pitchford S. Novel uses for anti-platelet agents as anti-inflammatory drugs. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, 152,7, p. 987-1002.
51. Pribush A., Meyerstein D., Meyerstein N. Conductometric study of erythrocytes during centrifugation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1256, 2, p. 194-200.
52. Puddu P., Cravero E., Puddu G.M., Muscari A. Genes and atherosclerosis: at the origin of the predisposition. *International J. of Clinical Practice.*, 2005, 59, 4, p. 462-472.
53. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and function. *Platelets*, 2001, 12, 5, p. 261-73.
54. Robbie L., Libby P. Inflammation and Atherothrombosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, 947, 1, p. 167-180.
55. Schömig A., Dibra A., Windecker S., et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, p. 1373-80.
56. Shantsila E., Kamphuisen P.W., Lip G.Y.H. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis. *J. of Thrombos. and Haemostas.*, 2010, 8, 12, p. 2358-2368.
57. Tarnok A., Mahnke A., Müller M., Zotz R. J. Rapid in vitro biocompatibility assay of endovascular stents by flow cytometry using platelet activation and platelet-leukocyte aggregation. *Cytometry*, 1999, 38, 1, p. 30-39.
58. Tateishi N., Suzuki Y., Cicha I. et al. O₂ release from erythrocytes flowing in a narrow O₂-permeable tube. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2001, 281, 1, p. 448-56.
59. Wang C., Zeng Y., Ka W. The influence of calcium ions and ionophore A23187 on microrheological characteristics of erythrocytes by new model ektacytometry. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2001, 33,1, p. 19-23.
60. Wilde J., Retzer M., Siess W. et. al. ADP-induced platelet shape change. *Platelets*, 2000, 11, 5, p. 286-95.
61. Yang D., Chen H., Koupenova M. et al. A new role for the A2b adenosine receptor in regulating platelet function. *J. Thromb. and Haemost.*, 2010, 8, 4, p. 817-827.
62. Yang H., Reheman A., Chen P. et al. Fibrinogen and von Willebrand factor-independent platelet aggregation in vitro and in vivo. *J. Thromb. and Haemost.*, 2006, 4, 10, p. 2230-2237.
63. Yeh E., Khan B. The potential role of antiplatelet agents in modulating inflammatory markers in atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 1, p. 2308-2316.
64. Zwavinga J.J., Nash G., King M.R. et al. Flow-based assays for global assessment of hemostasis. Part 1: biorheologic considerations. *J. Thromb. and Haemost.*, 2006, 4, 11, p. 2486-2487.

Табакокурение (активное, пассивное): поражение органов и систем человека

А.А. Тер-Галстян, А.Р. Давтян

*Национальный институт здравоохранения
им. акад. С.Х.Авдалбекяна МЗ РА
Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: табакокурение, химический состав табака, онкогены, поражение органов и систем человека

На современном этапе доказано и показано, что курение (активное и пассивное) является основной причиной возникновения и прогрессирования таких патологий, как ишемическая болезнь сердца, поражения мозговых сосудов, нарушения периферического кровообращения, развития артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка, остеопороза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), легочного гранулематоза, бронхита, рака легких и слизистой оболочки полости рта, артериального и венозного тромбозов и ряда эндокринных заболеваний.

В настоящее время зажженную сигарету экологи считают химической фабрикой, продуцирующей более 4000 различных высокотоксичных химических элементов и их соединений [5,6,24]. Сигаретный (папирозный) дым содержит цианистый водород, метан, летучие нитраты, окись азота, анилин, толуоидин, альдегиды, фенолы, кислоты, сложные эфиры; в его твердой части определяются никотин и табачная смола, содержащая крезолы, нафтолы, пирен, бензпирен, ароматические амины, углеводороды [6,22]. Установлено, что при выкуривании 20г табака образуется более 1г дегтя; продолжительность жизни у мужчин в возрасте 40 – 59 лет, выкуривающих 15 сигарет в день, и женщин в возрасте 30 – 69 лет, выкуривающих более 6 сигарет в день, на 10 и 5 лет соответственно короче, чем у особей никогда не куривших [1, 12, 13].

Среди 20 присутствующих химических элементов различных сортов табака (турецкого, иранского, американского) обнаружены радиоактивные соединения калия, урана, теллурия, полония, стронция. Расчитано, что у выкуривающих 2 пачки сигарет в день доза облучения радиоактивными ионами полония может достигнуть за 25 лет 2 зиверт в среднем 80 миллизиверт в год [35]; по данным же О.С.Радбиль, Ю.М.Комарова [7], курильщик, выкуривающий в день 20 сигарет, за один год курения полу-

чает дозу облучения, соответствующую дозе 200 рентгеновских снимков. Более того, в сигаретном дыме имеется наличие тяжелых металлов – свинца, никеля, кадмия, полония, стронция, ванадия, меди. Концентрация их в сыворотке крови в 2-3 раза выше у курильщиков по сравнению с некурящими людьми, в частности у тех, кто выкуривает более 20 сигарет в день в течение 10 лет и более [30].

Установлено, что у людей, выкуривающих более 10 сигарет в день на протяжении не менее 10 лет, тяжелые металлы (свинец, кадмий, медь) обнаруживаются в высоких концентрациях в хрусталиках глаз [6].

Д.Д.Зербино и соавт. [5,6] исследовали поступление в организм человека ксенобиотиков, компонентов сигаретного дыма в Киевском научно-исследовательском центре “Вириа – LTD” методом рентгенофлуоресцентной спектроскопии с использованием анализатора “ElugX”.

Исследованию элементного состава подверглись некоторые часто употребляемые на Украине и в ФРГ классические сигареты “Magna classic” (JT International, Украина), “Davidoff classic” (Davidoff and Cig SA, ФРГ), “Marlboro” (Philip Morris, Neuchatel Switzerland) – смолы 10 мг, никотин 0,8 мг; в легких сигаретах “Chesterfield lights”, “Bond lights”, “Marlboro lights” (AT Philip Morris, Украина), “Lord extra” (British American Tobacco Group) и “Gauloises Blondes” (Altadis) – смолы 8 мг, никотин 0,6 мг.

Авторы в исследованных сигаретах и дыме выявили наличие серы, хлора, калия, кальция, хрома и почти весь спектр тяжелых металлов: свинец, кадмий, хром, марганец, железо, медь, стронций, цинк, никель, рубидий. По данным авторов, в организм курильщиков с острыми формами ишемической болезни сердца, употребляющих на протяжении десятков лет не менее 20 сигарет в сутки, попадает приблизительно 1,5 кг различных химических веществ: 681 – 706 мг кальция, 663 – 716 мг калия, 71 – 101 мг серы, 11 – 18 мг хлора и 21 – 24 мг тяжелых металлов; их концентрация в сигаретном дыме не зависит от сорта сигарет [6].

Авторы в своих исследованиях установили, что никотин является основным фактором развития пристрастия к табаку, который как самостоятельное фармацевтическое вещество не способно стать причиной ни онкологических заболеваний, ни сердечно-сосудистой и легочной патологии.

По данным репрезентативных исследований, проведенных в различных регионах Российской Федерации, распространенность табакокурения у мужчин достигает более 60%, у женщин – 30%, среди подростков – 35% (40,5% среди мальчиков и 30% среди девочек), а среди молодежи (18 – 19 лет) – 40% (47% среди мужчин и 36% среди представителей женского пола).

Характерно раннее возрастное начало курения: для мальчиков – 8 лет, для девочек – 10 лет, для подростков – 11 – 12 лет. Распространенность табакокурения за последние 10 лет среди подростков и женщин

возросла в 3 раза, однако у мужчин она стабилизировалась. Ожидаемая продолжительность жизни у мужчин в возрасте 40 – 60 лет, выкуривающих более 15 сигарет в день, а также у женщин соответственно короче на 10 и 5 лет, чем у контингента никогда не куривших [1,13].

В Российской Федерации курение табака является по значимости третьим фактором риска развития неинфекционной патологии, к примеру, прогрессирующее увеличение числа ежегодно регистрируемых больных с диагнозом ХОБЛ, ежегодный устойчивый рост которого достигает 10%, к 2020 году займет 4-е место по смертности [1,13].

T.Thatcher et al., S.Yang et al., I.Rahman, I.Adcock установили [32,34,38], что табачный дым, проникающий в дыхательные пути человека при одной затяжке сигареты, содержит около 10^{15} молекул свободных радикалов и около 4700 различных химических соединений, которые проникают в дыхательные пути, свободно проходя альвеолярно-капиллярную мембрану, поражают эпителиальные клетки капилляров малого круга кровообращения. А.Г.Чучалиным [14] установлено, что реактивные формы альдегидов и хинонов играют ведущую роль в формировании процессов свободнорадикального окисления, табачный дым при этом вызывает не только острое повреждение легочной ткани, но и миграцию из просвета сосудов в ткани легких макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов в CD8⁺. В формировании воспалительного процесса играет важную роль функциональная активность комплекса циклин-циклинзависимая киназа; это семейство белков занимает ведущее место в регуляции пролиферации клеток: показано что p21 потенцирует воспалительный процесс и ингибирует апоптоз и пролиферацию, с чем связывают старение клеток [39].

Табакокурение приводит к окислительному и генотоксическому стрессу, где ведущую роль отводят активным формам кислорода, с чем и связывают процесс повреждения ДНК. Биологический процесс старения клеток и необратимая остановка их деления и роста является результатом повреждения ДНК.

В формировании воспалительного процесса при табакокурении важную роль играет функциональная активность комплекса циклин-циклиназа; снижение фагоцитарной активности и числа альвеолярных макрофагов является биологической причиной предрасположенности организма человека к инфекционным заболеваниям органов дыхательной системы, при снижении их чувствительности к воздействию лекарственной терапии (особенно ингаляционных средств) у больных ХОБЛ [14].

Табакокурение на современном этапе относят к ряду факторов риска развития и прогрессирования ХОБЛ и с ним же связывают возникновения целого ряда сопутствующих заболеваний: патологических процессов в легких, развитие системных воспалительных реакций, системный окислительный стресс, дисфункции сосудистого эндотелия, повышение актив-

ности прокоагулянтных факторов, аппликацию онкогенов и другие системные эффекты [11-14].

При развитии ХОБЛ на фоне табакокурения наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются кахексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (острая и хроническая), васкулопатии малого круга кровообращения, инфекционные заболевания дыхательных путей и онкологические заболевания [12]. Больных с тяжелыми формами ХОБЛ автор относит к группе пациентов высокого риска внезапной смерти, в основе которой ведущую роль играет нарушение ритма сердца (наджелудочковые и желудочковые формы).

По данным Fuso L. et al. [23], при обострении ХОБЛ наблюдение за контингентом из 590 больных зарегистрировало летальность свыше 14% (внезапная смерть); авторы установили четыре независимых фактора риска: возраст, альвеолоартериальный градиент, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной внезапной смерти больных ХОБЛ в период обострения.

Свободные радикалы, содержащиеся в табачном дыме, проникая в дыхательные пути нарушают баланс в системе оксиданты – антиоксиданты, что ведет к повреждению биологических мембран клеток, входящих в структуру легочной ткани, приводит к трансформации острого повреждения легочной ткани в хронический воспалительный процесс при нарастающем снижении вентиляционной функции легких – ХОБЛ.

В настоящее время подтверждена гипотеза о том, что основным патогенетическим звеном в развитии ХОБЛ является нарушение в системе оксиданты – антиоксиданты, а также ведущая роль генов GCLC, GCLM, кодирующих синтез глутатиона – основного эндогенного антиоксиданта, концентрация которого в эпителиальном покрове дыхательных путей повышена при табакокурении, что отражает эндогенные адаптивные процессы, направленные на нейтрализацию ксенобиотиков, поступающих в организм человека разными путями [14,26,29].

Различают по клиническим проявлениям ХОБЛ эмфизематозный тип (перераздувание легочной ткани), бронхитический тип (декомпенсированное легочное сердце) и вариант хронического облитерирующего бронхиолита (выраженная дыхательная недостаточность).

Известно, что фактором риска развития гранулематозного процесса в легких является табакокурение – легочный гранулематоз клетками Лангерганса, легочный гистиоцитоз X, эозинофильная гранулема с клиническими проявлениями бронхиолита при установлении в стенке терминального отдела дыхательных путей мигрирующих макрофагов в фаголизосомах, содержащих включения элементов табачного дыма (маркеры табачного дыма, в клинике – повторные пневмотораксы и нарастающая

одышка). Иммуногистохимические исследования выявляют белок S100 или антиген CD1, расположенный на поверхности клеток (высокочувствительный маркер гистиоцитоза X) [14].

Табакокурение и табачный дым нередко являются не только причиной кашлевых приступов, но и развития приступа удушья, более того у этих людей повышается порог чувствительности к многочисленным аллергенам (профессиональным, бытовым, лекарственным и т.д.), являющимся первопричиной сенсibilизации организма, процесс протекает у них на фоне снижения клинического эффекта макролидов, теофилина, ингаляционных глюкокортикостероидов, антитуберкулезных препаратов [14,17].

Установлена прямая связь между табакокурением и развитием бронхиальной карциномы при изучении метаболита табачного дыма – бензпирена, который повреждает в трех локусах ген p53 – ген-супрессор амплификации онкогенов [18].

Одним из распространенных форм злокачественных заболеваний у человека является рак легких, от которого ежегодно в США погибают 160 000 человек; в 2007 году число смертельных исходов в США составило 120 000 случаев, а в России ежегодно от рака легких умирают 90 000 человек. С табакокурением связывается развитие рака легких более чем в 80% всех случаев, на остальные 20% случаев фактором риска являются воздействие асбеста, полициклических ароматических гидрокарбонатов, эфирных соединений, радона и др. [14].

R.Doll et al. [20], проведя исследование и наблюдение в течение 50 лет за 34 439 врачами мужчинами в Великобритании сделали четкий вывод: продолжительность жизни табакокурящего врача в среднем на 10 лет короче, чем у некурящих специалистов. Имеются данные, свидетельствующие о том, что метаплазия и дисплазия эпителиальных клеток дыхательной системы у курящих марихуану, кокаин и другие наркотические вещества, наступает очень рано [15].

А.Н.Узунова и В.В.Мрясева [10], исследуя воздействие как активного, так и пассивного табакокурения у подростков (13 – 17 лет) на слизистую оболочку носа, установили, что оно приводит к замене цилиндрического эпителия на плоский, а также к выраженной деструкции и цитолизу эпителиальных клеток слизистой оболочки.

Наиболее показательным изменением в клеточном составе носовой слизи, происходящим под влиянием активного и пассивного табакокурения, является снижение общего количества клеток цилиндрического эпителия с параллельным уменьшением среднего показателя деструкции этих клеток. Характерно также уменьшение индекса деструкции клеток и индекса цитолиза клеток цилиндрического эпителия носовой слизи, в то же время авторы установили, что количество нейтрофилов и эозинофилов в носовой слизи у детей и подростков не зависит от фактора табакокурения.

Ответные реакции сердечно-сосудистой системы при табакокурении условно подразделяются на немедленные (ангиоспазм, повышение артериального давления, изменение частоты сердечных сокращений) и отдаленные, при его длительном применении сказывается его кумулятивное воздействие.

У курильщиков со стажем курения более 10 лет выявляются нарушения метаболизма липидов атерогенного характера: повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, увеличение концентрации липидных перекисей, супероксиддисмутазы и глутатион-S-трансферазы (доклады рабочей группы Европейского кардиологического общества, 2000) [6,21,25].

Доказано, что длительное хроническое воздействие соединений свинца и кадмия приводит к нарушению свертываемости крови, что приводит к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, активации подавляющего числа факторов, угнетению ферментативной фибринолитической активности крови [2]. Эти тяжелые металлы активизируют перекисную модификацию липидов крови и приводят к повышению синтеза холестерина, повышению его уровня в крови и формированию атерогенной дислипидемии на фоне одновременного повреждающего воздействия на клетки эндотелия и других слоев сосудистой стенки [6,8].

При алиментарной липидемии идет активация VII фактора свертывания крови, которая особенно усиливается при увеличении в плазме концентрации фибриногена; последний, связываясь с тромбоцитами, инициирует их агрегацию и образование как белых, так и красных тромбов. Установлено, что тромбоциты, выделенные из плазмы крови у лиц с повышенным уровнем триглицеридов и холестерина крови, обладают более высокой концентрацией участков, связывающих фибриноген [9,31].

Таким образом, у курильщиков имеются все условия, способствующие возникновению артериального тромбоза с развитием клинической и инструментальной картины острых форм ИБС, поражений периферических сосудов, особенно нарушения мозгового кровообращения [6].

При поражении сосудистой стенки, происходит отек эндотелия, изменение его ультраструктуры с образованием внутриклеточных вакуолей с избытком лактата, а в крови повышается количество десквамированных клеток эндотелия. В литературе излагаются как прямые механизмы повреждения эндотелиоцитов, так и опосредованные пути воздействия табачного дыма: изменение структуры и функции лейкоцитов крови (трансформация моноцитов, макрофагов, секретирующих цитокины), иммунотоксический путь повреждения клеток (фиксация гликопротеидов табака на поверхности эндотелиоцитов в качестве гаптена и образование к ним антител), иммуноаллергический механизм воздействия

(образование антител к гликопротеинам табака и секреция ряда медиаторов повреждения). Подтверждением вовлечения иммунной системы в развитие воспалительного процесса и формирование атеросклероза у курильщиков, авторы считают повышение уровня иммуноглобулина Е, фибриногена и абсолютного количества лейкоцитов (моноцитов), усиление их адгезивных свойств на фоне структурных изменений [6,19,21,27,33,37].

Установлено также отрицательное влияние сигаретного дыма на гладкомышечные клетки стенок артерий: усиливается их пролиферация, повышается образование фибронектина, уменьшается синтез гликозаминогликанов. При гистохимическом, ультразвуковом исследовании артериальной стенки выявляется уплотнение, утолщение и повышение ее жесткости.

Степень выраженности этих патоморфологических, гистохимических изменений пропорциональна общему количеству выкуренных в течение жизни сигарет, интенсивности и длительности курения [6,28,37]. По образному выражению Д.Д.Зербино, Т.Н.Соломенчук и П.Гольццуг [6], табакокурение – зажженная сигарета – это химическая бомба замедленного действия, наносящая организму человека курильщика и окружающих его людей непоправимое поражение органов, систем и является фактором риска развития целого ряда заболеваний.

Поступила 14.04.10

Ծխախոտի օգտագործում (ակտիվ, պասիվ). մարդու օրգանների և համակարգերի ախտահարում

Ա.Ա.Տեր-Գալստյան, Ա.Ր.Դավթյան

Աշխատանքում վերծանվում են ծխախոտի օգտագործման ժամանակ վերջինիս քիմիական բաղադրության և մարդու օրգանների և համակարգերի վրա նրանց վնասակար ազդեցությանը վերաբերող հարցեր (ազդեցության պաթոգենետիկ մեխանիզմներ):

Smoking (active, passive) – affection of human organs and systems

A.A.Ter-Galstyan, A.R.Davtyan

The work outlines the issues related to the chemical composition of tobacco and the destructive effects of smoking on various human organs and systems (pathogenetic mechanisms of action).

Литература

1. Антонов Н.С. Хроническая обструктивная болезнь легких у курящих: ранняя стадия болезни. Тер. арх., 2009, 3, с. 82 – 84.
2. Дейнека С.Е. Свинцева інтоксикація в експерименті: моделювання та отримані ефекти (огляд вітчизняної літератури) Вестн. гиг и эпидемиол., 1999, 2, с. 25 – 29.
3. Диагностика та лікування залежності від нікотину (Доповідь робочої групи Європейського кардіологічного товариства). Мед. Світу, 2000, VIII (6), с. 295 – 303.
4. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.М., Лесник С.А. и соавт. Ксенобіотики в сигаретах. Сердце і судини, 2003, 3, с. 56 – 59.
5. Зербино Д.Д. Ксенобіотики в сигаретному диму: куріння легких сигарет не знижує ризик надходження в організм людини важких металів Укр.мед.часонко, 2003, 4(36), с. 130 – 133.
6. Зербино Д.Д. Соломенчук Т.М., Гольциуг П. Ксенобіотики в сигаретах: етіологічний стимул пошкодження судин. Тер. арх., 2005, 11, с. 92 – 95.
7. Радбиль О.С., Комаров Ю.М. Курение. М., 1988.
8. Салагина Л.И., Дубейковская Л.С., Слакова Ю.Н., Маркова О.Л. Гигиеническая оценка условий труда и состояния здоровья женщин, занятых процессами пайки. Медицина труда и пром. экол., 2001, 10, с. 8 – 13.
9. Тихонова Т.Л., Мач Э.С., Широкова И.Е., Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром и экзогенные факторы риска тромбозов. Тер. арх., 2004, 11, с. 71 – 74.
10. Узунова А.Н., Мрясева В.В. Особенности клеточного состава носовой слизи у подростков при курении табака. Педиатрия, 2007, 2, с. 111 – 113.
11. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: Клинические рекомендации. Пульмонология. М., 2005, с. 171 – 222.
12. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Тер. арх., 2008, 8, с. 45 – 50.
13. Чучалин А.Г. (ред.) Респираторная медицина. М., 2007, т. 1 – 2.
14. Чучалин А.Г. Болезни органов дыхания и табакокурение. Тер. арх., 2009, 3, с. 5 – 9.
15. Bassky S., Roth M., Klehrup E. et al. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine and tobacco. J. Natl. Cancer Int., 1988, 90, p. 1198 – 1205.
16. Cekic Osman Effect of cigarette smoking on copper, lead and cadmium accupmulation in human lens. Br.J. Ophthalmol., 1998, 82(2), p. 186 – 188.
17. Celedon J., Speizer F., Drazen J. et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early – onset COPD. Eur. Respir. J., 1999, 14 , п.1009 – 1014.
18. Denissenko M., Pao A., Tang M., Pfeifer G. Preferential formation of benz[a]pyrene adducts of lung cancer mutational hot spots in p53. Science, 1996, 274, p. 430 – 432.
19. Dovgan P., Edwards J., Zhan X. et al. Cigarette smoking increases monocyte adherence to cultured endothelial cell monolayer. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 203(2), p. 929 – 934.
20. Doll R., Pero R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male doctors. Br. Med. J., 2004, 328, p. 1519.
21. Fischer S., Zareba W., Moss A. et al. Effect of smoking on lipid and thrombogenic factors two months after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 2000, 86(8), p. 813 – 818.
22. Florek E., Prewozniak K., Kowalski M., Zatonski W. Substance toksyczne i kancerogenne w wybranych markach papierosow sprzedawanych w Polsce w latach 1983 – 1995. Bromatol. Chem. Toksykol., 1998, 31(4), p. 303 – 316.
23. Fuso L., Incalzi R., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med., 1995, 98(3), p. 272 – 277.
24. Galani L. Quantification biologique de l'exposition ala fumee de tabec. Rev. Assoc. Belge Technol. Lab., 1999, 26(3), p. 163 – 173.
25. Gokkusu C., Ademoglu E., Tamer S., Alkan G. Oxidant – antioxidant profiles of platelet rich plasma in smokers. Addict. Biol., 2001, 6(4), p. 325 – 330.

26. *Gysin R., Kraftsik R., Sandell J. et al.* Impaired glutathione synthesis in schizophrenia. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2007, 104, p. 16621 – 16626.
27. *Hunter K., Garlick P., Broom I. et al.* Effect of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin. Sci.*, 2001, 100(4), p. 459 – 465.
28. *Jonason T., Henriksen E., Kangro T. et al.* Stiffness of the common carotid artery in healthy 50 -years -old subjects. *Clin. Physiol.*, 1997, 17(6), p. 569 – 577.
29. *Nacamura S., Kugiyama K., Sugiyama S. et al.* Polymorphism in the 5 – flanking region of human glutamate – cysteine ligase modifier subunit gene 15 associated with myocardial infarction. *Circulation*, 2002, 105, p. 2968 – 2973.
30. *Ozelik D., Akyolcu M., Toplan S., Temizyrek K.* Relation between cigarette smoking and human serum cardium concentration (4 General Conference of the Balkan Physical Union (BPU - 4), Aug. 22 – 25, 2000, Velico Tumovo). *Bulg. J. Phys.*, 2000, 27(3) p. 226 – 230.
31. *Pawlowska Z., Swiatkowska M., Krzeslowska J. et al.* Increased platelet fibrinogen interaction in patient with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 1993, 103, p. 13 – 20.
32. *Rahman I., Adcock I.* Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2006, 28, p. 219 – 242.
33. *Siekmeir R., Caspary W., Buhe R.* Veränderungen des weiblen Blutbildes bei asymptomatischen Zigarettenrauchern Atemwegs - u Lungenkrankt, 1996, 22(6), 340 – 341.
34. *Thatcher T., Maggirwar S., Baglole S. et al.* Aryl hydrocarbon receptor – deficient mice develop hightened inflammatory responses in cigarette smoke and endotoxin associated with rapid loss of the nuclear factor – kappa B component. *Relb. Am. J. Pathol.*, 2007, 170, p. 855 – 864.
35. *Uslu I., Tanker E., Aksu M.* Radioactivity in cigarette. *Turk. J. Nuci. Sci.*, 1998, 25(2), p. 61 – 70.
36. *Wang X., Wang J., McCredie R., Wilcken D.* Polymorphismus of factor V, factor VII, and fibrinogen genes: relevance to severity of coronary artery disease *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17(2), p. 246 – 251.
37. *Van den Berkmoriel F., Smilde T., Wollersheim H.* Intima – media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers. *Atherosclerosis*, 2000, 150(2), p. 397 – 401.
38. *Yang S., Wright J., Bauter M. et al.* Sirtuin regulates cigarette – smoke – induced pro – inflammatory mediator release via RelA/p65 NF – kappa B in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: implications for chronic inflammation and aging. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2007, 292, p. L567 – L576.
39. *Yao H., Yang S., Edirisindhe I. et al.* Distribution of p21 attenuates lung inflammation induced by cigarette smoke LPS and FMLP in mice. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2008, 39, p. 7 – 18.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577.158:616.831-005

Региональные сдвиги эндогенной продукции оксида азота в цитозоле и митохондриях тканей головного мозга крыс при депрессивноподобном состоянии, индуцированном хроническим стрессом**Н.С. Назарян***Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/1*

Ключевые слова: депрессия, митохондрии, мозг, синтаза оксида азота, хронический стресс, цитозоль

На сегодняшний день накоплены многочисленные данные, свидетельствующие о том, что дисфункция митохондрий способствует развитию стойких нарушений когнитивно-мнестических функций в ЦНС и участвует в патогенетических механизмах психических расстройств [7, 31]. Ферменты митохондриальной дыхательной цепи входят в спектр биомитохондриальной оксида азота (NO) и его метаболитов [9, 19]. В центральной и периферической нервной системе NO регулирует секрецию возбуждающих аминокислот, глутамата и аспартата, а также нейротрансмиттеров, дофамина, норадреналина, серотонина, ацетилхолина, ГАМК [3, 21, 32]. В тканях млекопитающих и человека NO синтезируется из L-аргинина ферментом NO синтазой (NOS), ее изоформами, к которым относятся кальций-кальмодулинзависимые “конститутивные” NOS (cNOS), нейрональная и эндотелиальная (nNOS и eNOS соответственно), и Ca²⁺-кальмодулиннезависимая “индуцибельная” (iNOS) [11]. Недавно показано наличие конститутивной формы NOS, локализованной во внутренней мембране митохондрий, которая идентифицирована как nNOS и максимально проявляется в митохондриях головного мозга и в его разных регионах, в том числе в коре и гиппокампе, участвует в обратимом ингибировании цитохром оксидазы, функционально связана с комплексом I митохондриальной дыхательной цепи, при инактивировании которого оказывает прооксидантное действие [15, 30]. Нарушение сбалансированного синтеза NO наблюдается при шизофрении, аффективных расстройствах, развитии депрессивных состояний [22, 25].

Тем не менее задействованные в патогенезе психических расстройств митохондриальные сдвиги в продукции NO разными изоформами NO синтазы мало изучены, хотя и представляют научно-практический интерес.

Ранее на разработанной нами циркадианной модели хронического стресса (ХС) было продемонстрировано развитие депрессивноподобного состояния крыс, сопровождающееся изменениями в уровне L-аргинина, L-цитруллина и NO в плазме, тромбоцитах и иммунокомпетентных клетках крови, которые указывают на системные превращения в данном метаболическом звене при депрессии [4].

В представленной работе эндогенная продукция NO исследовалась в митохондриях и цитозоле тканей разных отделов головного мозга крыс с использованием вышеупомянутой циркадианной модели ХС.

Материал и методы

В работе использовали реактивы производства “Sigma Chemical Co” (США): аминоксидантин, NEPES, NADPH, FAD, FMN, (6R)-5,6,7,8-тетрагидробиоптерин, L-аргинин·HCl, сульфаниловая кислота, дитиотреитол, ЭДТА, декстран (“Serva”, Германия).

Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директивах Европейского Сообщества (86/609/ЕС) и одобренных комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына.

Эксперименты проводили на 2-месячных нелинейных белых крысах-самцах массой 100-140 г, которые содержались в виварии в естественных условиях освещения и свободном доступе воды и пищи. Животные были разделены на группы: контрольная – здоровые крысы; крысы с депрессивноподобным поведением, которых декапитировали сразу после 14-дневного хронического стресса и 4 дня спустя.

Хронический стресс и поведенческая активность. ХС осуществляли с учетом циркадианных ритмов по собственной методике [4]. Животных ежедневно в часы, определенные в предварительных экспериментах по фазам захваченных ритмов ряда показателей (частота пульса, температура тела, уровень кортикостерона (ритм надпочечников) в плазме и т. д.), подвергали воздействию одного или двух стрессирующих факторов из шести (принудительное плавание, ограниченный и голодный стресс, эфирные пары, лишение пищи и ортостатический шок), которые для предотвращения предсказуемости повторялись через каждые два дня и с разной длительностью. Ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональное состояние животных оценивали на основании данных тестирования в “открытом поле” и приподнятом крестообразном лабиринте [2, 13].

Выделение структур мозга и внутриклеточных компартментов. Животных декапитировали и на льду из головного мозга извлекали фронтальный кортекс, гиппокамп, полосатое тело (стриатум) и гипоталамус. Структуры мозга гомогенизировали в 10 объемах 20 мМ HEPES буфера, рН 7,4, содержащем 0,25М сахарозу, и выделяли цитозольную фракцию и несинаптическую митохондриальную фракцию, обогащенную нейронами и глией, по методу [15].

Определение активности изоформ NO синтазы. Активность NOS определяли по аккумуляции активных форм азота (АФА) после долговременной инкубации (24 ч, 37°C) гомогенатов тканей мозга в 20 мМ HEPES буфере, рН 7,4, содержащем 2мМ дитиотреитол, 3 мМ $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ в присутствии 5,25 мМ L-аргинина и кофакторов NOS: 0,126 мМ NADPH, 20,07 мкМ (6R)-5,6,7,8-тетрагидрибиоптерина, 6,08 мкМ FAD, 5,53 мкМ FMN. Общая активность NOS определялась при инкубации проб в присутствии 1,73 мМ $CaCl_2$, активность индуцибельной изоформы (iNOS) – в присутствии 5,14 мМ EDTA; активность конститутивных изоформ (cNOS) вычислялась по разности между общей активностью NOS и активностью iNOS. В параллельных контрольных экспериментах, подтверждающих функционирование метаболического пути L-аргинин NO, пробы инкубировали в присутствии 5мМ N^G -мометил-L-аргинина, конкурентного неселективного природного ингибитора всех исследуемых изоформ NOS. Активность NO синтазы выражали в нмоль (NO_2^-) \cdot мг⁻¹ белка \cdot 24 ч⁻¹.

Определение активных форм азота. В супернатантах депротеинизированных проб (осаждение белков осуществляли 0,5 N NaOH и 10% $ZnSO_4$) определяли содержание АФА, то есть NO и его стабильных интермедиатов, которые образуются в реакционной смеси при взаимодействии синтезирующегося NO с кислородом воздуха (окислы азота (NO_2^- , NO_3^- , N_2O_4 , N_2O_3), а также нитрозотиолы и нитрозамины), неспецифической реакцией диазотирования с использованием реактива Грисса-Илосвая спектрофотометрически при длине волны 546 нм [33, 35].

Определение L-цитруллина. Содержание L-цитруллина определяли в супернатантах депротеинизированных проб (осаждение белков осуществляли 10% трихлоруксусной кислотой). Пробы в соотношении 1:10 смешивали с рабочим раствором (смесь растворов: 9,6% H_2SO_4 и реактива (5мМ диацетилмоноксим, 0,9 мМ тиосемикарбазид и 0,025 мМ $FeCl_3$) в пропорции 1:1), нагревали 10 мин на кипящей водяной бане и по охлаждении определяли концентрацию L-цитруллина спектрофотометрически при длине волны 490 нм.

Концентрация белка определялась по методу [28].

Анализ данных. Достоверность различий при множественных сравнениях оценивали с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) с последующим постдиспер-

сионным анализом Холм-Сидака с помощью пакета программ SigmaStat 3.5 for Windows.

Результаты и обсуждение

Долговременное воздействие стрессирующих факторов может способствовать развитию депрессии у человека, а у животных вызывает поведенческие сдвиги, сходные с клинической депрессией, поэтому хронический непредсказуемый мягкий стресс широко используется в животных моделях депрессии [12]. Именно ХС, а не острый стресс вызывает значительные нейрохимические морфологические и функциональные изменения в эмоциогенных структурах мозга, опосредующих стрессорный ответ, гиппокампе, гипоталамусе, префронтальном кортексе (ПФК), а также стриатуме, с характерным развитием симптоматики депрессии и тревожных расстройств [27]. В этих отделах мозга нами исследовался метаболический путь L-аргинин NO при развитии депрессивноподобного состояния крыс, в собственной модели ХС, разработанной на основе воздействия ряда стрессирующих факторов с учетом циркадианных ритмов [4]. При этом были сформированы исходные группы животных со “средним” типом поведения с соответствующим содержанием моноаминов и их метаболитов в исследуемых структурах мозга крыс [8], т.е. со сходными типологическими характеристиками ориентировочно-исследовательской активности и эмоционального состояния, определенных в предварительном тестировании в “открытом поле” и приподнятом крестообразном лабиринте.

Сразу по истечении 14 дней ХС, на стадии выраженной депрессии поведения и спустя 4 дня при относительном снижении депрессивноподобного поведения крыс [4], в митохондриях и цитозоле регионов мозга крыс оценивали нитрергический ответ в условиях *in vitro* на основе определения активности изоформ NO синтазы и *in vivo* по содержанию продуктов NO синтазной реакции, NO и его стабильных метаболитов (АФА) и цитруллина, который является непрямым маркером локальной продукции NO [6]. Следует отметить, что уровень NO и его стабильных метаболитов зависит от баланса таких противоположно направленных процессов, как синтез NO и его метаболизирование и удаление. Активное взаимодействие NO с широким спектром молекулярных мишеней (металлы, ферроформы гемопротейдов, особенно гемоглобин, активные формы кислорода, низкомолекулярные тиолы, сульфгидрильные группы белков) имеет важное значение в механизмах депонирования, транспорта, распределения и стабилизации его уровня в тканях [23]. Отклонения от нормы свидетельствуют не только об интенсификации или подавлении нитрергического ответа, но и сопряженных метаболических превращений.

Непосредственно после 14-дневного ХС во всех исследуемых регионах мозга наблюдаются разнонаправленные изменения активности функционально различающихся изоформ NOS (рис. 1-4). Падение активности

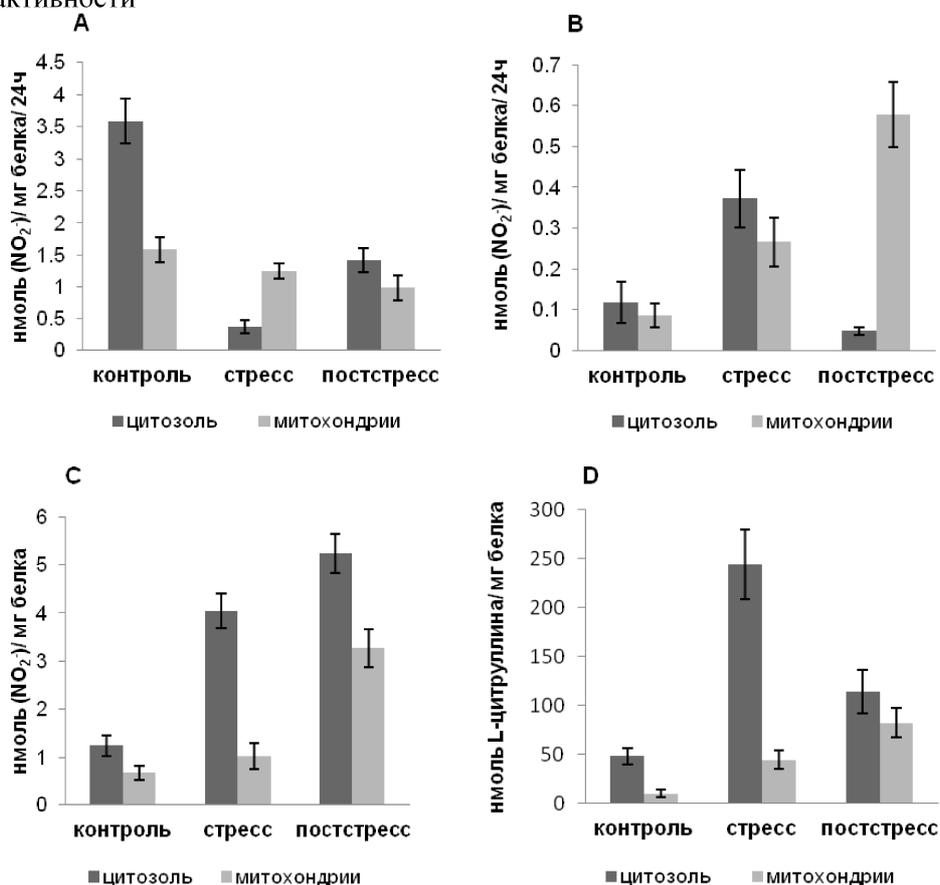


Рис. 1. Влияние хронического циркадианного стресса на активность конститутивных изоформ NOS (А) и индуцибельной NOS (В) и содержание АФА (С) и L-цитруллина (D) в цитозоле и митохондриях префронтального кортекса крыс. Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, достоверность различий при сравнении всех групп: А – $F=49.1, p < 0.001; F=2.9, p=0.063$; В – $F= 11.7, p < 0.001; F= 17.1, p < 0.001$; С – $F=37.9, p < 0.001; F=24, p < 0.001$; D – $F=16.4, p < 0.001; F=11.9, p < 0.001$ относительно цитозоля и митохондрий соответственно

конститутивных NOS в 9.9, 4.7, 3.7 и 2 раза наблюдалось в цитозоле ПФК, гипоталамуса, гиппокампа и стриатума соответственно. Менее выраженные сдвиги были зафиксированы в митохондриях гипоталамуса и стриатума, в которых сNOS-зависимая продукция NO снижается в 2.9 и 1.7 раза соответственно, небольшие статистически недостоверные колебания активности сNOS определялись в митохондриях ПФК и гиппокампа. Интересно, что при этом депрессивноподобное состояние, индуцированное ХС,

сопровождается значительным смещением соотношения активностей cNOS во фракциях цитозоль/митохондрии в сторону митохондрий, по сравнению с интактными крысами, у которых в этих отделах мозга цитозольная cNOS превалирует над митохондриальной. Снижение активности

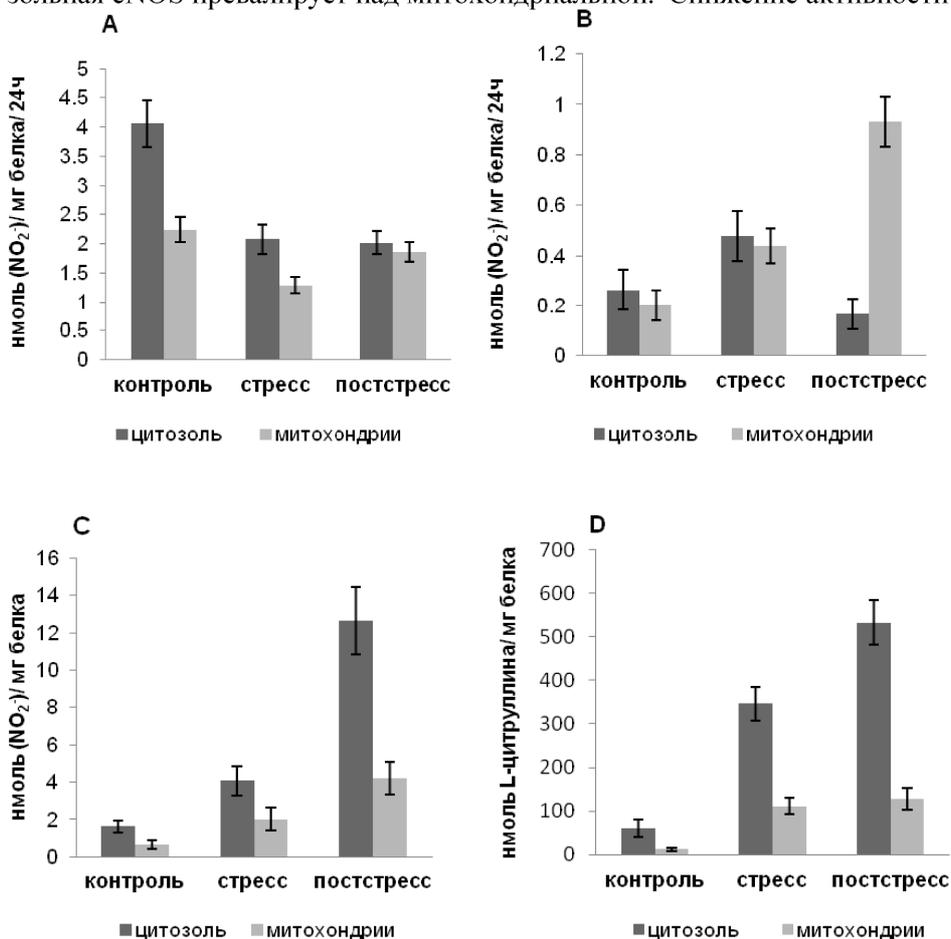


Рис. 2. Влияние хронического циркадианного стресса на активность конститутивных изоформ NOS (А) и индуцибельной NOS (В) и содержание АФА (С) и L-цитруллина (D) в цитозоле и митохондриях стриатума крыс. Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, достоверность различий при сравнении всех групп: А – $F=15.4, p<0.001; F=7.2, p=0.002$; В – $F=3.8, p=0.029; F=22.4, p<0.001$; С – $F=25.2, p<0.001; F=8.4, p<0.001$; D – $F=38, p<0.001; F=12, p<0.001$ относительно цитозоля и митохондрий соответственно

конститутивных изоформ NOS и особенно nNOS, которая доминирует в мозге, может приводить к когнитивному дефициту, как это наблюдается у нокаутированных по nNOS мышей [38]. Кроме того, это является признаком снижения активности дофаминергической системы, стимулирующей nNOS в тканях мозга [5, 16]. В то же время ХС вызывает резкое

активирование iNOS в цитозольной фракции гиппокампа и гипоталамуса и несколько меньше в ПФК и стриатуме, в 32, 12, 3 и 2 раза соответственно. Это приобретает особое значение, поскольку iNOS единственная изофор-

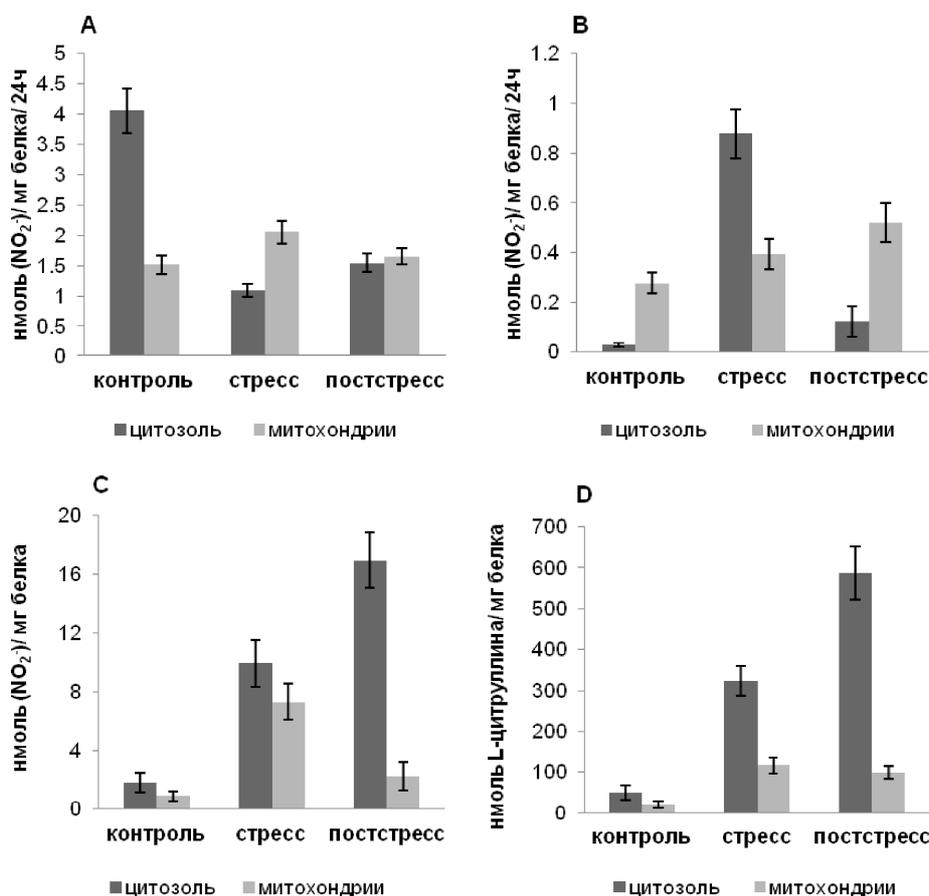


Рис. 3. Влияние хронического циркадианного стресса на активность конститутивных изоформ NOS (A) и индуцибельной NOS (B) и содержание АФА (C) и L-цитруллина (D) в цитозоле и митохондриях гиппокампа крыс. Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, достоверность различий при сравнении всех групп: A – $F=43.8, p<0.001$; $F=3.1, p=0.054$; B – $F=47.4, p<0.001$; $F=7.9, p=0.001$; C – $F=26, p<0.001$; $F=14, p<0.001$; D – $F=36.1, p<0.001$; $F=11.9, p<0.001$ относительно цитозоля и митохондрий соответственно

ма, способная продуцировать NO в течение длительного времени (до 5 дней) и стойко повышать его уровень [36]. В результате NO-индуцированное обратимое ингибирование дыхания митохондрий может снижать их мембранный потенциал и таким образом способствовать выбросу кальция в цитозоль, повышая его содержание в последнем [29]. Эти процессы, с одной стороны, могут стимулировать активность кальцийзависи-

мых изоформ NOS, локализованных в цитозоле, а с другой – подавлять митохондриальную NOS, вследствие снижения содержания свободного кальция в митохондриях. Однако, как показали наши эксперименты,

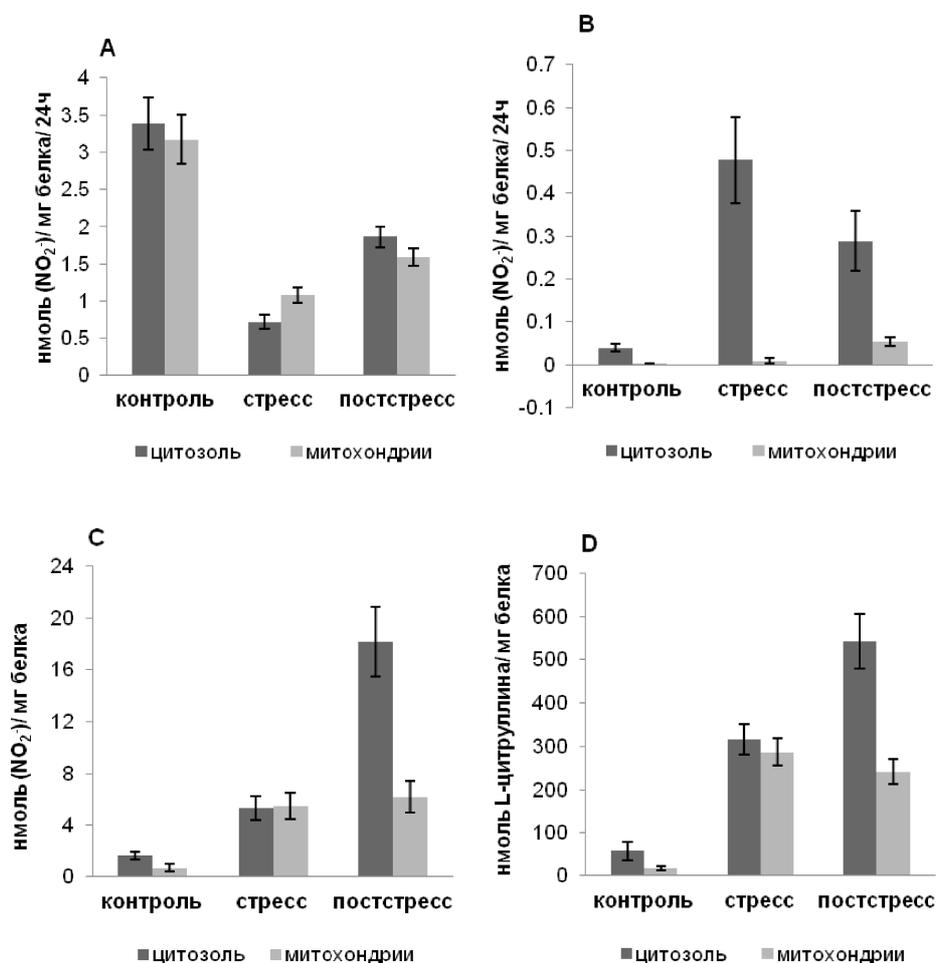


Рис. 4. Влияние хронического циркадианного стресса на активность конститутивных изоформ NOS (A) и индуцибельной NOS (B) и содержание АФА (C) и L-цитруллина (D) в цитозоле и митохондриях гипоталамуса крыс.

Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, достоверность различий при сравнении всех групп: A – $F=35.7, p<0.001$; $F=26.7, p<0.001$; B – $F=6.4, p=0.003$; $F=16.7, p<0.001$; C – $F=27.8, p<0.001$; $F=11.1, p<0.001$; D – $F=30.6, p<0.001$; $F=34.2, p<0.001$ относительно цитозоля и митохондрий соответственно

подавляется не только митохондриальная, но и цитозольные cNOS, что, по-видимому, отчасти связано с доминирующим активированием в цитозоле iNOS, которая, повышая уровень NO в исследуемых регионах мозга, способна ингибировать cNOS.

Физиологическое соответствие тест-систем *in vitro* необходимо тщательно анализировать. Протекающие в физиологических условиях процессы синтеза NO и определяемые *in vitro* не могут быть полностью идентичны. Поэтому был осуществлен дополнительный анализ *in vivo* содержания АФА (рис. 1С-4С) и цитруллина (рис. 1D-4D) в цитозольном и митохондриальном компартментах всех исследуемых регионов мозга, который показал, что активирование в них нитрегергического ответа сопровождается одновременным повышением базального уровня АФА и цитруллина, что в основном подтверждает полученные *in vitro* данные.

Следует отметить, что принцип ограничения гиперпродукции NO по механизму отрицательной обратной связи действует для всех известных форм NOS и, по-видимому, лежит в основе их саморегуляции для предупреждения отрицательных последствий повышения уровня NO, при этом NO является неконкурентным ингибитором NO синтазы, особенно ее конститутивных изоформ [11, 34]. NO подавляет активность NOS путем образования железо-нитрозильных комплексов ($\text{Fe}^{2+}\text{-NO}$), но при этом iNOS ингибируется слабо, так как в ней восстановленный комплекс $\text{Fe}^{2+}\text{-NO}$ легко переходит в $\text{Fe}^{3+}\text{-NO}$ – конечный продукт NO синтазной реакции [14], тогда как nNOS остается в прочной $\text{Fe}^{2+}\text{-NO}$ форме и ее активность заметно снижается [10]. И хотя при большой депрессии и биполярных депрессивных состояниях в мозге возрастает число нейронов, экспрессирующих нейрональную NOS [18], ее активность может не проявляться, вследствие ее NO-зависимого ингибирования.

При стрессе имеет место гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) и в результате их взаимодействия с NO образуется мощный оксидант пероксинитрит (ПН), запускаются NO/ПН-индуцированные процессы: ингибирование аконитазы и железо-серных центров I-III комплексов дыхательной цепи, подавление синтеза макроэргов, АТФ и креатинфосфата, а также нитрозилирование мембранных тиолов с изменением проницаемости митохондриальных мембран, открытие гигантской митохондриальной поры, т.е развитие митоптоза, нейроаптоза и некроза, при этом дисфункция митохондрий вызывает нарушения обратного захвата медиаторов (катехоламинов, дофамина, серотонина), ионного транспорта, генерации и проведения импульса и пр. [1, 20, 30]. Кроме того, избыток NO и ПН подавляет активность ферментов, участвующих в репликации ДНК, и может непосредственно повреждать ДНК, в результате чего включаются защитные механизмы с активированием поли (АДФ-рибоза) синтетазы, что приводит к истощению пула восстановленных пиридиннуклеотидов и еще больше снижает уровень АТФ, являясь одной из причин развития апоптоза [1, 17]. Наконец NO стимулирует синтез белка p53, который индуцирует экспрессию апоптогенных белков Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein) и др., а также перемещается в мито-

хондрию при апоптозе, что может быть одной из причин выработки АФК и снижения трансмембранного потенциала на внутренней мембране [1].

Полученные нами данные подтверждаются работами других авторов. Так, повышение экспрессии и возрастание активности NOS выявлено в зубчатой фасции и СА3 регионах гиппокампа крыс при стрессиндуцированном хроническом депрессивноподобном состоянии (снижение локомоции и груминга в “открытом поле”, предпочтения сахарозы и одновременное повышение иммобильности в тесте вынужденного плавания по Порсолту) [26]. Развитие депрессивноподобного поведения у грызунов при ХС сопровождается активированием индуцибельной изоформы NOS в гиппокампе, и при ее ингибировании достигается антидепрессивный эффект [37]. На экспериментальной модели «депрессивного» состояния, вызванного принудительным плаванием крыс, продемонстрировано антидепрессивное действие анальгетика трамадола, которое осуществляется посредством ингибирования L-аргинин-NO-cGMP пути [24].

Примечательно, что на четвертый день после прекращения воздействия стрессирующих факторов продолжается заметное возрастание активности iNOS в митохондриях всех исследуемых регионов мозга. Противоположная картина наблюдается в постстрессовый период в цитозоле всех исследуемых структур мозга, где происходит падение активности iNOS, причем в ПФК и стриатуме она ниже контрольных значений. Повышенное содержание АФА, возможно, вносит свою лепту в эти изменения, о чем отмечалось выше.

Таким образом, при ХС-индуцированном развитии депрессивноподобного состояния у крыс нами впервые продемонстрировано регионспецифическое времязависимое стимулирование системы iNOS/NO в митохондриях и подавление cNOS/NO в цитозоле и митохондриях тканей головного мозга. ХС/iNOS-стимулированное устойчивое повышение содержания АФА в этих компартментах нарушает сбалансированный синтез NO изоформами NOS, приводящий к нитрозирующему стрессу, дисфункции митохондрий, которые сопровождаются нарушениями энергетического баланса и нейротрансмиссии, вовлекаясь в патогенетические механизмы депрессии.

Поступила 14.04.11

Ազոտի օքսիդի ներսածին գոյացման ռեգիոնալ շեղումները առնետների գլխուղեղի հյուսվածքների բջջապլազմայում ու միտոքոնդրիումներում խրոնիկական սթրես-ինդուկցված ընկճումանման վիճակի ժամանակ

Ն. Ս. Նազարյան

Համաձայն ժամանակակից պատկերացումների՝ գլխուղեղում ընկճվածության ժամանակ առաջանում են շեղումներ ազոտի օքսիդի (NO) ներսածին գոյացման գործընթացի մեջ:

Ներկայացված աշխատանքում առաջին անգամ պարզաբանվել է վերջերս հայտնաբերված միտոքոնդրիումային ազոտի օքսիդի սինթազի (NOS) ներգրավումը ընկճման մոլեկուլային մեխանիզմներում:

Բացահայտվել է, որ սթրեսային պատասխանը կարգավորող՝ գլխուղեղի կեղևի նախակենտրոնական շրջանի, գոլավոր մարմնի, հիպոկամպի ու հիպոթալամուսի բջջապլազմայում ու միտոքոնդրիումներում խթանվում է ինդուկցվող iNOS-ը ու միաժամանակ արգելակվում են կոնստիտուտիվ cNOS-ի իզոմերը առնետների խրոնիկական սթրես-ինդուկցված ընկճումանման վիճակի ժամանակ:

Ի հակառակ առողջ առնետների, միտոքոնդրիումային cNOS-ի ակտիվությունը ավելի բարձր էր բջջապլազմայինի համեմատ բոլոր հետազոտվող կառուցվածքներում, իսկ iNOS-ը գերիշխում էր կեղևի նախակենտրոնական շրջանի ու գոլավոր մարմնի միտոքոնդրիումային ֆրակցիայում և հիպոկամպի ու հիպոթալամուսի բջջապլազմայում: Վերը նշված պրոցեսները զուգակցվում էին *in vivo* NO-ի և ազոտի այլ ակտիվ միացությունների ներբջջային մակարդակի կայուն գերաճով ու ռեգիոն-սպեցիֆիկ ձևով մասնակցում ընկճվածության ախտաբանական մեխանիզմների մեջ:

Regional changes in endogenous nitric oxide production in cytosol and mitochondria of the rat brain at chronic stress-induced depression-like behavior

N.S. Nazaryan

Depression is associated with the changes in L-arginine-dependent nitric oxide (NO) production in the brain. We have studied for the first time whether recently discovered mitochondrial NO synthase (NOS) is involved in the pathophysiological mechanisms of depression and demonstrated that chronic circadian stress (CCS)-induced depression-like behavior of rats is accompanied by an upregulation of inducible NOS (iNOS) and a simultaneous downregulation of constitutive NOS isoforms (cNOS) in both cytosolic and mitochondrial compartments of prefrontal cortex (PFC), striatum, hippocampus, and hypothalamus, the major brain regions involved in the regulation of anticipatory chronic stress responses. Contrary to native rats, after CCS the NO production by mitochondrial cNOS prevailed upon that of cytosolic cNOS in all the brain regions studied, while iNOS/NO differentially dominated in the

hippocampus, and hypothalamus in their cytosolic fractions and in the mitochondria of PFK and striatum. CCS-induced persistent activation of iNOS, leading to overproduction of NO and other active nitrogen species determined in vivo, appears to be implicated in the pathogenesis of conditions associated with depression in region-specific and time-dependent manner.

Литература

1. *Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М., Павлов С.В.* Митохондриальная дисфункция, ее регуляторная и деструктивная роль при церебральной патологии. Нейроапоптоз. Неврология и психиатрия, 2009, т. 277, с. 59-60.
2. *Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М., 1991.
3. *Воронцова О.Н., Бондаренко Н.А.* Участие оксида азота в механизмах быстрого изменения состояния центральных дофаминовых рецепторов. Нейрохимия, 2003, т. 20, 3, с. 206-211.
4. *Назарян Н.С., Мовсесян Н.О., Алчуджян Н.Х., Мовсесян О.А., Геворкян А.Г., Айрапетян Р.Л., Геворкян Г.А.* Депрессивно-подобное состояние и сдвиги в содержании аргинина и его метаболитов в тромбоцитах и иммунокомпетентных клетках крови крыс в циркадианной модели хронического стресса. Мед. наука Армении НАН РА, 2011, т. LI, 1, с. 62-74.
5. *Савельев С.А.* Влияние локальных введений апоморфина на внеклеточный уровень цитруллина в стриатуме: участие D1- и D2-рецепторов дофамина. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2005, т. 91, 8, с. 942-948.
6. *Савельев С.А., Репкин Н.С., Саульская Н.Б.* Чувствительный метод определения цитруллина для прижизненного мониторинга продукции оксида азота в ЦНС. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 2005, т. 91, 5, с. 587-591.
7. *Сухоруков В.С.* Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений. Ж. Неврол. психиатр., 2008, т. 108, 6, с. 83-90.
8. *Чумаков В.Н., Ливанова Л.М., Крылин В.В., Дугин В.Ф., Айрапетянц М.Г., Чазов Е.И.* Влияние хронической невротизации на моноаминоэргические системы различных структур мозга крыс с различными типологическими характеристиками. Ж. высш. нервн. деят., 2005, т. 55, 3, с. 410-417
9. *Шумаев К.Б., Свириева И.В., Губкина С.А., Кривова Т.С., Топунов А.Ф., Ванин А.Ф., Рууге Э.К.* Образование динитрозильных комплексов железа в митохондриях сердца. Биофизика, 2010, т. 55, 3, с. 460-466.
10. *Abu-Soud H.M., Wang J., Rousseeau D.L., Fukuto J.M., Ignarro L.J., Stuehr D.J.* Neuronal nitric oxide synthase self-inactivates by forming a ferrous-nitrosyl complexes during aerobic catalysis. J. Biol. Chem., 1995, v. 270, p. 22997-23006.
11. *Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G.* Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem. J., 2001, v. 357, p. 593-615.
12. *Anisman H., Matheson K.* Stress, depression and anhedonia: caveats concerning animal models. Neurosci. Behav. Rev., 2005, v. 29, p. 547-569.
13. *Augustsson H., Meyerson B.* Exploration and risk assessment: a comparative study of male house mice (*Mus musculus*) and two laboratory strains. Physiol. Behav., 2004, v. 81, 4, p. 685-698.
14. *Boggs S., Huang L., Stuehr D.J.* Formation and reactions of the heme-dioxygenase intermediate in the first and second steps of nitric oxide synthesis as studied by stopped-flow spectroscopy under single-turnover conditions. Biochemistry, 2000, v. 39, p. 2332-2339.
15. *Bolaños J.P., Heales S.J. R.* Persistent mitochondrial damage by nitric oxide and its derivatives: neuropathological implications. Front Neuroenergetics, 2010, v. 2, p. 1-9.
16. *Bracci E., Centonze D., Bernardi G., Calabresi P.* Dopamine excites fast spiking interneurons in the striatum. J. Neurophysiol., 2002, v. 87, p. 2190-2194.

17. *Brune B., von Knethen A., Sandau K.B.* Nitric oxide and its role in apoptosis. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, v. 351, 3, p. 261-272.
18. *De Oliveira R.W., Del Bel E.A., Mamede-Rosa M.L., Padovan C.M., Deakin J.F.* Expression of neuronal nitric oxide synthase mRNA in stress-related brain areas after restraint stress. *Neurosci. Lett.*, 2000, v. 289, p. 123-126.
19. *Guilivi C.* Mitochondria as generators and targets of nitric oxide. *Novaris Found. Symp.*, 2007, v. 287, p. 92-100.
20. *Gualano B., Artioli G. G., Poortmans J. R., Lancha A. H.* Exploring the therapeutic role of creatine supplementation. *Amino Acids*, 2010, v. 38, p. 31-44.
21. *Hanania T., Johnson M.* Regulation of neurotransmitter release by endogenous nitric oxide in striatal slices. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, v. 359, p. 111-117.
22. *Hoekstra R., Fekkes D., Pepplinkhuizen L., Loonen A.J., Tuinier S., Verhoeven W.M.* Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*, 2006, v. 54, 1, p. 75-81.
23. *Inoue M., Sato E.F., Park A.M.* Cross-talk between NO and oxyradicals, a supersystem that regulates energy metabolism and survival of animals. *Free Radic. Res.*, 2000, v. 33, p. 757-770.
24. *Jesse C.R., Bortolatto C.F., Savegnago L., Rocha J.B., Nogueira C.W.* Involvement of L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effect of tramadol in the rat forced swimming test. 2008, v. 32, 8, p. 1838-1843.
25. *Lauer M., Johannes S., Fritzen S., Senitz D., Riederer P., Reif A.* Morphological abnormalities in nitric-oxide-synthase-positive striatal interneurons of schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*, 2005, v. 52, p. 111-117.
26. *Lian T., An S.C.* Antidepressant effect of microinjection of neuropeptide Y into the hippocampus is mediated by decreased expression of nitric oxide synthase. *Sheng Li Xue Bao*, 2010, v. 62, 3, p. 237-246.
27. *Liston C., Miller M.M., Goldwater D.S., Radley J.J., Rocher A.B., Hof P.R., Morrison J.H., McEwen B.S.* Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J. Neurosci.*, 2006, v. 26, p. 7870-7874.
28. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, v. 193, p. 265-275.
29. *Murphy M.P.* Nitric oxide and cell death. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1999, v. 1411, p. 401-414.
30. *Parihar M.S., Parihar A., Villamena F.A., Vaccaro P.S., Ghafourifar P.* Inactivation of mitochondrial respiratory chain complex I leads mitochondrial nitric oxide synthase to become pro-oxidative. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, v. 367, 4, p. 761-767.
31. *Rezin G.T., Amboni G., Zugno A.I., Quevedo J., Streck E.L.* Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorder. *Neurochem. Res.*, 2009, v. 34, p. 1021-1029.
32. *Sequeira S.M., Malva J.O., Carvalho A.P., Carvalho C.M.* Presynaptic N-methyl-D-aspartate receptor activation inhibits neurotransmitter release through nitric oxide formation in rat hippocampal nerve terminals. *Mol. Brain Res.*, 2001, v. 89, p. 111-118.
33. *Schmidt H.H.H.W., Kelm M.* Determination of nitrite and nitrate by the Griess reaction. In: *Feelisch M., Stamler J.S.*, eds. *Methods in Nitric Oxide Research*. Wiley, Chichester; 1996, p. 491-497.
34. *Southan G.J., Szabo C.* Selective pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase isoforms. *Biochem. Pharmacol.*, 1996, v. 51, 4, p. 383-394.
35. *Tracey W.R., Linden J., Peach M.J., Johns R.A.* Comparison of spectrophotometric and biological assays for nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor: non-specificity of the diazotization reaction for NO and failure to detect EDRF. *J. Farm. Exp. Ther.*, 1989, v. 252, 3, p. 922-928.
36. *Vodovoz Y., Kwon N.S., Pospichil M., Manning J., Paik J., Nathan C.* Inducible nitric oxide synthase. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J. Immunol.*, 1994, v. 152, p. 4110-4118.
37. *Wang D., An S.-C., Zhang X.* Prevention of chronic stress-induced depression-like behavior by inducible nitric oxide inhibitor. *J. Neurosci. Lett.*, 2008, v. 433, p. 59-64.

38. *Weitzdoerfer R., Hoeger H., Engidawork E., Engelmann M., Singewald N., Lubec G., Lubec B.* Neuronal nitric oxide synthase knock-out mice show impaired cognitive performance. *Nitric Oxide*, 2004, v.10, p. 130–140.

УКД 612.886+612.014.45

Влияние вибрации на фоновую импульсную активность нейронов ядра солитарного тракта

С.Г. Саркисян, С.М. Минасян, А.М. Арутюнян

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

Ключевые слова: фоновая импульсная активность, вибрация, ядро солитарного тракта

Современный уровень развития науки и техники предъявляет растущие требования к оценке возможностей функционирования вестибулярной системы в сложных условиях. Непрерывно увеличивается потребность в получении детальной информации о базовых механизмах вестибулярной регуляции и реакциях вестибулярной системы на различные воздействия, связанные с техническим прогрессом, в частности вибрационные. При воздействии вибрации на организм человека часто наблюдаются расстройства функций вестибулярного анализатора, вызывающие субъективные жалобы на головокружение и нарушение координации движения [2, 7].

Вестибулярный аппарат является основным сенсорным входом, ответственным за генез «болезни движения». Последняя сопровождается вегетативными реакциями, реализация которых возможна благодаря тесным связям вестибулярных ядер с вегетативными центрами продолговатого мозга. Одним из перспективных направлений в изучении бульбарных механизмов регуляции вестибуло-вегетативных функций представляется выяснение роли в этих процессах характера изменений реакций нейронов ядра солитарного тракта (ЯСТ), на которых оканчиваются первичные афферентные волокна блуждающего нерва. Известно, что некоторые ядра продолговатого мозга, в частности группа ядер вагосолитарного комплекса (ЯСТ и дорсальное моторное ядро блуждающего нерва), включаются в механизмы реализации собственных рефлексов ряда внутренних органов [12].

ЯСТ является первым и основным переключающим звеном афферентной сигнализации, поступающей по блуждающим нервам с периферии в центральную нервную систему. На основании многочисленных морфологических и электрофизиологических исследований уста-

новлено, что большинство вагусных висцеральных афферентов оканчиваются в каудальной области ЯСТ [3, 14]. Несомненно, изучение влияния воздействия вибрации на распределение межимпульсных интервалов нейронов ЯСТ позволит вскрыть одну из сторон механизма “болезни движения”.

Целью настоящей работы является изучение характеристик фоновой импульсной активности (ФИА) нейронов правостороннего ЯСТ в различные сроки вибрационного воздействия с использованием компьютерного метода регистрации и анализа.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 23 крысах (массой 200–230г), наркотизированных нембуталом (40мг/кг внутривенно). Импульсная активность 266 нейронов правостороннего ЯСТ регистрировалась экстраклеточно стеклянными микроэлектродами (диаметр кончика 1–1.5 мк, сопротивление 3–5 МОм), заполненными 2М раствором хлористого натрия. Животные подвергались вибрации на вибростенде ЭВ-1 (частота 60 Гц и амплитуда 0,4 мм) ежедневно по 2 часа. Стереотаксическая ориентация электродов для попадания в структуру осуществлялась по координатам атласа (Paxinos, Watson, 2005) [13]. Регистрацию импульсной активности правосторонних нейронов ЯСТ проводили в контрольной группе животных (54 нейрона), на пятый (83 нейрона), десятый (73 нейрона) и пятнадцатый (56 нейронов) дни с сеансами вибрационного воздействия. В конце каждого эксперимента проводился гистологический контроль попадания кончика микроэлектрода.

С использованием подходов, примененных нами в предыдущих исследованиях, анализировались последовательные участки записей импульсной активности нейронов, включающие до 1200 потенциалов действия. По форме графиков скользящей частоты оценивалась стационарность фоновой активности нейронов. В случае стационарности исследуемых выборок строились нормированные гистограммы межимпульсных интервалов и аутокоррелограммы до восьмого порядка, отражающие вероятность генерации потенциалов действия в различные моменты времени. Для «стационарных» нейронов рассчитывались средняя частота разрядов и коэффициент вариации межимпульсных интервалов, равный отношению среднеквадратического отклонения межимпульсных интервалов к его среднему значению (%). Гистограммные межимпульсные интервалы классифицировались как моно-, би- и полимодальные. По частоте фоновой активности исследованные нейроны подразделялись на три группы: с низкой (до 10 Гц), средней (11–30 Гц) и высокой (свыше 31 Гц) частотой импульсации. С учетом формы аутокоррелограмм проводилась классификация нейронов по трем степеням регулярности импульсного

потока: I – нейроны с регулярной активностью (аутокоррелограмма включала в себя восемь отчетливо выраженных колебаний, соответствующих периодическому увеличению вероятности появления импульса и ее снижению почти до нуля); II – промежуточные по степени регулярности импульсации нейроны (в аутокоррелограмме присутствовало несколько максимумов, вслед за которыми отмечалось плато); III – нерегулярно разряжающиеся нейроны (аутокоррелограмма характеризовалась отсутствием четко очерченных максимумов, т.е. примерно одинаковой вероятностью генерации импульсов на всем анализируемом участке фоновой активности). Нейроны с нестационарной активностью были объединены в IV группу. Динамическую структуру импульсных потоков определяли путем вычисления сериальных коэффициентов корреляции. Коэффициенты корреляции последовательных межимпульсных интервалов рассчитывали для совокупности смежных интервалов (коэффициент корреляции первого порядка), пар межимпульсных интервалов, взятых через один, два интервала и так далее (до коэффициента корреляции 50-го порядка). Совокупность сериальных коэффициентов корреляции, представленная графически, характеризовала динамику следования межимпульсных интервалов в текущей импульсной активности. В наших экспериментах были выявлены совокупности сериальных коэффициентов корреляции четырех типов. В совокупностях первого типа все коэффициенты корреляции до 50-го порядка равнялись нулю, что указывало на независимое, чисто случайное появление межимпульсных интервалов той или иной длительности в анализируемом отрезке импульсного потока. При совокупностях сериальных коэффициентов корреляции второго типа наблюдались только положительные и нулевые значения коэффициентов корреляции, это свидетельствует о локальных кратковременных увеличениях и уменьшениях частоты разрядов. Наличие положительных, отрицательных и нулевых значений коэффициентов корреляции в совокупности сериальных коэффициентов корреляции позволило полагать, что в фоновой активности возникали периодические изменения частоты в виде пачечных или групповых разрядов (третий тип динамики). Совокупности четвертой разновидности, в отличие от описанных выше, имели только положительные значения коэффициентов корреляции, что свидетельствует о тенденции к стойкому смещению (тренду) частоты текущей активности: ее учащению или урежению (монотонное изменение частоты разрядов).

Для оценки достоверности обусловленных вибрационными воздействиями изменений распределений нейронов ЯСТ по различным признакам использовался критерий χ^2 . Достоверность изменений средней частоты и коэффициента вариации оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют, что в контрольной группе животных зарегистрированы 54 нейрона, из которых по степени регулярности импульсных потоков в правостороннем ЯСТ доминируют нерегулярные нейроны – 51.8%. Несколько меньше единиц с промежуточной по степени регулярности импульсной активностью составило 42.6%. Клетки с нестационарной регулярностью и единицы с регулярной активностью в правостороннем ЯСТ составляют 3.7 и 1.9%. Анализ результатов проведенных исследований выявил, что только 5-дневная вибрация приводит к достоверным изменениям в распределении нейронов правостороннего ЯСТ по степени регулярности. После 5-дневной вибрации в 2.5 и 1,5 раза уменьшается число промежуточных и нестационарных единиц соответственно и в 1.5 раза увеличивается количество нерегулярных клеток по степени регулярности единиц ($p < 0.01$) (рис. 1А). Клетки с регулярным типом распределения межимпульсных интервалов в различные периоды вибрационного воздействия отсутствуют.

Анализ распределения нейронов ЯСТ по характеру динамической активности в интактной группе животных выявил преобладание нейронов с пачечно-групповой активностью – 48.2%. Клетки с локальными изменениями частоты разрядов составляли 42.6%. Нейроны с монотонными изменениями и случайным изменением частоты разрядов составляли соответственно 7.4 и 1.8 %. Изменения, наблюдаемые в поствибрационный период, не носили достоверный характер после 5- и 10- дневного воздействия (рис. 1Б). Однако после 15-дневного воздействия выявлено отсутствие нейронов со случайным характером следования межимпульсных интервалов и монотонным изменением частоты разрядов. Выявлено увеличение числа единиц с пачечно-групповой активностью в 1,6 раза и уменьшение количества клеток с локальными изменениями частоты разряда ($p < 0.05$) (рис. 1Б).

В распределении нейронов ЯСТ по модальности гистограмм межимпульсных интервалов у интактных животных доминировали полимодальные нейроны – 61.5%. Би- и мономодальные единицы составляли соответственно 21.2 и 17.3%. Преобладание полимодальных клеток наблюдалось и в последующие сроки вибрационного воздействия (рис. 1В). Средняя частота нейронов ЯСТ интактных животных составляла 15.4 ± 2.2 Гц, коэффициент вариации – $77.8 \pm 5.0\%$ (рис. 2 А,а1,б1). После 5-дневного вибрационного воздействия наблюдалось понижение показателя средней частоты фоновоактивных разрядов правостороннего ЯСТ – 10.9 ± 0.8 Гц ($p < 0.05$) (рис. 2А,а2) и повышение коэффициента вариации $92.6 \pm 3.9\%$ ($p < 0.05$) (рис. 2А,б2), после 10-дневной экспозиции средняя

частота соответствовала $17,8 \pm 1,1$ Гц, а коэффициент вариации $87,9 \pm 3,3\%$ ($p < 0,01$) (рис.2А,а3,б3). После 15-дневного воздействия средняя частота

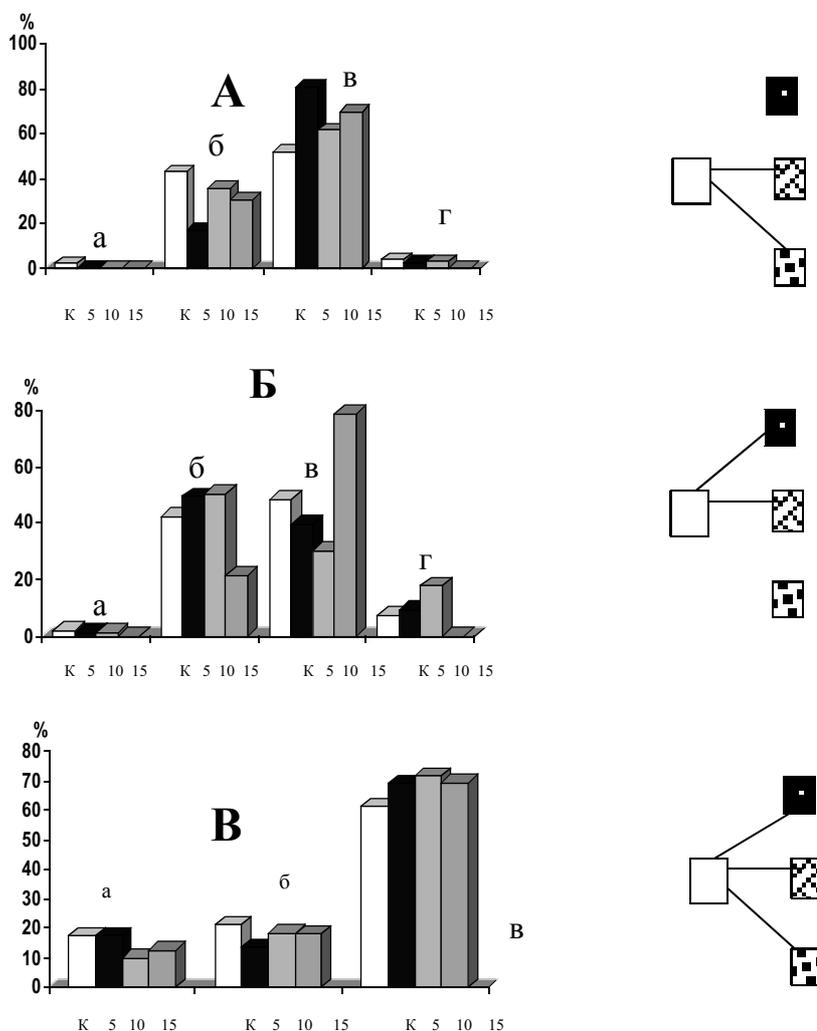


Рис. 1. Изменение фоновой импульсной активности нейронов правостороннего ядра солитарного тракта в норме и после вибрационного воздействия: А – распределение по степени регулярности: а – регулярные, б – промежуточные, в – нерегулярные, г – нестационарные нейроны; Б – распределение по динамическим типам активности: а – случайная последовательность, б – локальное изменение частоты разрядов, в – пачечная или групповая активность, г – монотонное изменение частоты разрядов; В – распределение по модальности гистограмм межимпульсных интервалов: а – моно-, б – би-, в – полимодальные нейроны; — указывают серии экспериментов, для которых изменения в соответствующих распределениях по сравнению с нормой носят недостоверный характер ($p < 0,05$)

импульсации составляет $20,8 \pm 2,4$ Гц ($p < 0,01$) и коэффициент вариации равен $79,5 \pm 3,1\%$ (рис.2 А,а4,б4). Анализ частотного диапазона нейронов

ЯСТ в контрольной группе животных выявил преобладание единиц, разряжающихся с низкой частотой импульсации – 51.9%, среднечастотные – 32.7% и высокочастотные нейроны – 15.4%. Доминирование низкочастотных единиц наблюдалось и после 5–дневного вибрационного воздействия, однако в этот период количество высокочастотных клеток понижалось в 6.2 раза, а среднегрупповые единицы увеличились в 1,3 раза. Однако после 10- и 15-дневного вибрационного воздействия были выявлены статистически достоверные изменения. После 10-дневной вибрационной экспозиции наблюдается увеличение в 2 раза среднегрупповых единиц и уменьшение в 2,3 и 1,3 раза низкочастотных и высокочастотных единиц соответственно ($p < 0,01$) (рис.2 Б). После 15-дневного воздействия число низкочастотных уменьшилось в 2,4 раза, среднечастотные единицы увеличились в 1,8 раза, а высокочастотные в 1,2 раза ($p < 0,01$) (рис.2 Б).

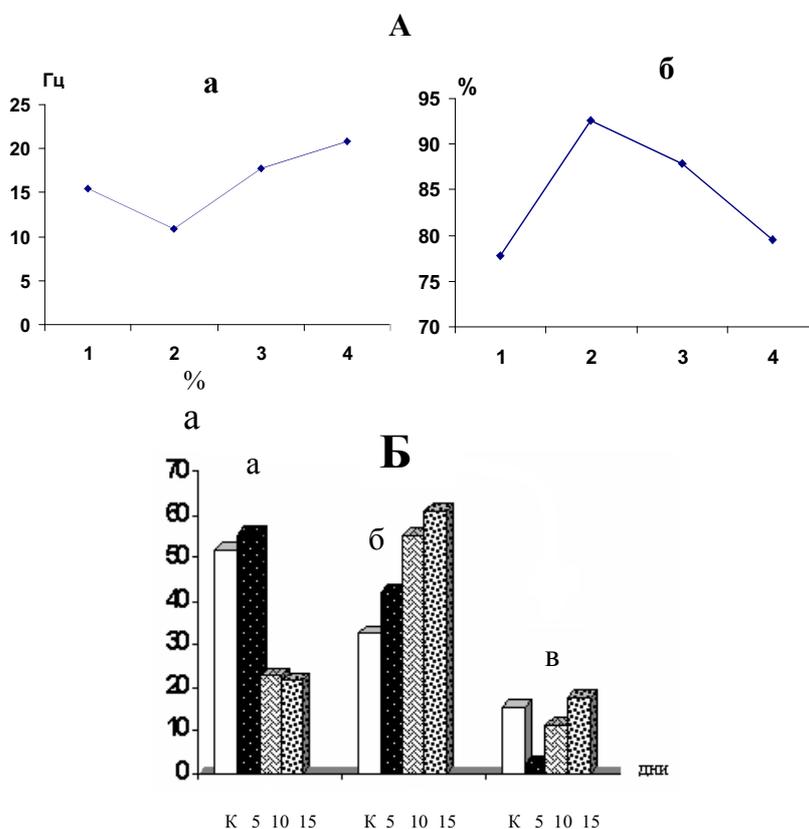


Рис. 2. Изменения частотных характеристик фоновой активности (ФА) нейронов правостороннего ядра солитарного тракта крыс в ходе длительного вибрационного воздействия: А – динамика среднегрупповых значений частоты ФА (а, Гц) и коэффициента вариации межимпульсных интервалов ФА (б, %); Б – изменение относительных количеств нейронов (%), генерирующих низко-, средне- и высокочастотную ФА (<10, 11–30, >31 Гц ; а, б, в соответственно). За 100% принято общее количество нейронов в исследованных группах. По горизонтали – длительность вибрационного

воздействия, группа контроля – К(1) и группы с длительностью вибрационного воздействия 5(2) 10(3) и 15(4) дней

Анализ спонтанной импульсной активности правосторонних нейронов ЯСТ показал, что в течение всего эксперимента импульсация большинства клеток данного ядра характеризовалась стационарным течением. Аутокорреляционный анализ показателей выявил в различных периодах исследований преимущественно нерегулярное распределение межимпульсных интервалов. Возможно, что основную роль в его формировании играют особенности организации внутриядерных и межнейронных связей, а также афферентные входы, в частности от первичных афферентов блуждающего нерва [10]. Известно, что ядро солитарного тракта содержит в основном небольшие клетки ретикулярного типа [5]. Афферентные терминалы блуждающего нерва образуют, как правило, множественные аксо-дендритные синапсы на дендритах нейронов этого ядра [11], что создает эффективные условия для модуляции возбудимости нейрона, в то время как для инициации специфического разряда необходима пространственно-временная суммация постсинаптических потенциалов. По-видимому, они играют ведущую роль в генезе фоновой импульсации нейронов. Можно предположить, что эти же особенности внутренней организации и свойства афферентных входов в ядро являются определяющими в формировании паттернов ответов его нейронов после вибрационного воздействия. После 5-,10-дневного вибрационного воздействия были отмечены выраженные сдвиги в динамических характеристиках импульсации нейронов с локальными изменениями, а после 15-дневной экспозиции выявилась трансформация ритма с преобладанием пачечно-групповых единиц. Особо следует подчеркнуть увеличение количества пачечно-групповых нейронов с малой длительностью и высокой внутрипачечной частотой, которые чередовались с одиночной импульсной активностью, что свидетельствовало о возбуждающем влиянии вибрации на вестибуло-сенсорную систему. Увеличение числа импульсов в пачке, по-видимому, является следствием не только возбуждающего влияния вибрации, но и нарушения механизмов тормозного электрогенеза. Увеличение потоков афферентной импульсации от лабиринтов, мозжечка, спинного мозга и других структур к вестибулярным ядрам при вибрации приводит к изменению их возбудимости и функциональной активности [8, 9]. Продолжительность пачечных разрядов, вероятно, в значительной степени определяется существованием внутри исследуемой структуры механизма возвратного торможения, ограничивающего эту длительность.

Особого внимания заслуживает сложная динамика средней частоты фоновой активности в исследованных группах нейронов ЯСТ и относительного количества нейронов с разной частотой после вибрационных воздействий различной длительности. Так, после 5-дневного вибрационного воздействия существенно уменьшалась доля клеток с высокой

частотой фоновой активности (свыше 31 Гц), что отражалось в понижении средней частоты нейронных разрядов. Одним из возможных объяснений подобного эффекта может служить предположение о существовании тормозных входов в области ЯСТ от части афферентных волокон блуждающего нерва. В продолговатом мозгу локализованы центры ряда вегетативных рефлексов и бульбарные механизмы регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других висцеральных функций, связанных с поступлением висцеральной информации к структурам всех уровней ствола мозга. Сопряженные изменения артериального давления и дыхания при интерорецептивных раздражениях – серьезный аргумент роли висцеральных афферентов в осуществлении рефлекторных реакций на бульбарном уровне. Центральные отрезки чувствительных нейронов блуждающих нервов вступают в продолговатый мозг и вместе с афферентными волокнами языкоглоточного нерва образуют одиночный тракт, который опускается до VIII сегмента спинного мозга. Первое синаптическое переключение афферентных импульсов блуждающего нерва происходит на клетках ядра этого тракта. Аксоны таких вторичных афферентных нейронов блуждающих нервов отдают коллатерали в ретикулярную формацию ствола мозга и, перекрещиваясь на уровне варольева моста, входят в состав медиальной петли, заканчиваясь в ядрах таламуса и гипоталамуса [1, 12]. Висцеральная афферентация участвует в формировании трех типов физиологической регуляции: органической, гомеостатической и поведенческой. В ряде работ [4, 6] изучено влияние висцеральной сигнализации на активность нейронов комплекса вестибулярных ядер продолговатого мозга. Показано, что электрическая стимуляция блуждающего и тазового нервов, а также адекватное раздражение механорецепторов желудка и кишечника оказывают на вестибулярные нейроны как возбуждающее, так и тормозящее действие. Обнаружена высокая конвергенция висцеральных и соматических афферентных сигналов на одних и тех же нейронах вестибулярных ядер. Полученные данные свидетельствуют о том, что на уровне нейронов вестибулярных ядер создаются условия для взаимодействия между вестибулярной, соматической и висцеральной афферентными системами, что, очевидно, является одним из механизмов подбора и анализа специфической информации уже на уровне первого центрального реле вестибулярной афферентной системы. Под воздействием вибрации активация первичных сенсорных нейронов ЯСТ передается как по полисинаптическим путям ретикулярной формации ствола мозга [12], так и по афферентной системе прямой проекции каудальной висцерорецептивной части ЯСТ в структуры гипоталамуса [14]. Характер изменения активности отражает процесс переработки висцеральной афферентной импульсации в ЯСТ и, возможно, направлен на обеспечение оптимального для данного воздействия уровня функционального состояния бульбарных висцеральных нейронов.

Поступила 01.03.11

Միայնակ խրճի կորիզի նեյրոնների ելակետային ազդակային ակտիվության փոփոխությունները թրթռումից հետո

Ս. Ն. Սարգսյան, Ս.Ս.Մինասյան, Ա.Ս. Հարությունյան

Երկարատև թրթռման ազդեցությունից հետո համակարգչային ծրագրով հետազոտվել և վերլուծվել է առնետների միայնակ խրճի կորիզի նեյրոնների ելակետային ազդակային ակտիվությունը: 5, 10 և 15 օր տևողությամբ թրթռումից հետո հայտնաբերվել են հավաստի փոփոխություններ հետազոտվող նեյրոնների խմբում՝ ըստ ելակետային ակտիվության կանոնավորության աստիճանի և դինամիկական տիպերի: 5- և 10-օրյա թրթռման (օրական 2-ական ժամ) ազդեցության պայմաններում դիտվել է նեյրոնների ազդակահոսքի միջին հաճախության վիճակագրորեն հավաստի փոփոխություն՝ ի հաշիվ բարձր հաճախությամբ (31 Հց-ից բարձր) լիցքավորվող նեյրոնների թվաքանակի կրճատման:

Influence of vibration on spontaneous neuronal activity of the nucleus of tractus solitarius

S. H. Sargsyan, S.M.Minasyan, A.M. Harutunyan

The changes of spontaneous neuronal activity of neurons of rat nucleus of tractus solitarius after 5, 10 and 15 days' vibration (60Hz, 2h. daily) were studied. Average frequency histograms, autocorrelograms were obtained by computer interspike intervals analysis. Statistically significant changes after vibration influence were established.

The results obtained demonstrate significant reconstruction of spontaneous impulse activity of neurons of the nucleus of tractus solitarius after vibration action.

Литература

1. *Альтова Л. С.* Анатомические и экспериментальные исследования стволовых, мозжечковых и корковых связей блуждающего нерва. Автореф. дис... к.м.н., М., 1971.
2. *Артамонова В. Г., Шаталов В. В.* Профессиональные болезни., М., 1996.
3. *Баклаваджян О. Г.* Висцеросоматические афферентные системы гипоталамуса. Л., 1985.

4. *Дутов А. М.* Реакции нейронов вестибулярных ядер на интерорецептивное раздражение. Бюл. exper. биологии и медицины, 1974, т.18(8), с. 10–13.
5. *Жукова Г. П.* Нейронное строение и межнейронные связи мозгового ствола и спинного мозга. М., 1977.
6. *Райцес В. С.* Нейронные механизмы взаимодействия висцеральных, соматических и сенсорно-специфических сигнализаций в подкорково-стволовых реле зрительного и вестибулярного анализаторов. В кн.: Современные тенденции в нейрофизиологии. Л., 1977, с. 248–257.
7. *Минасян С. М.* Интегративные структуры мозга при вибрации. Ереван, 1990.
8. *Минасян С. М., Баклаваджян О. Г., Саакян С. Г., Саркисян С. Г., Адамян Ц. И., Геворкян Э. С.* Гипоталамическая регуляция активности нейронов вестибулярных ядер при воздействии вибрации. Ж. ВНД, 1997, т. 47(4), с.701–707.
9. *Минасян С. М., Саакян С. Г., Саркисян С. Г.* Роль фастигиального ядра мозжечка в регуляции активности вестибулярных нейронов в динамике длительного воздействия вибрации. Сенсорные системы, 2002, т.16(2), с.155–159.
10. *Cottle M. K., Calaresu F. R.* Projections from the nucleus of tractus solitarius in the rat. J. Comp. Neurol., 1975, 161 (1): 143–152.
11. *Gwyn D. G., Wilkinson P. H., Leslie R. A.* The ultrastructural identification of vagal terminals in the nucleus of tractus solitarius of the cat after anterograde labelling with horseradish peroxidase. Neuroscience Letter. 1982, 28 (2): 139–143.
12. *Norgzen R.* Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. Neuroscience, 1978, 3(2), p. 207–218.
13. *Paxinos G., Watson Ch.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney, Acad., press., 2005.
14. *Ricardo J. A., Koh E. T.* Anatomical evidence of direct projection from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala and other forebrain structures in the rat. Brain Res., 1978, 153 (1), p. 1–26.

УДК 577

Մեյներտի հիմնային կորիզի նեյրոնների էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրությունը ձվարանների երկկողմանի հեռացման պայմաններում

Կ.Վ.Սիմոնյան

*ԳԱԱ Լ.Ս.Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22*

Բանալի բառեր. օվարիումեկտոմիա, դեմենցիա, Մեյներտի հիմնային կորիզ, նեյրոնի սեպային ակտիվություն, նյարդադեգեներացիա

Օվարիումեկտոմիան (ՕՎՄ)՝ սեռահաս առնետների ձվարանների երկկողմանի հեռացումը, հանդիսանում է կանանց օրգանիզմի ծերացման հետ կապված մենոպաուզալ շրջան իմիտացիա անող փորձարարական մոդել: Բժշկագիտության մեջ արդիական են համարվում ՕՎՄ-ով հարուցված նյարդադեգեներատիվ պաթոլոգիաների և դրանց կանխարգելման և պրոֆիլակտիկային ուղղված հետազոտությունները: Մարդկանց և կենդանիների մի շարք նյարդամիջնորդային համակարգերում՝ ացետիլխոլինային, կատեխոլամինային, սերոտոնինային և գամա-ամինոկարազաթթվային (ԳԱԿԹ)՝ էստրոգենի էֆեկտները պայմանավորված են կարգավորող դերով [3]: Արդի ուսումնասիրություններում նշվում է, որ ՕՎՄ առաջացնում է հիշողության, ուսուցման և վարքային խանգարումներ: Մասնավորապես հիպոկամպում և կեղևում նկարագրված է ՕՎՄ-ի հետևանքով ացետիլխոլինէսթերազային ակտիվության բարձրացում [12], ինչպես նաև դենդրիտների խտության նվազում, սինապտիկ կազմակերպման, կապերի և պլաստիկականության խանգարումներ [5]: Սերոտոնիներգիկ համակարգում ՕՎՄ-ի ազդեցությունը կրում է ընդհանրացված բնույթ, իսկ ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգում դիտվում է ցնցումային ակտիվության դրսևորում [13]:

ԿՆՀ-ի բջջային և սինապսային կազմավորումը որոշվում է ոչ միայն գենետիկական կարգավորմամբ, այլև արտաքին միջավայրի վերգենետիկական ազդեցությամբ: Հորմոնները, նեյրոփոխադրիչները, նեյրոպեպտիդները և նեյրոնային ծագման աճի (NGF) ու սնուցման գործոնները (BDNF) ազդում են որպես զարգացման ազդանշաններ:

Այդ մոլեկուլները ներգրավված են բջջի ռեպլիկացիայի, վերապրման և տարբերակման այնպիսի ասպարեզներում, ինչպիսին են՝ նեյրիտների և դենդրիտների աճը, սինապսների ձևավորումը և նեյրոփոխադրիչների ընտրությունը: Նեյրոնային շրջանակների զարգացումը և կազմավորումը վերահսկվում է նյարդահումորալ ֆունկցիաների լայն սպեկտրով, իսկ իմացական ֆունկցիան մշտապես գտնվում է սեռական հորմոնների (մասնավորապես էստրոգենի) ազդեցության ներքո [6]: Էնդոգեն էստրոգենի կորուստը հետմենոպաուզալ կանանց մտքնական ծերացման ընթացքում համահարաբերվում է մտավոր խանգարման հետ [14]:

Տվյալ ուսումնասիրության նպատակն է ԿՆՀ-ում՝ Մեյներտի հիմնային կորիզում, սինապտիկ փոխանցելիության փոփոխությունների էլեկտրաֆիզիոլոգիական ցուցանիշների գնահատումը առնետների երկկողմանի ՕՎՄ-ի պայմաններում:

Նյութը և մեթոդները

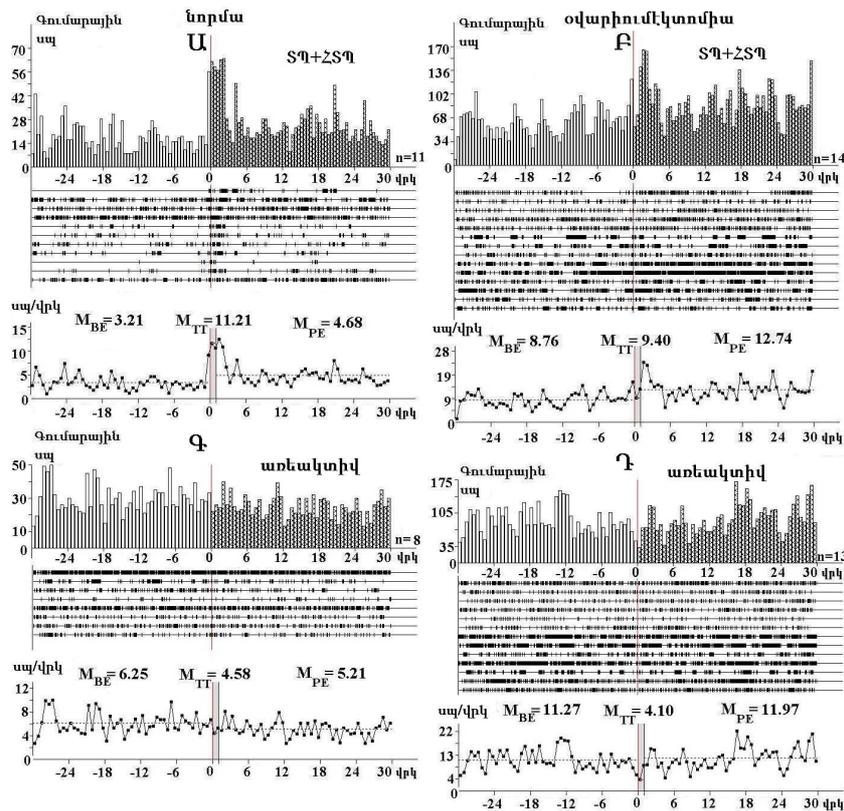
Ուսումնասիրությունները իրականացվել են էգ ալբինո առնետների ($n=6$) վրա (220 ± 20 գ): Նեմբուտալային անզգայացման պայմաններում (35 մգ/կգ, ն/փ) իրականացվել է ձվարանների երկկողմանի հեռացում: Էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրություններում ՕՎՄ-ից 6 շաբաթ անց իրականացվել է Մեյներտի կորիզի առանձին նեյրոնների ($n = 254$) ֆոնային և հարուցված սեպային ակտիվության արտաբջջային գրանցում հիպոկամպի իպսիլատերալ CA1 դաշտի բարձր հաճախականության գրգռման (ԲՀԳ) պայմաններում: Սուր *in vivo* փորձերում կենդանիները ստացել են 1% դիթիլին (25 մգ/կգ, ն/փ) և տեղափոխվել են արհեստական շնչառության փուլ: Առնետի մեկուսացված գլխուղեղի մոդել ստանալու նպատակով ողնուղեղը (կրծքային T2-T3 հատվածներ) հատվել է տեղային նովոկայինային անզգայացման պայմաններում: Գրգռող, գլանաձև, երկբևեռ էլեկտրոդը ներմուծվել է հիպոկամպի մեջ հետևյալ ստերեոտաքսիկ [10] կոորդինատներով՝ AP -3.5 , L ± 2.0 , DV $+ 4.0$ մմ, իսկ գրանցող ապակյա 1 մկմ ծայրով միկրոէլեկտրոդը, որը լցված է 2 M NaCl-ի լուծույթով, բազմակի իջեցվել է Մեյներտի կորիզի մեջ AP -1.08 , L ± 3 , DV $+7.4$ մմ կոորդինատներով: ԲՀԳ (100 Հց 1 վրկ տևողությամբ) իրականացվել է $0.16 - 0.18$ Ա ուղղանկյունային հոսանքի միջոցով: On-line ռեժիմում սեպային պոտենցիալները՝ տատանասահմանային դիսկրիմինատորի միջոցով ընտրվելուց հետո, ենթարկվել են ծրագրային վիճակագրական բազմամակարդակ վերլուծության (Վ.Ս.Կամենեցկու մշակմամբ): Իրականացվել է առանձին նեյրոնների նախա- և հետխթանիչ սեպային

ակտիվությունների տեղաբաշխում իրական ժամանակի մեջ (60 վրկ) և դրանց գնահատման հիման վրա կառուցվել են գումարային և միջին հաճախականության հիստոգրամներ, որոնցում տարբերակվում են նախա-, հետխթանիչ ժամանակահատվածները՝ ներառյալ ԲՀԳ ժամանակահատվածի տեսանիզացիան: Վերլուծության նպատակն է որոշել միջսեպային ինտերվալների տարբերության վիճակագրական հավաստիությունը նախա- և հետխթանիչ ժամանակահատվածներում: Այս խնդրի լուծման նպատակով կառուցվել են միջսեպային ինտերվալների հիստոգրամներ, որոշվել են բաշխման հիմնական չափանիշները՝ միջին արժեքները, մոդաները, մասնատումները և հաճախականությունները: Ստյոդենտի t-չափանիշները համարվում են երկու անկախ ընտրանիների միասեռության ավանդական ստուգման մեթոդ: Վիճակագրական գնահատումների հուսալիության բարձրացման նպատակով օգտագործվում է նաև Վիլկոքսոնի երկընտրանքային չափանիշների ստուգման ոչպարամետրային մեթոդը [1], որը հաշվարկում է տվյալ չափանիշների ասիմպոտիկ նորմալությունը և թույլ է տալիս հաշված արժեքները համեմատել աղյուսյակային ստանդարտ, նորմալ բաշխման արժեքների հետ (0.05, 0.01, և 0.001):

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

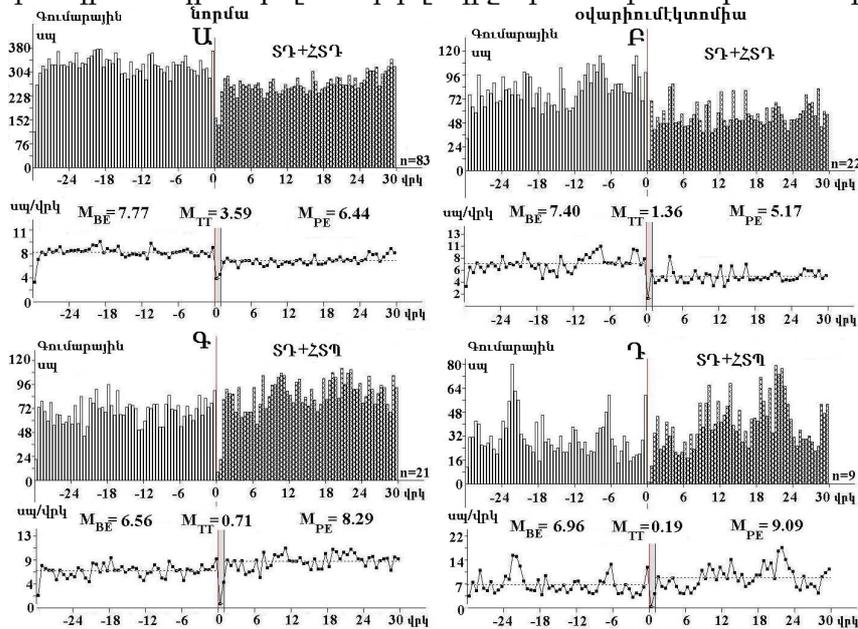
Թիվ 1Ա նկարում ներկայացված է Մեյներտի կորիզի առանձին բջիջների ֆոնային և հիպոկամպի բարձր հաճախականությամբ զրգոմամբ հրահրված հետխթանիչ դրդիչ՝ ՏՊ+ՀՏՊ ակտիվության մաթեմատիկական վերլուծության արդյունքները գումարային պերիստիմուլային հիստոգրամների և միջին հաճախականության դիագրամների ձևով: Նորմայում սպայկային ակտիվության միջին հաճախականության արժեքը տեսանիզացիայի ժամանակահատվածում (MTT) 3.5 անգամ (11.21 : 3.21 սպ/վրկ) գերազանցում է նախաստիմուլային միջին հաճախականության արժեքը, այլ կերպ ասած՝ հիպոկամպի ԲՀԳ Մեյներտի կորիզում հրահրում է 3.5 անգամ պոտենցիացված դրդիչ պատասխաններ: ՕՎՄ խմբում նույնանման պայմաններում գրանցվել են 1.07 անգամ (9.40 : 8.76 սպ/վրկ) պոտենցիացված դրդիչ պատասխաններ (նկ. 1Բ): Հետտեսանիկ ժամանակահատվածի դրդիչ պատասխանները պոտենցիացված են համապատասխանաբար 1.46 անգամ (4.68 : 3.21 սպ/վրկ) և 1.45 անգամ (12.74 : 8.76 սպ/վրկ): Հետստիմուլային դրդիչ պատասխաններ դրսևորող բջիջների մասնաբաժինը նորմայում կազմել է 42.85%, իսկ ՕՎՄ-ից 6 շաբաթ անց 24.1% (նկ. 3): Հասկանալի է, որ ՕՎՄ խմբի առավել բարձր ֆոնային ակտի-

վություն (11.27 սպ/վրկ) դրսևորող Մեյներտի կորիզի բջիջները չեն պատասխանում հիպոկամպի ԲՀԳ, այսինքն առեակտիվ են (նկ. 1Դ), և այդպիսի նեյրոնների քանակը կազմել է 22.4 %, մինչդեռ այդպիսիսինները նորմայում՝ 4% (նկ. 3):



Նկար 1. Մեյներտի կորիզի նյարդաբջիջների սեպային ակտիվության գումարային պերիստիմուլային հիստոգրամներ (վերևում), կառուցված ռաստրի ձևով, ներկայացված առանձին բջիջների ֆոնային (ձախից) և հիպոկամպի բարձր հաճախականությամբ զրգոմամբ հրահրված հետստիմուլային (աջից) դրդիչ՝ ՏՊ+ՀՏՊ ակտիվության (Ա, Բ) և առեակտիվության (Գ, Դ) հիման վրա և նրանց իսկ միջին հաճախականության դիագրամներ (ներքևում) բնականոն (Ա, Գ) և օվարիումեկտոմիայի (Բ, Դ) պայմաններում: M_{BE} , M_{TT} , M_{PE} ՝ միջին հաճախականության թվային արժեքները նախա, ստիմուլային և հետստիմուլային ժամանակահատվածներում համապատասխանաբար: Կրճատումներ՝ սպ (սեպ), վրկ (վարկյան), BE (before event), TT (time tetanization), PE (post event), n - գրանցված նյարդաբջիջների քանակ:

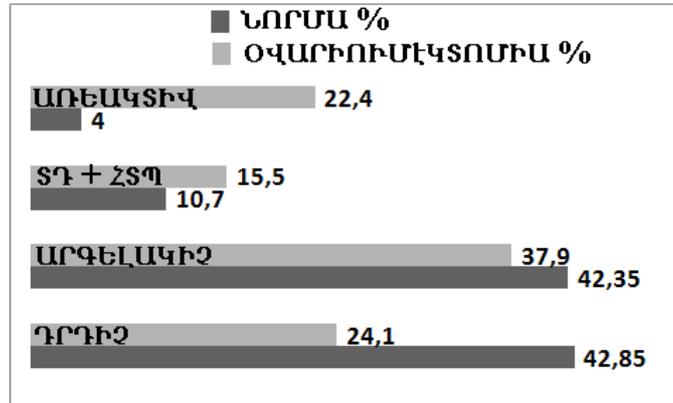
Թիվ 2 նկարում ներկայացված է Մեյներտի կորիզի այն բջիջների սպայկային ակտիվության վերլուծությունը, որոնք ի պատասխան հիպոկամպի ԲՀԳ դրսևորել են արգելակիչ պատասխաններ տետանի-



Նկար 2. Մեյներտի կորիզի նյարդաբջիջների սեպային ակտիվության գումարային պերիստիմուլային հիստոգրամներ (վերևում), կառուցված ռաստրի ձևով, ներկայացված առանձին բջիջների ֆոնային (ձախից) և հիպոկամպի բարձր հաճախականությամբ գրգռմամբ հրահրված հետստիմուլային (աջից) արգելակիչ՝ ՏԴ+ՀՏԴ (Ա, Բ) և արգելակիչ+դրդիչ՝ ՏԴ+ՀՏՊ ակտիվության (Գ, Դ) հիման վրա և նրանց իսկ միջին հաճախականության դիագրամներ (ներքևում) բնականոն (Ա, Գ) և օվարիումէկտոմիայի (Բ, Դ) պայմաններում: MBE , MTT , MPE ՝ միջին հաճախականության թվային արժեքները նախա, ստիմուլային և հետստիմուլային ժամանակահատվածներում համապատասխանաբար: Կրճատումներ՝ սպ (սեպ), վրկ (վայրկյան), BE (before event), TT (time tetanization), PE (post event), n - գրանցված նյարդաբջիջների քանակ:

զացիայի (ՏԴ) և ՀՏԴ կամ ՀՏՊ հետտետանիկ ժամանակահատվածներում: Նորմայում ՏԴ+ՀՏԴ ակտիվություն դրսևորող բջիջների MTT արժեքը 2.16 անգամ (7.77 : 3.59 սպ/վրկ) նվազել է նախաստիմուլային ժամանակահատվածի միջին հաճախականության արժեքից (նկ. 2Ա), մինչդեռ այդպիսիները ՕՎՄ խմբում նվազել են 5.4 անգամ (7.40 : 1.36 սպ/վրկ) (նկ. 2Բ), իսկ MPE արժեքների իջեցումը համապատասխանաբար՝ 1.2 (7.77 : 6.44 սպ/վրկ) և 1.4 (7.40 : 5.17 սպ/վրկ) անգամ: Հետստիմուլային արգելակիչ պատասխաններ դրսևորող

բջիջների մասնաբաժինը նորմայում կազմել է 42.35%, իսկ ՕՎՄ-ից 6 շաբաթ անց՝ 37.9% (նկ. 3):



Նկար 3. Արգելակիչ, դրդիչ, առեակտիվ և ՏԴ + ՀՏՊ պատասխանների մասնաբաժինը (արտահայտված %-ով) նորմայում և օվարիումէկտոմիայի պայմաններում:

Հարկ է նշել, որ տետանիզացիայի և հետտետանիկ ժամանակահատվածներում հակադիր տիպի պատասխաններ (ՏԴ+ՀՏՊ) դրսևորող ներյոնների զանգվածը նվազագույնն է և՛ բնականոն և՛ ՕՎՄ-ի պայմաններում՝ 10.7 և 15.5 % համապատասխանաբար (նկ. 3), սակայն ՏԴ արտահայտվածությունը առավելագույնն է և համապատասխանաբար կազմում է հաճախականության 9.2 (6.56 : 0.71 սպ/վրկ) և 36.6 (6.96 : 0.19 սպ/վրկ) անգամ իջեցում (նկ. 2Գ և Դ): Վերջիններիս ՀՏՊ արտահայտված է հավասարաչափ ինչպես նորմայում (1.26 անգամ), այնպես էլ ՕՎՄ խմբում (1.3 անգամ):

Այսպիսով, համեմատական վերլուծությունը բացահայտում է, որ ՕՎՄ խմբում կտրուկ աճել է առեակտիվ բջիջների մասնաբաժինը, իսկ նվազագույն փոփոխություններ տեղի են ունեցել արգելակիչ պատասխաններ դրսևորող բջիջների չափաբաժնում: Կարգավորելով ակտիվություն-կախյալ պրոցեսները՝ ացետիլխոլինէսթերազային ռեցեպտորները մասնակցում են սինապտիկ պլաստիկականության հիմնարար գործընթացներում: Մասնավորապես, նիկոտինացետիլխոլինային ռեցեպտորները գլյուտամատային սինապսներում թեթևացնում են երկարատև դեպրեսիան և պոտենցիացիան [4]:

Երկար տարիներ հայտնի են էստրոգենի արագ ազդեցությունները ներյոնային դրդունակության գործընթացում: Եվ միայն վերջին ժամանակներում է բացահայտվել էստրոգենի ազդեցության երկրնտրանքային բնույթը, որը ներառում է էստրոգենային ռեցեպտորների փոխազդեցությունը երկրորդային փոխադրիչների համակարգի և նոր

տիպի էստրոգենային ռեցեպտորների հետ [9]: Էստրոգենի ոչ գենոմային ազդեցությունների բազմազանությունը ներառում է՝ արագ ներգործությունը նեյրոնային և հիպոֆիզի բջիջների դրդունակության վրա, ցիկլիկ ադենոզին մոնոֆոսֆատի և պրոտեինկինազային ուղիների ակտիվացումը ինսուլինանման աճի գործոն-1-ի թիրախ ռեցեպտորներում, ինչպես նաև G-պրոտեին-կախյալ խթանումը և ներագրեցությունը Ca^{2+} -անցուղիների, Ca^{2+} հոսանքների և Ca^{2+} ներհոսքի վրա և վերջապես, նեյրոնների պաշտպանությունը էկզոգեն թույների և ազատ ռադիկալների վնասումներից [7, 8]:

Էստրոգենի ազդեցությունը խոլիներգիկ, նորադրեներգիկ և հիպոթալամուսի դոֆամիներգիկ համակարգերում որպես օրենք իրականացվում է հայտնի կորիզային ներբջջային $ER\alpha$ և $ER\beta$ ռեցեպտորներով: Էստրոգենի էֆեկտները հիպոկամպում միջնորդավորվում են ինչպես ացետիլխոլինի, այնպես էլ BDNF-ի միջոցով: β -էստրադիոլը խթանում է հիպոկամպի սինապտոգենեզը՝ բարձրացնելով BDNF ձերբազատումը աստամավոր գալարի հաստիկավոր բջիջներում [11]: Հետմենոպաուզային շրջանի կանանց մոտ էստրոգենի մակարդակի տատանումները կարող են առաջացնել երկարատև խանգարումներ Մեյներտի հիմնային կորիզի խոլիներգիկ նեյրոններում՝ հանգեցնելով խոլինացետիլտրանսֆերազա ֆերմենտի (ChAT) ակտիվության իջեցման և BDNF-ի արտահայտվածության նվազման: Էստրոգեն փոխարինող թերապիան կարող է կանխարգելել այդ պրոցեսները՝ բարձրացնելով ChAT-ի ակտիվությունը և նպաստելով ացետիլխոլինի ձերբազատմանը, ինչպես նաև երկարացնելով խոլիներգիկ նեյրոնների վերապրումը [15]: Մասնավորապես, զգալիորեն բարձրացնելով հիպոկամպի CA1 դաշտում, կեղևում, նշահամալիրում, Մեյներտի կորիզում BDNF-ի արտահայտվածությունը, Էստրոգեն փոխարինող թերապիան կարգավորում է NGF-ի և NGF-ընկալիչների միջև փոխազդեցությունը, ինչով և պայմանավորված է դրա նյարդապաշտպանիչ կիրառումը [2]:

Поступила 25.03.11

Электрофизиологическое исследование нейронов базального ядра Мейнерта в условиях двусторонней овариоэктомии

К.В.Симонян

Двусторонняя овариоэктомия ассоциирована с повышенным риском когнитивных нарушений и деменций. Базальное ядро Мейнерта переднего мозга содержит холинергические нейроны, проецируемые в гиппокамп и

участвующие в фундаментальных аспектах синаптической пластичности. Эстроген связывается с рецепторами с высоким сродством к эстрогену в нейронах переднего мозга в таких структурах, как базальное ядро Мейнерта и гиппокамп. Сравнительный анализ наших электрофизиологических данных выявил, что через 6 недель после овариэктомии у крыс зарегистрированы минимальные изменения в тормозных ответах клеток ядра Мейнерта, а также резкое повышение числа ареактивных клеток.

Electrophysiological studies of basal nucleus of Meynert in conditions of bilateral ovariectomy

K.V. Simonyan

Bilateral ovariectomy is associated with an increased risk of cognitive impairment and dementia. The basal forebrain contains cholinergic neurons that project to hippocampus and participate in fundamental aspects of synaptic plasticity. Estrogen binds to high-affinity estrogen receptors within neurons of forebrain regions, such as the basal forebrain and hippocampus. The comparative analysis of our electrophysiological data shows that after 6 weeks of ovariectomy in rats there were recorded minimal changes in inhibitory responses by cells of nucleus of Meynert. The share of areactive cells was sharply increased.

Գրականություն

1. Орлов А.И. Прикладная статистика. М., 2004.
2. Cardona Gomez G.P., Mendez P., Don Carlos L.L. et al. Interactions of estrogens and insulin like growth factor I in the brain, implications for neuroprotection J. Brain Res. Brain Res. Rev., 2001, 37, p.320-334.
3. Gasbarri A., Pompili A., Tavares M.C., Tomaz C. Estrogen and Cognitive Functions. Expert Rev. Endocrinol. Metab., 2009, 5(5), p.507-520.
4. Ge S., Dani J.A. Nicotinic acetylcholine receptors at glutamate synapses facilitate long-term depression or potentiation. Journal of Neuroscience, 2005, 25, p.6084-6091.
5. Jameie S.B. Ovariectomy reduces the dendritic spine density of the dorsal raphe neurons in the adult rat. Arch. Iranian Med., 2004, 7 (2), p.122 -127.
6. Kawata M. Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. Neurosci. Res., 1995, 24, p. 1-46.
7. Kelly M.J., Levin E.R. Rapid actions of plasma membrane estrogen receptors. Trends Endocrinol. Metab., 2001,12, p.152-156.
8. Lee S.J, McEwen B.S. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogens and their therapeutic implications. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2001, 41, p.569-591.
9. McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. Recent Progress in Hormone Research, 2002, 57, p.357-384.
10. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005.

11. *Sato K., Akaishi T., Matsuki N., Ohno Y., Nakazawa K.* Beta-estradiol induces synaptogenesis in the hippocampus by enhancing brain-derived neurotrophic factor release from dentate gyrus granule cells. *Brain Res.*, 2007, 1150, p.108-120.
12. *Siomara C. Monteiro, Cristiane Matté, Daniela Delwing and Angela T.S. Wyse* Ovariectomy increases Na⁺, K⁺-ATPase, acetylcholinesterase and catalase in rat hippocampus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2005, 236, p. 9-16.
13. *Tominaga K., Yamauchi A., Shuto H., Niizeki M., Makino K., Oishi R. and Kataoka Y.* Ovariectomy aggravates convulsions and hippocampal γ -aminobutyric acid inhibition induced by cyclosporin A in rats. *European Journal of Pharmacology*, 2004, 30, p. 243-249.
14. *Zec R.F., Trivedi M.A.* The effects of estrogen replacement therapy on neuropsychological functioning in postmenopausal women with and without dementia: A critical and theoretical review. *Neuropsychol. Rev.*, 2002, 12, p.65–109.
15. *Zong-Jun Guo, Du Fang.* Effect of estrogen on both sides and cut off the dome umbrella Long Haima castrated rats brain-derived neurotrophic factor expression. *Journal of Psychiatry*, 2005, 38 (2), p. 113-116.

УДК 611.36

Ультроструктурные повреждения почек белых крыс при синдроме длительного раздавливания и протекторная роль ПБП

**К.О. Овнанян², А.А. Мкртчян², К.А. Саргсян², Э.В. Шагинян³,
Н.С. Кукуртчян¹, Г.Р. Карапетян¹, Г.А. Геворгян¹**

¹Институт биохимии им. Г.Х.Бунятыана НАН РА

²Институт молекулярной биологии НАН РА

*³Ереванский государственный медицинский университет им.М.Гераци
0014, Ереван, ул.П.Севака, 5/1*

Ключевые слова: СДР, почки, ПБП, электронная микроскопия

За последние десятилетия во всем мире отмечается тенденция к росту количества чрезвычайных ситуаций (природных, техногенных, социальных и других катастроф), сопровождающихся значительным числом человеческих жертв. Землетрясения являются наиболее масштабными и опасными природными катаклизмами, несчастные случаи при этом составляют 90% [12,17]. В течение последних 20 лет значительно возрос арсенал знаний и выбор подходов в таких случаях [13,14].

Травма, в отличие от других заболеваний, как например, сердечно-сосудистых или эндокринных, является более разрешимой проблемой, поскольку общество имеет большие резервы для предупреждения травм и для борьбы с их последствиями. В структуре травматических поражений синдром длительного раздавливания (СДР) составляет от 15 до 24% и представляет собой наиболее сложную и тяжелую категорию травматических патологий, которая с трудом поддается лечению даже в условиях специализированных и хорошо оснащенных клиник. СДР является особым видом травматического повреждения организма со своеобразной клинической картиной развития патогенеза с высокой летальностью (до 70 %) [31].

При СДР имеет место развитие иммобилизационного стресса, акти- ватором которого являются токсические пептиды, образующиеся в ише- мизированной мышце [26,29].

В самой начальной стадии СДР развивается гипоксия органов, обус- ловленная повышенным выделением в кровь катехоламинов, с последую- щими микроциркуляторными расстройствами [1]. В период декомпрессии токсические продукты, «выброшенные» ишемизированными почками и мышцами, проникают в сосуды и еще более усугубляют тяжелое состоя-

ние организма. Развитие расстройства микроциркуляции приводит к развитию острой гипоксии, которая ведет к функциональной недостаточности эпителиоцитов нефрона почек, гепатоцитов ацинуса в печени, что выражается в виде повреждения этих клеток [1]. Развивается острая почечно-печеночная недостаточность с летальным исходом [14, 23, 27, 28].

После длительного сдавливания конечностей по возможности раннее применение антиоксидантов может существенно снизить степень заболеваемости и инвалидности.

В данной модели в качестве протектора нами был выбран пролином богатый пептид (ПБП-1), который является иммуномодулятором и нейропротектором широкого профиля действия [21]. Поскольку при СДР мы имеем дело с токсическими продуктами, вырабатываемыми собственно организмом (в ишемизированной мышце) в период компрессии и выбрасываемые в ток крови в период декомпрессии, то в данной модели мы посчитали целесообразным использование ПБП-1, учитывая все его свойства и, в частности, нейропротекцию против многих токсических продуктов, вырабатываемых в организме, мощное антимикробное и противовирусное действие [4-6,8,18], торможение проапоптотических каспаз 3 и 9, активацию каспаз 2 и 6 [19], стимуляцию иммунокомпетентных клеток (Т, В и макрофагов) [4-6, 18-20], участие в механизмах экспрессии интерлейкинов (TNF, IL-1, IL-6) в фибробластах, макрофагах и астроцитах [8].

Экспериментально доказано, что находящиеся под компрессией белые крысы, получившие внутрибрюшинно ПБП перед снятием компрессии, выживали почти на 100% (без ПБП гибель животных составляла 25-30%), а повреждения были скорректированы ПБП, в некоторых случаях вплоть до интактного уровня [12].

Целью данной работы является выявление динамики ультраструктурных изменений почек белых крыс при синдроме длительного раздавливания в эксперименте, а также роль ПБП как возможного протектора.

Материал и методы

Материалом для данного исследования послужили биоптаты почек белых крыс линии Wistar. Исследования проводились на белых крысах-самцах массой 180-200 г, содержащихся на обычном пищевом рационе.

Экспериментальную модель СДР вызывали путем раздавливания бедренной мышцы на специальной установке с силой давления $100 \text{ кг} \cdot \text{кг}^{-1}$ массы животного, площадью сдавливания 7 см^2 и продолжительностью 2ч [9, 24]. Животные были разделены на следующие группы: I – интактная, II – контроль: компрессия в течение 2 ч – декомпрессия – декапитация; III – опытная: 1) компрессия в течение 2 ч – декомпрессия в течение 4 ч – декапитация; 2) компрессия в течение 2 ч – внутрибрюшинное введение

ПБП-1 (10 мкг на каждые 100г массы животного) – декомпрессия в течение 4 ч – декапитация.

Биоптаты почек крыс, взятые непосредственно после декапитации животных, были подвергнуты обработке в целях трансмиссионного электронномикроскопического исследования по следующей схеме: 1–*обработка* (префиксация в смеси альдегидов: параформальдегид-глутаральдегид по методике [22]; постфиксация с помощью 2 % раствора четырехокси осмия на какодилатном буфере не менее 1 ч; обезвоживание биообразцов проводилось в восходящем ряду этанола и ацетона, с последующей заливкой смесью эпоксидных смол и полимеризацией при 60° С в течение 48 ч; 2–*ультрамикротомирование* – получение ультратонких срезов в целях трансмиссионной электронной микроскопии осуществлялось на ультратоме “Reichard” (Австрия); 3–*контрастирование*–ультратонкие срезы, полученные на ультратоме контрастировали спиртовым раствором уранил ацетата и лимоннокислым свинцом по Рейнолдс [30]; 4–*просмотр и съемка* проводились под электронным микроскопом фирмы “TESLA – BS 500” (Чехословакия).

Результаты и обсуждение

Так как почки относятся к числу первых органов-мишеней, страдающих при СДР, то нами была поставлена задача изучить воздействие токсинов на их ультраструктуру, провести сравнительный анализ изменений при 2 ч компрессии и 4 ч декомпрессии с целью выявления степени влияния катехоламинов как таковых, а также в сочетании последних с токсинами, образованными в ишемизированных мышцах, и, наконец, рассмотреть ПБП как потенциальное протекторное вещество.

Как показали результаты проведенного нами исследования, почки интактных белых крыс, эпителиальные клетки, почечное тельце, проксимальные и дистальные отделы нефрона, собирательные трубочки, артериолы почечного тельца, кровеносные капилляры почечных клубочков в целом имели типичную для почечного тельца и нефрона картину.

Полученные результаты указывают на то, что повышение уровня катехоламинов в крови при 2 ч компрессии мягких тканей находит свое отражение как на функции, так и на структурной целостности структурно-функциональной единицы почки. В период компрессии бедренной мышцы в течение 2 ч ультраструктурные изменения почки белых крыс имеют следующий характер: просвет капилляров расширен, наблюдается вакуолизация цитоплазмы эндотелия и ряд изменений в ультраструктуре органелл эпителиоцитов почечного тельца. Гладкий эндоплазматический ретикулум (ГЭР) представлен расширенными канальцами, имеет место вакуолизация цитоплазмы, а также маргинация гетерохроматина в ядрах (рис. 1а,б).



Рис.1а. Расширение просвета капилляра. Вакуолизация цитоплазмы эндотелия через 2 ч СДР. Масштаб 1 мкм

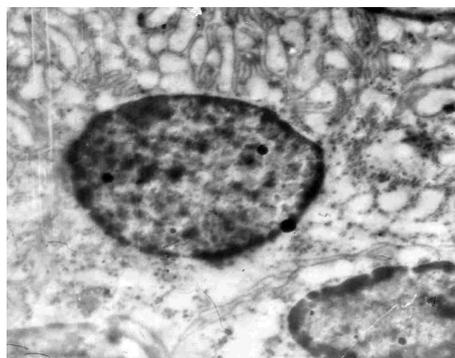


Рис.1б. Эпителиоциты почечного тельца через 2ч СДР. Расширение канальцев ГЭР, вакуолизация цитоплазмы, маргинация гетерохроматина в ядрах. Масштаб 1 мкм

Структурные изменения почки белых крыс обусловлены как выбросом катехоламинов в период 2 ч компрессии в ответ на боль и стресс, так и группой токсических пептидов, образовавшихся в результате протеолиза миоглобина в ишемизированной мышце в период компрессии и выброшенных в кровь в период декомпрессии. Как известно, пептиды, образованные в ишемизированной мышце, являются крайне токсичными и с попаданием в кровяное русло в результате реперфузии вызывают ряд серьезных нарушений. К числу последних относятся серьезные нарушения в микроциркуляции крови, в результате чего развивается гипоксия и, как следствие последней, ишемия различных тканей и органов. Как показали результаты наших исследований, ультраструктурные изменения почки крыс при 4ч декомпрессии имеют следующий характер: просвет капилляров нефрона расширен с явными признаками полнокровия, эритроциты находятся в процессе агрегации, наблюдается вариация их форм (рис.2а). Имеет место выраженный отек, а также разрушение цитотрабекул клетки дистального отдела нефрона (рис.2б). Наряду с перечисленными ультраструктурными изменениями необходимо отметить наличие планктонных

форм и микроколонии грамотрицательных бактерий в дистальном отделе нефрона (рис.2 в).

Подобные структурные изменения в эпителии несут мозаичный характер, что объясняет наличие, наряду с деструктивными клетками, клеток без видимых изменений.

Анализ полученных данных касательно повреждения клеточных структур нефрона почек 2 ч СДР и 4 ч декомпрессии–полнокровие капилляров, транслокация эритроцитов через поврежденную эндотелиальную выстилку в субэндотелиальную зону, а также отек эпителия подоцитов, разрушение цитотрабекул, изменения в митохондриях, в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме, расширение канальцев гладкого эндоплазматического ретикулума, вакуолизация цитоплазмы, наличие бесструктурных масс в просвете нефрона и маргинация гетерохроматина в ядрах, показал, что по характеру ультраструктурные изменения кровеносных капилляров и эпителиальных клеток напоминают картину гипоксии и рассматриваются как основные звенья в патогенезе СДР [2,7].

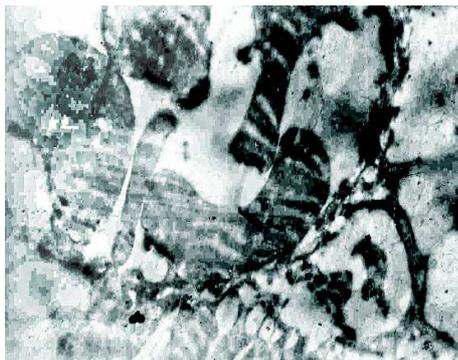
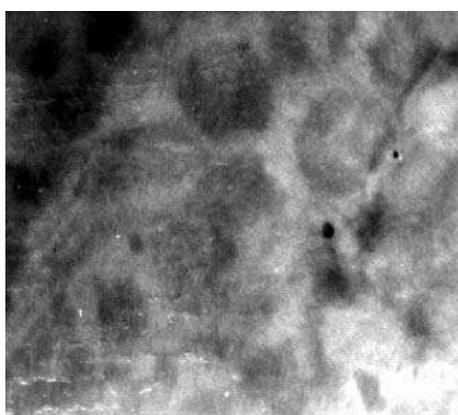


Рис.2а. Полнокровие в капиллярах нефрона-гемостаз через 4ч после декомпрессии.
Масштаб 1 мкм



Рис.2б. Ультраструктура клетки дистального отдела нефрона через 4 ч после декомпрессии.
Масштаб 1 мкм

Рис.2в.
Микроколонии
бактерий в
дистальном отделе
нефрона.
Масштаб 1 мкм



В качестве протектора нами был использован ПБП-1. Последний является естественным гипоталамическим пептидом, обладающим многосторонними выраженными свойствами регуляции метаболизма, регулирует реакции клеточного и гуморального иммунитета. Как показали результаты наших исследований, картина наблюдений сильно отличается от таковой при 2 ч компрессии и 4 ч декомпрессии. Практически на уровне всех внутриклеточных органелл наблюдается положительный сдвиг. Ярко выраженных ультраструктурных изменений не наблюдается, однако состояние клеток несколько отличается от такового у интактных животных. Как показали результаты, при введении ПБП на фоне 2 ч компрессии деструктивных изменений, присущих 4 ч декомпрессии, не выявляется, параллельно наблюдается тенденция к коррекции изменений, обусловленных 2 ч компрессией (рис. 3 а, б, в).

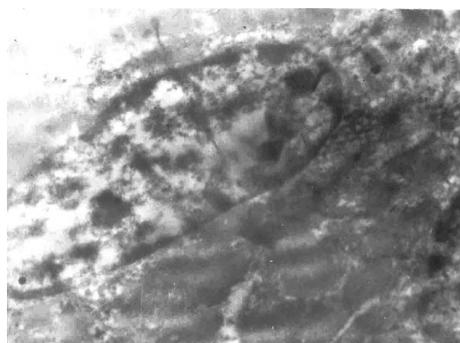


Рис. 3а. Ультраструктура эпителиальной клетки проксимального отдела нефрона через 4ч после декомпрессии на фоне ПБП. Масштаб 1 мкм

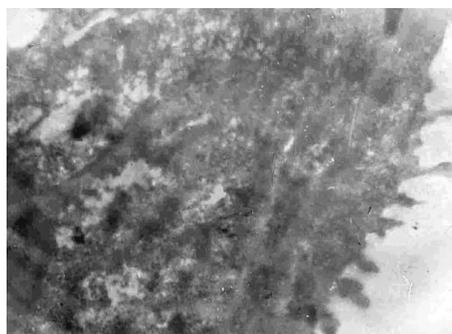


Рис. 3б. Ультраструктура эпителиальной клетки дистального отдела трубочки через 4ч после декомпрессии на фоне ПБП. Видны микроворсинки. Масштаб 1 мкм

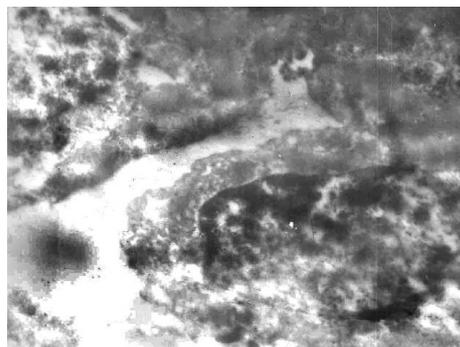


Рис.3в. Ультраструктура эпителиальной клетки дистального отдела трубочки через 4ч после декомпрессии на фоне ПБП. Масштаб 1 мкм

Как показал ультраструктурный анализ биообразцов почек, при 4-часовой декомпрессии после введения ПБП, планктонных форм и микроколоний грамотрицательных бактерий в дистальном отделе нефрона не выявляется, что указывает на бактериостатическое действие препарата на бактериальную флору и находит свое подтверждение в имеющихся в литературе данных об иммуномодулирующем и бактериостатическом свойствах ПБП [10,11,25].

Учитывая токсемию, полиорганную недостаточность, нарушения иммунного статуса [3,10,11,15,25] при СДР и иммуномодулирующее, протективное свойство ПБП, проведенное нами электронномикроскопическое исследование нефрона почек белых крыс на фоне действия ПБП установило процесс внутриклеточного частичного восстановления ультраструктурных компартментов (митохондрий, цитоплазматических мембранных структур ретикулума) (рис. 3а, б, в), составляющих нефрона под действием ПБП.

Проведя сравнительный анализ литературных данных с результатами проведенного нами исследования, мы пришли к выводу, что ПБП препятствует развитию глубоких деструктивных изменений в структурной единице почки и стимулирует внутриклеточные репаративные процессы в клетках нефрона при СДР.

Поступила 18.05.11

Սպիտակ առնետների երիկամների ուլտրակառուցվածքային վնասվածքները ԵՃՀ-ի ժամանակ և ՊՀՊ-ի պաշտպանիչ դերը

Վ. Օ. Հովնանյան, Ա.Ա. Մկրտչյան, Ք.Ա. Սարգսյան, Է.Վ. Շահինյան, Ն.Ս. Քուրուրտչյան, Գ.Ռ. Կարապետյան, Գ.Ա.Գևորգյան

Օրգանիզմի համընդհանուր թունավորումը հանդիսանում է երիկամները վնասող պատճառներից մեկը: Հակաօքսիդանտների հնարավորինս վաղ օգտագործումը կանխարգելում է երկարատև ճզմման համախտանիշի (ԵՃՀ) զարգացումը: Պրոլիևոլ հարուստ պեպտիդը (ՊՀՊ-1) օժտված է տարատեսակ հատկություններով. խթանում է իմունակումպետենտ բջիջները և ներյոպրոտեկտիվ ակտիվությունը հակառակ օրգանիզմում գոյացող տարատեսակ տոքսինների: Տվյալ հետազոտության նպատակն էր հանդիսանում ԵՃՀ-ով պայմանավորված սպիտակ առնետների երիկամների ուլտրակառուցվածքային փոփոխությունների շարժընթացի, ինչպես նաև ՊՀՊ-ի պաշտպանիչ դերի ուսումնասիրությունը:

Որպես նյութ օգտագործվել են 160-200գ քաշով սպիտակ առնետների երիկամների նմուշներ: ԵՃՀ-ը առաջացվել է առնետների ազդրի մկանների ճզմմամբ: Կենդանիները բաժանվել են 3 խմբի՝ I – ինտակտ, II- ստուգիչ. 2ժ հետճզմում – դեկապիտացիա; III – փորձարարական. 1) 2 ժ. ճզմում – 4 ժ հետճզմում – դեկապիտացիա; 2) 2ժ. ճզմում – ՊՀՊ-1-ի ներորովայնային ներարկում (10մկգ յուրաքանչյուր 100 գ. քաշին) – 4 ժ. հետճզմում – դեկապիտացիա: Փորձի ավարտին երիկամների կեն-

սանուշները տեղադրվել են պարաֆորմալդեհիդի սառը լուծույթի, այնուհետև օսմիումի տետրաքլորիդի մեջ: Նմուշների հետագա մշակումը կատարվել է էլեկտրոնամանրադիտակային ստանդարտ եղանակով:

4ժ հետձգման ընթացքում տեղի են ունենում որոշակի ուլտրակառուցվածքային փոփոխություններ, սակայն հետձգումից առաջ ՊՀՊ-ի ներարկումը կանխում է վերոհիշյալ փոփոխությունների զարգացումը:

Հետձգումից առաջ ՊՀՊ-ի ներարկումը խոչընդոտում է երիկամների ուլտրակառուցվածքային խորը դեստրուկտիվ փոփոխությունների զարգացմանը և խթանում ներքոջային ռեպարատիվ պրոցեսները նեֆրոններում ԵՃՀ-ի ժամանակ:

Ultrastructural injuries of white rats kidneys at crush syndrome and protective role of PRP

**K.O.Hovnanyan, A.A. Mkrtchyan, K.A.Sargsyan, E.V.Shahinyan,
N.S.Kukurtyan, G.R Karapetyan, G. A.Kevorkian**

Toxemia is one of the factors leading to kidneys injury and possible early using of antioxidants decreases disease progression at crush syndrome. Proline Rich Peptide (PRP-1) hinders proapoptotic capasas 3 and 9, stimulates the immunocompetent cells and has a neuroprotective activity against many toxins formed in organism. The aim of this work was to find out the dynamics of white rat kidneys ultrastructural changes at crush syndrom as well as the role of PRP as a protector.

As a material for this study we used kidneys of 160-200g white rats of Wistar line. Crush syndrome was produced by compression of femoral soft tissues using a special press. Animals were divided into 3 groups: I – intact, II – control: 2hr compression – decompression – decapitation; III group – experimental: 1) 2hr compression – 4hr decompression – decapitation; 2) 2hr compression – i/a injection of PRP-1(10mkg /100g.of weight) – 4 hr decompression – decapitation. At the end of experiment small pieces of kidneys were put in cold solution of paraformaldehyde and then in osmium tetroxide. Further treatment of material was performed by traditional method used in transmission electron microscopy.

At 4hr decompression under the influence of toxins there took place some destructive changes in kidney tissues' ultrastructure, whereas at PRP-1 administration before decompression we didn't register such changes.

Thus, PRP-1 administration before decompression prevents development of deep destructive changes in the kidney structure and stimulates intracellular reparative processes in nephrones at crush syndrome.

Литература

1. *Азнаурян А. В.* Патогенетические аспекты синдрома длительного раздавливания в свете ультраструктурного анализа. Мед. наука Армении НАН РА, 2000, т. XL, 3, с. 65-69.
2. *Азнаурян А.В., Мартиросян Н.Р., Хачатрян А.М.* Изменения в почках при синдроме длительного раздавливания в свете светооптического и ультраструктурного анализа. Вопросы теоретической и клинической медицины. 2003, т. 6, 1(27), с.24-26.
3. *Азнаурян А.В. и др.* Кардиотоксическая активность экстракта тканей и сыворотки крови при экспериментальном синдроме длительного раздавливания (СДР). Вестник хирургии Армении, 1999, 1/2(20), с.134-137.
4. *Априкян В.С., Галоян А.А.* Иммунопротективные свойства нового гипоталамического полипептида при бактериальных патологиях. Мед. наука Армении НАН РА, 1999а, т. XXXIX, 2, с.23-29.
5. *Априкян В.С., Галоян А.А.* Иммунокорректирующие свойства нового гипоталамического полипептида при макрофагассоциированных бактериальных дисфункциях. Мед. наука Армении НАН РА, 1999б, т. XXXIX, 4, с.29-36.
6. *Априкян В.С., Галоян А.А.* Гипоталамический полипептид предохраняет от гибели мышей при их заражении грамотрицательными бактериями. Нейрохимия, 2000, т. 17, 1, с. 60-63.
7. *Бардахчян Э.А., Кардашьян Г.Х., Бочков Н.И.* Ультраструктурные изменения в нефроне, вызванные длительным раздавливанием тканей. Ж. exper. и клин. мед. 1979, т. 19, 3, с. 48-55.
8. *Галоян А.А., Априкян В.С., Маркосян К.А., Гурвиц Б.Я.* Нейросекреция цитокинов макрофагассоциированными клетками гипоталамуса. Нейрохимия, 1998, т.15, 4, с. 361-372.
9. *Дзись Е.И.* Коагулирующие аспекты патогенеза поврежденных ультраструктуры почек в раннем периоде синдрома длительного раздавливания. Автореф. дис... канд. мед. наук., Львов, 1983.
10. *Дургарян А.А. и др.* Протекторный эффект богатых пролином полипептидов – галармина и его аналога D-15 галармина при генерализованной стафилококковой инфекции, вызванной метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* в условиях *in vivo*. Биол. журн. Армении, 2011, 1 (63), с.72-77.
11. *Зильфян А.В. и др.* Возможные иммунологические механизмы индукции синдрома полиорганной недостаточности при острых панкреатитах, краш-синдроме и механической желтухе. Сб. научных трудов ЕГМУ, посвящ. 75-лет. ЕГМУ, Ереван, 2005, с.90-165.
12. *Мелконян Л.Г., Галоян А.А., Айрапетян Р.Л., Барсесян К.А., Геворкян А.Г., Геворкян Г.А.* Нарушения уровня синтеза белка в ультраструктурных компонентах кардиомиоцитов при синдроме длительного раздавливания и их коррекция пролином богатым пептидом. Мед. наука Армении НАН РА, 2009, т. XLIX, 1, с. 31-39.
13. *Ованесян Р.А., Шердукалова Л.Ф., Хачатрян С.А.* Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения синдрома длительного сдавливания. Мед. наука Армении НАН РА, 1996, т. XXXVI, 3-4, с. 33-45.
14. *Ованесян Р.А., Шердукалова Л.Ф.* Патогенетические аспекты синдрома длительного сдавливания. Мат. межд. Симпозиума «Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении», 1998, Ереван, с.130-131.
15. *Пиенникова М.Г., Егорова И.А., Шимкович М.В., Виницкий Л.И. Меерсон Ф.З.* Миоглобин как показатель стрессового повреждения. Бюл., эксперим. биол. и мед. 1995, т. СХV, 1, с. 25-26.

16. *Ashkenazi I., Isakovich B., Kluger Y., Alfici R., Kessel B., Better O.S.* Prehospital management of earthquake casualties buried under rubble. *Prehospital and Disaster Medicine*, 2005, 20, 2, p. 122-133.
17. *Briggs S.M.* Earthquakes. *Surg. Clin. North Am.*, 2006 Jun; 86(3): 537-44.
18. *Galoyan A.A.* Neurochemistry of brain neuroendocrine immune system: signal molecules. *Neurochem. Res.*, 2000, 25, p. 1343-1355.
19. *Galoyan A.A., Terio T., Berg M., Marks N.* Effects of proline-rich peptide derived from Neurophysin-II on caspases of murine neuroblastoma: evidences for caspase-2 and -6 activation. *Neurochemistry (RAS and NAS RA)*, 2000 b, 17, p. 185-188.
20. *Galoyan A.A., Aprikian V.S.* A new hypothalamic polypeptide is a regulator of myelopoiesis. *Neurochem. Res.*, 2002, 27, p. 305-312.
21. *Galoyan A.A.* Neurochemistry of brain neuroendocrine immune system: signal molecules. In: *Galoyan A.A. (ed) Proceeds of the Intern. Conf. on Bioch. and Molec.-Biol., Aspects of the Brain Immune System. Sep. 15-19, Yerevan-Tsakhkadzor, Enciclopedia Armenica, Armenia, 2001, p. 22-34.*
22. *Graham R.C. Jr., Karnovsky M.J.* The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique. *J. Histochem. Cytochem.*, 1966 Apr; 14(4): 291-302.
23. *Ismailov R.M., Shevchuk N.A., Khusanov H.* Mathematical model describing erythrocyte sedimentation rate. Implications for blood viscosity changes in traumatic shock and crush syndrome. *Biomed. Eng., Online*, 2005, 4, 1, p.24.
24. *Kevorkian G.A., Kanayan A.S., Voskanyan L.H., Khachatryan H.F.* Disorders of the level of white rat brain protein synthesis during crush-syndrome. *J. of Neurochem.*, 1998, 71, p.70.
25. *Kevorkian G.A., Marukhyan G.L., Arakelyan L.N. et al.* Influence of hypothalamic proline-rich peptide on the level of 14C. glucose utilization during crush syndrome. *Neurochem. Res.*, 2001, 26, 7, p. 829-832.
26. *Kevorkian G., Kanayan A., Hayrapetyan H., Guevorkian A., Melkonyan L. and Galoyan A.* Necrotic injury of a myocardium at the experimental crush syndrome and an opportunity of its treatment. *The FEBS Journal*, 2006, 273, p. 255.
27. *Lameire N.H., De Vrise A.S., Vanholder R.* Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2003, 9, 6, p.481-490.
28. *Malinoski D.J., Slater M.S., Mullins R.J.* Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit. Care Clin.*, 2004, 20, 1, p.171-192.
29. *Rawlins M., Gullichsen E., Kuttala K., Peltala O., Niinikoski J.* Central hemodynamic changes in experimental muscle crush injury in pigs. *Europ. Surg. Res.*, 1999, 31, 5, p.9-18.
30. *Reynolds E.S.* The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell. Biol.*, 1963 Apr., 17, p. 208-212.
31. *Wang L., He Q., Li G.S.* The prevention of crush syndrome related medical problems after earthquake. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*, 2008 Sep;47(9):711.

УДК 577.152.313.16+616.379-008.64

The regulatory influence of LVVYPW on immune-neuroendocrine changes in streptozotocin-induced diabetes

F. P. Sarukhanyan, N. H. Barkhudaryan

*H. Buniatian Institute of Biochemistry NAS RA
5/1, P. Sevag str., 0014, Yerevan, RA*

Keywords: hemorphin, streptozotocin-induced diabetes, calcineurin, TNF α , corticosterone

LVVYPW (myelopeptide-2, LVV-hemorphin-3, LVV-H3) is a member of hemorphins family, the endogenous nonclassical opioid peptides, derived from hemoglobin (Hb) [for review see Ref. 21]. All hemorphins, irrespective of their source, originate from the same region of the β -chain of Hb (residue 31-40 of bovine and residue 32-41 of human Hb), named LVV-hemorphin-7 (LVV-H7) [15]. By using *in vivo* microdialysis in combination with electrospray mass spectrometry it has been shown that LVV-H7 (LVVYPWRQRF) metabolized into shorter fragments and several hemorphins, including LVV-H3, are formed in the striatum of rats [25]. LVV-H3 originally has been isolated from the supernatant of porcine bone marrow cell culture and has been shown to display immunoregulatory and anti-tumor effect by restoring the activity of CD4⁺ T cells suppressed by tumor cell metabolites [23]. [³H] LVV-H3 has been shown to bind to human blood T lymphocytes in dose-dependent manner [12].

Earlier we have shown that LVV-H3 like other hemorphins *in vitro* modulate Ca²⁺/calmodulin (CaM)-dependent protein phosphatase calcineurin activity in the brain and immune system by binding with CaM [4, 8, 14], exhibiting a concentration-dependent biphasic response to enzyme activity. Recently, by using the experimental rat models of endotoxin-induced stress [6], and sarcoma-45 [5], we have demonstrated for the first time that hemorphins are able to regulate calcineurin activity *in vivo* as well. Calcineurin is known as a key enzyme in the signal transduction cascade leading to T cell activation. This enzyme controls gene expression of several cytokines, including IL-2, tumor necrosis factor α (TNF α) and others via dephosphorylation and nuclear translocation of NFATc (nuclear factor of activated T cell) family members [28]. In the brain calcineurin regulates synaptic plasticity and synaptic development and participates in neurotransmitters (serotonin (5-HT), noradrenalin, dopamine, glutamate), neuropeptides and neurohormones (ACTH)

release [32, 17]. Thus, by affecting cytokines and ACTH production, calcineurin may regulate immune-neuro-endocrine interactions. It is very likely that hemorphins, by modulation of calcineurin activity, may also be involved in these processes. Indeed, very recently it has been shown that hemorphins (hemorphins-7 and LVV-hemorphin-7) act as homeostatic agents in response to endotoxin-induced stress and they have a capacity to modulate the hypothalamo-pituitary-adrenocortical (HPA) axis activity by recovering increased calcineurin activity in the brain and plasma and increased corticosterone and TNF α levels in the plasma of rats [6]. Calcineurin/NFAT signaling pathway was shown to play an important role in the regulation of insulin gene expression, modulation of insulin receptor (IR), as well as insulin-like growth factor-1 (IGF-1) functions [19, 30]. Moreover, insulin receptor substrate-1 (IRS-1) is considered as direct substrate for calcineurin *in vivo* [16]. Thus, calcineurin interacts with all components of insulin system (insulin, IR, IGF-1, IRS-1) both at transcription level and posttranslational modification.

The involvement of cytokines, such as IL-2 and TNF α in insulin signalling were also reported [11]. It should be underscored that excessive TNF α expression in diabetes often contributes to several complications in diabetes, such as retinopathy, nephropathy and neuropathy [18, 29, 27]. Increased activity of HPA axis resulting in elevated circulating glucocorticoid levels has been described in patients with diabetes mellitus [2] and in streptozotocin-treated rats as well [9].

The reduced levels of hemorphin-7 peptides in the plasma of diabetic patients [13] indicate to involvement of these peptides in pathophysiology of diabetes. Indeed, recently, we have demonstrated the plasma glucose-lowering effect of LVV-H3 in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats [26].

Taking into account all of aforementioned we considered advisable to study the role of hemorphin on immune-neuro-endocrine changes in streptozotocin-induced diabetes. In the experiments synthetic LVVYPW was used.

Thus, the aims of the present study were:

- to study the effect of single intraperitoneal injection of LVV-H3 on increased plasma and brain calcineurin activity in streptozotocin-induced diabetic rats,
- to determine the effect of LVV-H3 on elevated plasma levels of TNF α and corticosterone in streptozotocin-induced diabetic rats.

Materials and Methods

In the experiments Wistar line rats (180-220g) of both sexes were used. Rats provided by Animal House of the Institute of Biochemistry NAS RA were caged in groups of 5 with food and water given *ad libitum*. Experimental protocols were approved by Animal Care and Use Committee at the Institute of

Biochemistry NAS RA. Diabetes was induced by single intraperitoneal (i.p.) injection of 60 mg/kg body weight streptozotocin (STZ) made in fresh 0.1 M citrate buffer, pH 4.5. The rats in control group (n=5) received i.p. injection of an equivalent volume (0.5 ml) of 0.9% w/v saline. Blood was obtained from the tail vein of fasted rats and the blood glucose concentration was measured using One Touch Ultra Easy glucometer (Life scan, Inc., Milpitas, CA, USA). Animals were considered diabetic if they had blood glucose concentrations >20 mmol/l in addition to polyuria and other diabetic features. 14 days after treatment with STZ rats were randomly divided into 2 groups: 1) untreated diabetic group (n=5) received i.p. injection of vehicle; 2) LVV-H3-treated diabetic group (n=5) received daily single i.p. injections of 1mg/kg synthetic LVV-H3 dissolved in saline. On the 16-th day of experiment animals were decapitated between 8:00-10:00 a.m. The trunk blood was immediately collected into sodium citrate (3.2%)-coated vacutainer tubes. Then, the blood samples were centrifugated at 1500 rpm for 10 min, plasma separated into aliquots and stored at -70° C.

Calcineurin activity assay. Brain tissue was homogenized with 2.5 volumes of 50 mM Tris-HCl, pH 7.5 buffer, containing 0.05% Triton-X-100, 0.1 mM EDTA, 1 mM dithiothreitol (DTT), protease inhibitors and centrifugated at 100 000×g for 60 min at 4° C. Calcineurin activity was measured by spectrofluorimetric assay using 4-methylumbelliferyl phosphate (4-MUP) as a substrate [1]. A typical enzyme assay was performed in 1 ml of incubation mixture, containing 50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.5 mM DTT, 1 mg/ml bovine serum albumin (BSA), 1 mM MgCl₂, 0.3 mM CaCl₂, 1 μM MUP, and necessary amount of enzyme (100 000×g soluble brain protein fraction or plasma). One unit of enzyme activity is defined as amount of enzyme that caused the formation of 0.1 nM of 4-methylumbelliferon (4-MU) at 32° C for 1 h. It is important to emphasize that incubation mixture did not contain exogenous calmodulin (CaM), since brain preparation and plasma contained enough endogenous CaM for determination of enzyme activity. After incubation the reaction was stopped by addition of 0.25 ml of 30% trichloroacetic acid. After centrifugation at 5000×g, the pH of supernatant was adjusted to 8.0 by addition of 0.5 ml of 1 M Tris. The quantity of 4-MU was determined fluorimetrically using a Perkin-Elmer MPF-44A spectrofluorimeter. The fluorescence was measured at 445 nm (Excitation at 365 nm). As control the substrate and enzyme were incubated separately.

TNFα and corticosterone assays. TNFα and corticosterone levels in plasma were measured using rat TNFα ELISA kit (DRG International Inc., USA) and Cortisol ELISA kit (DRG Instruments GmbH, Germany) according to the manufacturer's recommendation. The optical density was measured in each well at the wavelength of 450 nm using Stat Fax 303+ Microstrip reader (Awareness Technology, Inc., USA).

Data were analyzed statistically by one-way ANOVA using GraphPad Prism 4 software. Statistical significance - $p < 0.05$. All data were expressed as mean \pm SEM.

Results and Discussion

The effect of LVV-H3 on brain and plasma calcineurin activity in streptozotocin-induced diabetic rats was studied 24 h after single ip injection of peptide. The results obtained revealed that in streptozotocin-induced diabetes a significant increase took place in both brain (1,75 fold) and plasma (1,58 fold) calcineurin activity (Fig.1A, 1B), respectively in comparison with the control group receiving ip injection of saline.

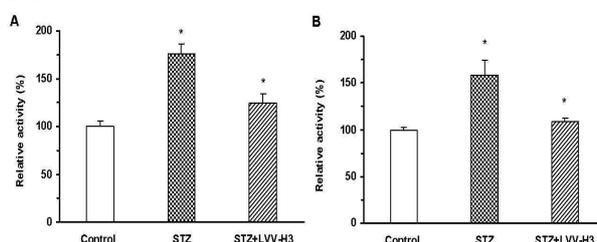


Fig.1. Calcineurin activity in rat brain (A) and plasma (B) after ip STZ and ip STZ+LVV-H3.

*Significantly different from control group received ip saline ($P < 0.05$ (A, B)) for STZ group and significantly different from STZ group ($P < 0.05$ (A, B)) for STZ+LVV-H3 group (one-way ANOVA).

Treatment of diabetic rats with hemorphins induced significant decrease of calcineurin activity in both brain (1,42 fold) and plasma (1,45 fold) in comparison with not treated by LVV-H3 diabetic group. As one can see (Fig.1A, 1B) ip administration of LVV-H3 (1mg/kg) induces neutralization of the effect of streptozotocin-induced diabetes on calcineurin activity. Earlier we have shown that hemorphins modulate calcineurin activity by binding with CaM [3, 8]. Studying direct interactions between CaM and with μ -opioid receptor (MOR) a possible CaM binding motif in third intracellular loop of MOR has been revealed and a novel Ca^{2+} /CaM signalling pathway of opioid receptors in the regulation of transcriptional activity was suggested. Based on our own data received [3-4, 6, 8] and the latter mentioned finding we proposed that molecular mechanisms of hemorphins action on immune and nervous system involve integration of Ca^{2+} /calmodulin /calcineurin/NFAT signalling pathway with MOR function. Our recent finding, indicating that hemorphin-7 inhibits the DNA binding activity of NFAT transcription factor [7], supports this hypothesis. It has been shown that hemorphin-7 have a capacity to release of MOR agonist β -endorphin [21]. Importantly, the plasma glucose lowering action of anti-diabetic drug metformin involves increase of β -endorphin

secretion from adrenal gland to stimulate MOR, leading to glucose transporter 4 (GLUT-4) gene expression [10]. Taking into consideration above mentioned we conclude that our hypothesis can be valid for plasma glucose-lowering effect of hemorphin as well.

Because calcineurin/NFAT pathway is responsible for production of TNF α on gene transcription level [28], we expected that LVV-H3 would inhibit significantly the increased plasma level of TNF α (4,1 fold) in streptozotocin-induced diabetic rats, in comparison with the control group, received saline. However, ip administration of LVV-H3 induced modest (1,25 fold), but statistically significant inhibition of increased plasma level of TNF α in diabetic rats (Fig.2).

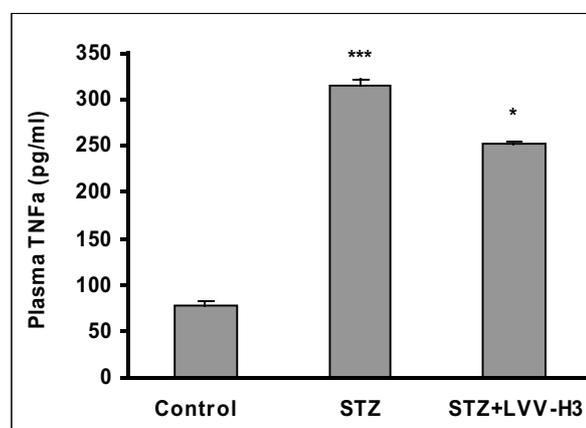


Fig.2. Plasma TNF α levels in STZ-induced diabetic rats and LVV-H3-treated diabetic rats.

***Significantly different from control group ($p < 0.001$) for STZ group; *significantly different from STZ group ($p < 0.05$) for STZ+LVV-H3 group (one-way ANOVA).

It is suggested that other endogenous compounds may possibly be responsible for modest effect of LVV-H3 on increased plasma level of streptozotocin-induced diabetic rats.

The plasma levels of corticosterone in streptozotocin-induced diabetic rats were increased significantly (2,8 fold) in comparison with plasma levels of corticosterone in control group received saline administration. The *in vivo* administration of LVV-H3 induced significant inhibition of increased plasma level of corticosterone (1.61 fold) in comparison with plasma levels of diabetic rats, which were not treated by LVV-H3 (Fig.3).

Recently, we have identified for the first time peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase A (cyclophilin A) among the list of proteins that are differently expressed/regulated in healthy mouse brain by hemorphins, using two different quantitative proteomic methods: ICPL (isotope-coded protein label) and 2-D DIGE (2-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis) [6]. It is

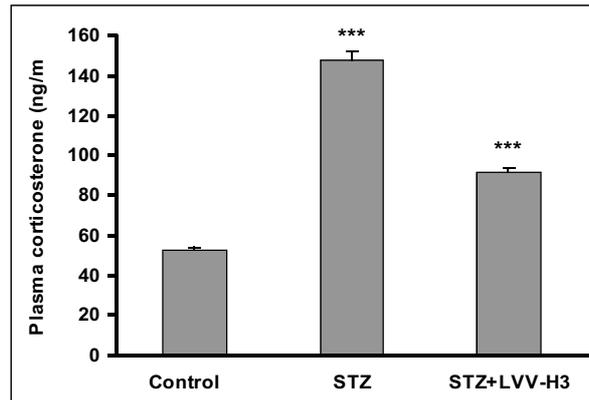


Fig.3. Plasma corticosterone in STZ-induced diabetic and LVV-H3-treated diabetic rats. *** Significantly different from control group ($p < 0.001$) for STZ group and significantly different from STZ group ($p < 0.001$) for STZ+LVV-H3 group (one-way ANOVA).

worthy of mentioning that the immunosuppressive drugs cyclosporin A (CsA) and FK506 are inhibitors of calcineurin. They are natural, but not endogenous compounds. Both these compounds exert their inhibitory action on calcineurin activity by binding to immunophilins (cyclophilin A and FKBP12, respectively) [20]. It is suggested that hemorphins may be endogenous ligands for immunophilins (Iphs). Iphs interact with glucocorticoid receptor (GR), regulate nuclear translocation of GR and steroid receptor signalling [24]. It is suggested that by modulation of immunophylin expression, hemorphins may affect plasma corticosterone levels.

Because immune-neuroendocrine challenge studies demonstrate increased responsiveness of HPA axis in type 2 diabetes mellitus [22], the significant down regulatory effect of hemorphins on increased plasma levels of corticosterone in diabetic rats may have a significant therapeutic potential.

Поступила 17.12.10

**LVVYPW-ի կարգավորիչ ազդեցությունը
իմունաներոէնդոկրինային փոփոխությունների վրա
ստրեստոզոտոցինով խթանված շաքարախտի ժամանակ**

Ֆ. Պ. Սարուխանյան, Ն. Հ. Բարխուդարյան

Ուսումնասիրվել է սինթետիկ LVV-հեմորֆին-3-ի (LVV-H3) ազդեցությունը հիպոթալամ-հիպոֆիզար-մակերիկամային համակարգի ակտիվության վրա ստրեպտոզոտոցինով խթանված դիաբետիկ առնետների մոտ: Շաքարախտը առաջացվել է առնետների մոտ ստրեպտոզոտոցինի (60 մգ /կգ) ներորովայնային մեկ ներարկման միջոցով: Ցույց է տրվել, որ դիաբետիկ առնետների պլազմայում զգալի չափով ավելանում են ուռուցքի նեկրոզի գործոն ալֆայի (TNF α) (4,1 անգամ) և կորտիկոստերոնի (2,8 անգամ) քանակները: LVV-H3-ի (1մգ/կգ) ներորովայնային ներարկման հետևանքով դիաբետիկ առնետների պլազմայում տեղի է ունենում TNF α -ի (1,25 անգամ) և կորտիկոստերոնի (1,61 անգամ) քանակների նվազում: Կալցիներինի խթանված ակտիվությունը դիաբետիկ առնետների ուղեղում (1,75 անգամ) և պլազմայում (1,58 անգամ) զգալի չափով չեզոքացվում է հեմորֆինի ազդեցության տակ: Քննարկված են LVV-H3-ի թերապևտիկ հնարավորությունները և ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները:

Регуляторное воздействие LVVYPW на иммунонейроэндокринные изменения при стрептозотацин-индуцированном диабете

Փ.Ս. Տարուխանյան, Ն.Ա. Բարխուդարյան

Было исследовано воздействие синтетического геморфина LVVYPW (LVV-геморфин-3, LVV-H3) на активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Диабет был индуцирован разовой внутривентриальной инъекцией стрептозотацина (60 мг/кг). У диабетических крыс были зарегистрированы повышенные концентрации в плазме фактора некроза опухолей-альфа (TNF α) (4,1 раза) и кортикостерона (2,8 раза). Внутривентриальная инъекция LVV-H3 (1 мг/кг) привела к снижению концентрации в плазме как TNF α (1,25 раза), так и кортикостерона (1,61 раза). Повышенная активность кальцинейрина в мозгу (1,75 раза) и в плазме (1,58 раза) у диабетических крыс была нейтрализована в результате инъекции LVV-H3. Обсуждаются терапевтический потенциал LVV-H3 и механизмы его действия при патофизиологии диабета.

References

1. Anthony F.A., Merat D.L., and Cheung W.Y. A spectrofluorimetric assay of calmodulin-dependent protein phosphatase using 4-methylumbelliferyl phosphate. *Anal. Biochem.*, 1986, 155:103-107.
2. Astort F., Repetto E.M., Martínez Calejman G., Cipelli J.M., Sánchez R., Di Gruccio J.M., Mercáu M., Pignataro O.P., Arias P., Cymeryng C.B. High glucose-induced changes in steroid production in adrenal cells. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2009, 25:477-486.
3. Barkhudaryan N., Oberthuer W., Lottspeich F., Galoyan A. Structure of hypothalamic coronar-constrictory peptide factors. *Neurochem. Res.*, 1992, 17:1217-1221.
4. Barkhudaryan N., Gambarov S., Gyulbayazyan T., Nahapetyan K. LVV-hemorphin-4 modulates Ca²⁺/calmodulin-dependent pathways in the immune system by the same mechanism as in the brain. *J. Mol. Neurosci.*, 2002, 18:203-210.
5. Barkhudaryan N.H., Sarukhanyan F.P., Garybyan D.V., Stepanyan H.M., Grigoryan I.E., Dalyan Y.B. LVVYPW demonstrates the ability to affect DNA structure. *Proc. Int. Conf. "Biotechnology and health" & DAAD Alumni seminar, Yerevan, 2009*, p. 21-29.
6. Barkhudaryan N., Zakaryan H., Sarukhanyan F., Gabrielyan A., Dosch D., Kellermann J., Lottspeich F. Hemorphins act as homeostatic agents in response to endotoxin-induced stress. *Neurochem. Res.*, 2010, 33:925-933.
7. Barkhudaryan N. H., Hunanyan O.V., Gabrielyan A.V., Serfling E. Hemorphin-7 regulates DNA-binding activity of NF-AT, AP-1 and NF-κB transcription factors in stimulated Jurkat T cells. *Blood (Ministry Health RA)*, 2010, 10:70-74.
8. Barsegyan K., Barkhudaryan N., Galoyan A. The investigation of the effect of native and synthetic coronar-constrictory peptide factors on Ca²⁺, calmodulin-dependent phosphoprotein phosphatase activity. *Neurokhimiya (RAS & NAS RA)*, 1992, 11:141-149.
9. Chan O., Inouye K., Vranic M., Matthews S.G. Hyperactivation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in streptozotocin-diabetes is associated with reduced stress responsiveness and decreased pituitary and adrenal sensitivity. *Endocrinology*, 2002, 143:1761-1768.
10. Cheng J.-T., Huang C.-C., Liu I.-M., Tzeng T.-F., Chang C.J. Novel Mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 2006, 55:819-825.
11. Csehi S.B., Mathieu S., Seifert U., Lange A., Zweyer M., Wernig A., Adam D. Tumor necrosis factor (TNF) interferes with insulin signaling through the p55 TNF receptor death domain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 329:397-405.
12. Fonina L.A., Mikhailova A.A., Kirilina E.A., Guryanov S.A., Efremov M.A., Petrov R.V. Specific binding of myelopeptide to target cells. *Dokl. Biol. Sci.*, 2001, 38:579-581.
13. Fruitier-Arnaudin I., Cohen M, Nervi S., Bordenave S., Sannier F., Piot J.M. Reduced level of opioid peptides, hemorphin-7 peptides, in serum of diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26:2480.
14. Gambarov S., Gyulbayazyan T., Gabrielyan A., Avetisian N., Barkhudaryan N. Hemorphins and neuro-immune-endocrine interactions. *Allergology and Immunology*, 2008, 9:447-448.
15. Glamsta E.-L., Meyerson B., Silberring J., Terenius L., Nyberg F. Isolation of a hemoglobin-derived opioid peptide from cerebrospinal fluid of patients with cerebrovascular bleedings. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1992, 184:1060-1066.
16. Hallak H., Ramadan B., Rubin R. Tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) by oxidant stress in cerebellar granule neurons: modulation by N-methyl-D-aspartate through calcineurin activity. *J. Neurochem.*, 2001, 77:63-70.
17. Hens J.J.H., De Wit M., Ghijsen W.E.J.M., Leenders A.G.M., Boddeke H.W.G.M., Kissmehl R., Wiegant V.M., Weller U., Gispen W.-H., and De Graan P.N.E. Role of calcineurin in Ca²⁺-induced release of catecholamines and neuropeptides. *Neurochem.*, 1998, 7:1978-1986.
18. Krady J.K., Basu A., Allen C.M., Xu Y., LaNoue K.F., Gardner T.W., Levison S.W. Minocycline reduces proinflammatory cytokine expression, microglial activation, and caspase-3 activation in a rodent model of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2005, 54:1559-1565.
19. Lawrence M.C., Bhat H.S., Watterson J.M., Easom R.A. Regulation of insulin gene transcription by a Ca²⁺-responsive pathway involving calcineurin and nuclear factor of activated T cells. *Mol. Endocrinol.*, 2001, 15:1758-1767.

20. Liu J., Farmer J.D., Lane W.S. et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*, 1991, 66:807-815.
21. Nyberg F., Sanderson K., Glamsta E.L. The hemorphins: a new class of opioid peptides derived from the blood protein haemoglobin. *Biopolymers*, 1997, 43:147-156.
22. Oltmanns K.M., Dodt B., Schultes B., Raspe H.H., Schweiger U., Born J., Fehm H.L., Peters A. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 154:25-331.
23. Petrov R.V., Mikhailova A., Fonina L.A. Bone marrow immunoregulatory peptide (myelo-peptides): isolation, structure, and functional activity. *Biopolymers*, 1997, 43:139-146.
24. Pratt W.B., Toft D.O. Regulation of signaling protein function and trafficking by hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp. Biol. Med.*, 2003, 228:111-133.
25. Sanderson Nydahl K., Pierson J., Nyberg F., Caprioli R.M., Andren P.E. In vivo processing of LVV-hemorphin-7 in rat brain and blood utilizing microdialysis combined with electrospray mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrum*, 2003, 17:838-844.
26. Sarukhanyan F., Kellermann J., Barkhudaryan N. Molecular mechanisms of plasma glucose-lowering effect of LVVYPW in streptozotocin-induced diabetic rats. Abs. 35th FEBS Congress (Gothenburg, Sweden, June 26-July 1, 2010). *FEBS J.*, v. 277, Suppl.1, 2010, p.60.
27. Satoh J., Yagihashi S., Toyota T. The possible role of tumor necrosis factor-alpha in diabetic polyneuropathy. *Exp. Diabetes Res.*, 2003, 4:65-71.
28. Serfling E., Berberich-Siebelt F., Chuvpilo S. et al. The role of NF-AT transcription factors in T cell activation and differentiation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1498:1-18.
29. Siragy H.M., Award A., Abadir P., Webb R. The angiotensin II type 1 receptor mediates renal interstitial content of tumor necrosis factor alpha in diabetic rats. *Endocrinology*, 2003, 144: 2229-2233.
30. Stentz F.B., Kitabchi A.E. De novo emergence of growth factor receptor in activated human CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. *Metabolism*, 2004, 53:117-122.
31. Wang D., Tolbert L.M., Carlson K.W., Sadee W. Nuclear Ca²⁺/calmodulin translocation activated by μ -opioid (OP3) receptor. *J. Neurochem.*, 2000, 74:1418-1425.
32. Yakel J.L. Calcineurin regulation of synaptic function: from ion channels to transmitter release and gene transcription. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1997, 18:124-134.

УДК 616.988.23

Чувствительность циркулирующих в Армении патогенных и условнопатогенных микроорганизмов к дезинфектантам

**Ж. Р. Бабаян, Ю.Т. Алексанян, А.В. Маргарян,
А.Э. Казарян, А.В. Бабаханян**

*НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А.Б. Алексаняна МЗ РА
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: патогенные и условнопатогенные микроорганизмы, чувствительность, хлораминорезистентность, дезинфицирующие средства, четвертичные аммониевые соединения, бактерицидная активность

Широкое распространение острых кишечных и внутрибольничных инфекций, вызываемых патогенными и условнопатогенными микроорганизмами, представляет для здравоохранения весьма важную эпидемиологическую и клиническую проблему.

В комплексе работ, проводимых с целью совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения инфекционных заболеваний, существенное значение придается прерыванию путей передачи инфекций обеззараживанием объектов внешней среды высокоактивными антимикробными средствами [6]. Несмотря на многочисленность существующих дезинфектантов [3,5], в Армении в настоящее время продолжают широко использовать в медицинской практике хлорсодержащие вещества (хлорамин, гипохлориты). Использование на протяжении десятилетий в стационарах республики указанных средств привело к возникновению и резкому увеличению хлораминорезистентных форм микроорганизмов, вследствие чего снизилась эффективность проводимых дезинфекционных мероприятий [1].

В Армении дезинфицирующие средства промышленностью не производятся, а импортируются из других стран. Однако их доступность для широкого применения в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) нередко лимитируется высокой ценой такой продукции [7]. Ввиду этого представляются перспективными отечественные разработки дезинфекционных средств, которые в ряде случаев не только не уступают зарубежным аналогам, но даже превосходят их по своей активности [2].

Целью настоящей работы явилось изучение чувствительности некоторых представителей патогенных и условнопатогенных микроорганизмов, циркулирующих на территории Армении, к широко применяемому в ЛПУ хлорамину, а также ко вновь синтезированным и разработанным в республике дезинфицирующим средствам А-660 и композициям на основе А-660 и пероксида водорода (ПВ).

Материал и методы

Для определения степени устойчивости микроорганизмов к хлорамину изучена чувствительность некоторых видов патогенных и условнопатогенных бактерий. Объектами исследования служили 476 штаммов (шт.) микроорганизмов: *Salmonella typhimurium* (96шт.), *Shigella flexneri* (69шт.), *Shigella sonnei* (11шт.), *Yersinia enterocolitica* (119 шт.), *Proteus mirabilis* (48шт.), *Proteus vulgaris* (79 шт.), *Staphylococcus aureus* (54 шт.), выделенных от больных, носителей и предметов внешней среды.

Изучена также чувствительность выявленных хлораминорезистентных 112 штаммов микроорганизмов : *S. typhimurium* (29 шт.), *S. flexneri* (20 шт.), *Y. enterocolitica* (24шт.), *P. mirabilis* (13 шт.), *P. vulgaris* (14 шт.), *S. aureus* (12 шт.) в отношении вновь синтезированных и разработанных в республике дезинфицирующих средств А-660 (поверхностно-активное четвертичное аммониевое соединение) и композиции на основе А-660 и ПВ.

Антимикробную активность определяли методом обеззараживания батистовых тест-объектов размером 5x10мм, обсемененных взвесью микробной культуры, приготовленной на стерильной водопроводной воде, содержащей 2 млрд микробных клеток в 1мл, из расчета 20мл суспензии на 50 штук батистов [4]. В опытах использовали бактерии в виде суспензии суточных культур. Контаминированные тест-объекты, подвергнутые воздействию дезинфектанта (из расчета на каждый тест-объект 0.5 мл раствора), после истечения определенного времени (5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут) отмывали в растворе нейтрализатора (0.5% раствор гипосульфита натрия для хлорамина и 0.1% раствор сульфолола для А-660 и композиции на его основе), стерильной водопроводной воде и помещали в пробирки с мясо-пептонным бульоном. Посевы с культурами бактерий выращивали в термостате при температуре 37°C в течение 7 суток. О наличии роста судили по помутнению бульона. Окончательные результаты учитывали после высева на твердые питательные среды и микроскопирования мазков, приготовленных с проросших колоний.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

С целью выяснения степени устойчивости микроорганизмов, циркулирующих на территории Армении, к дезинфектантам за 2005-2010гг. изучена чувствительность 476 штаммов вышеуказанных бактерий к 0.1% раствору хлорамина (маркеру госпитальных штаммов микроорганизмов). В результате было установлено, что из всего числа (476шт.) исследованных микроорганизмов 216 штаммов (45.4%) проявляли чувствительность к 0.1% раствору хлорамина и погибали в течение 5-10 минут (таблица). Среднюю устойчивость проявляли 148 шт. (31.1%): губительное действие наступало в течение 15-20 минут. А остальные 112шт. (23.5%) оказались высокоустойчивыми и не погибали в течение 25 и более минут.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлен высокий процент устойчивых (23.5%) и среднеустойчивых (31.1%) к хлорамину штаммов в популяциях как патогенных, так и условнопатогенных микроорганизмов, циркулирующих на территории Армении.

Таблица

Чувствительность некоторых видов микроорганизмов, циркулирующих в Армении, к 0.1% раствору хлорамина

Вид микроорганизмов	Количество штаммов	Чувствительные		Средне-устойчивые		Устойчивые	
		абс. число	% ± m	абс. число	% ± m	абс. число	% ± m
<i>S. typhimurium</i>	96	41	42.7±5.0	26	27.1±4.5	29	30.2±4.7
<i>S. flexneri</i>	69	28	40.6±5.9	21	30.3±5.5	20	29.1±5.5
<i>S. sonnei</i>	11	8	72.7±14.1	3	27.3±14.1	-	-
<i>Y. enterocolitica</i>	119	59	49.6±4.6	36	30.2±4.2	24	20.2±3.7
<i>P. mirabilis</i>	48	24	50.0±7.2	11	22.9±6.1	13	27.1±6.4
<i>P. vulgaris</i>	79	34	43.1±5.6	31	39.2±5.5	14	17.7±4.3
<i>S. aureus</i>	54	22	40.7±6.7	20	37.1±6.6	12	22.2±5.6
Всего	476	216	45.4±2.3	148	31.1±2.1	112	23.5±1.9

Проведены также исследования по изучению чувствительности выявленных нами хлораминорезистентных 112 штаммов патогенных и условнопатогенных микроорганизмов в отношении вновь синтезированных и разработанных в республике дезинфицирующих средств А-660 и композиции на основе А-660 и ПВ. Были исследованы 0.025% водный раствор А-660 и 0.01% раствор композиции на основе А-660 и ПВ. Установлено, что все испытанные хлораминорезистентные штаммы микроорганизмов проявляли чувствительность в отношении новых дезинфицирующих средств и погибали в течение 5-10 минут под воздействием 0.01-0.025% водных растворов указанных средств.

Таким образом, сравнивая результаты изучения антимикробной активности А-660 и композиции на основе А-660 и ПВ с активностью

0.1% раствора хлорамина, можно заключить, что разработанные в Армении оба средства обладают высокой бактерицидной активностью, которая в 4-10 раз превосходит активность широко используемого в медицинской практике раствора хлорамина. Изученные препараты – перспективные антимикробные эффективные средства, которые можно применять для проведения профилактической, текущей и заключительной дезинфекции в ЛПУ.

Поступила 14.04.11

**Հայաստանում շրջանառող ախտածին և պայմանական
ախտածին մանրէների զգայունությունը ախտահանիչների
նկատմամբ**

**Ժ.Ռ. Բաբայան, Յու.Թ. Ալեքսանյան, Ա.Վ. Մարգարյան,
Ա.Է. Ղազարյան, Ա.Վ.Բաբախանյան**

Հայաստանում շրջանառվող մանրէների զգայունությունը ախտահանիչների նկատմամբ պարզելու նպատակով 2005-2010թթ. ընթացքում ուսումնասիրվել են հիվանդներից, արտաքին միջավայրի առարկաներից անջատված թվով 476 ախտածին և պայմանական ախտածին մանրէների շտամների զգայունությունը բուժ. կանխարգելիչ հիմնարկներում լայնորեն կիրառվող քլորամինի 0.1% լուծույթի հանդեպ: Սահմանվել է այդ մանրէների բարձր և միջին կայունություն քլորամինի նկատմամբ, որը կազմել է համապատասխանաբար 23.5 և 31.1%: Հայտնաբերվել է, որ քլորամինակայուն բոլոր մանրէները ցուցաբերել են զգայունություն նոր ախտահանիչ միջոցներ՝ Ա-660-ի և Ա-660-ի ու ջրածնի պերօքսիդի հիման վրա մշակված համախառնուրդի 0.01-0.025% լուծույթի հանդեպ:

**The sensitivity of circulating in Armenia pathogenic and conditional
pathogenic microorganisms towards disinfectants**

**Zh. R. Babayan, Yu. T. Aleksanyan,
A.V. Margaryan, A.E. Ghazaryan, A.V. Babakhanyan**

During 2005-2010 period it was investigated the sensitivity of 476 pathogenic and conditional pathogenic microorganisms isolated from patients and environmet objects in Armenia's hospitals towards chloramines (0.1% concentration) often applied in disinfection. A high resistance of 23.5% and

moderate resistance of 31.1% of those microorganisms towards the chloramine was established. All chloramine-resistant bacteria appeared to show sensitivity to the new disinfectants A-660 (quaternary ammonium compounds) and complex of A-660 with hydrogen peroxide in concentrations 0.01-0.025%.

Литература

1. *Бабаян Ж.Р., Алексанян Ю.Т., Гукасян Г.Б.* Чувствительность к дезинфектантам и антибиотикам патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, циркулирующих в Армении. Вестник МАНЭБ, 2005, т. 10, 5, с 111-115.
2. *Бабаян Ж.Р.* Бактерицидная и дезинфицирующая активность разработанных в Армении новых средств и чувствительность циркулирующих в республике микроорганизмов к дезинфектантам. Автореф. дис... д.м.н., Ереван, 2005.
3. *Замятина Н.А., Элбакян Р.М., Куприянов В.В.* Комплексная оценка вирулицидной активности дезинфектантов на основе четвертичных аммониевых соединений. Журн. Эпидемиол. и инф. болезни, 2007, 1, с. 37-41.
4. Инструкция по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих средств. М., N 739-68.
5. *Пантелева Л.Г.* Средства и методы дезинфекции при ротавирусной инфекции в лечебно-профилактических учреждениях, других инфекционных очагах. Журн. Дезинфекционное дело, 2003, 2, с. 29-33.
6. *Шандала М.Г.* Состояние и перспективы разработки новых дезинфектологических технологий. Журн. Эпидемиол. и инф. болезни, 2000, 2, с. 4-7.
7. *Шандала М.Г.* Современное состояние и возможности перспективы решения проблемы тестирования вирулицидности дезинфицирующих средств. Журн. Эпидемиол. и инф. болезни, 2005, 2, с. 42-43.

УДК 619: 616.995. 132.6:636:612.017

Действие иммуностимулирующего препарата “Эхинацея Гексал” и растительного антигельминтика на систему “паразит-хозяин” при экспериментальном трихинеллезе крыс

А.В.Зангинян

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

Ключевые слова: трихинелла, иммуностимулятор, фитопрепараты, РНК, гликоген, естественная резистентность

Основной метод лечения паразитарных инвазий – специфическая химиотерапия. Вместе с тем остается ряд гельминтозов, химиотерапия которых практически не разработана или далека от совершенства (трихинеллез, эхинококкоз, опистархоз и др.). Даже при эффективной химиотерапии внезапное устранение паразита с одновременным прекращением его иммунодепрессивного воздействия и поступлением в ткани значительного количества продуктов распада погибших паразитов может способствовать вспышке иммунопатологических реакций.

Актуальность использования лекарственных растений возросла в последние десятилетия. Преимуществом фитопрепаратов является их малая токсичность и возможность длительного применения без существенных побочных явлений.

Целью нашей работы явилось изучение влияния растительного иммуностимулятора и фитопрепаратов на структуру и функциональную активность тканей личинок трихинелл и их хозяев при экспериментальном трихинеллезе крыс.

Материал и методы

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 150-170 г. Животные были разделены на 5 групп по 5 голов в каждой. Первая группа – интактная, вторая – заражалась смешанной инвазией личинками трихинелл, третья – заражалась смешанной инвазией личинками трихинелл и получала фитоантигельминтик в течение 5 дней с 16-го дня после заражения. Четвертая – заражалась смешанной инвазией личинками трихинелл и в течение 5 дней до заражения получала иммуностимулятор растительного происхождения. Пятая – заражалась смешан-

ной инвазией личинками трихинелл и получала иммуностимулятор в течение 5 дней до заражения и фитоантигельминтик в течение 5 дней с 16-го дня после заражения.

Доза заражения на животного составила по 10 личинок *Trichinella spiralis* и *T.pseudospiralis* на 1 г массы тела.

В качестве растительного сбора из лекарственных растений были использованы: цветки полыни цитварной (*Fl.Artemisia citvarnia L.*), бес- смертник песчаный (*Helichrysum arenarium L.*) и цветки пижмы обыкновенной (*Fl.Tanacetum vulgare L.*) в соотношении соответственно: 0,5: 1: 3. Животные получали препарат вольным способом с кормом в дозе 50 мг/кг массы тела.

В качестве иммуностимулятора нами был использован препарат “Эхинацея Гексал”, активной составной частью которого является сок из свежей цветущей травы эхинацеи пурпурной (100 г раствора содержит 80 г сока из свежей цветущей травы эхинацеи пурпурной –1,5-2,5:1) [1,3,4]. Забор образцов крови проводили натошак из хвоста на 35-й день после заражения. Часть каждого образца (цельная кровь) использовали для определения фагоцитарной активности лейкоцитов, Т-лимфоцитов и эозинофилов. Из другой части получали сыворотку, которую использовали для определения общей гемолитической активности комплемента, лизоцимной и бактерицидной активности крови. Животные были вскрыты под наркозом на 35-й день после заражения.

Нами были учтены следующие факторы естественной резистентности: бактерицидная активность сыворотки крови, которую определяли фотонейлометрическим методом, основанном на учете изменений оптической плотности среды [6]; лизоцимная активность сыворотки крови исследуется на стерильной сыворотке. В качестве индикатора активности лизоцима применяли суточную культуру *Micrococcus lysodeicticus*, выращенную на МПА по обычной методике. Культуру смывали 0,5% стерильным раствором поваренной соли и доводили по оптическому стандарту до 1 млрд микробных тел в 1 мл.

Нами применялся фотоэлектроколориметрический метод определения лизоцимной активности сыворотки крови, модифицированный отделом зоогигиены Украинского научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии (Марков Ю.М. и др., 1974 [цит. по 6]), комплементарную активность сыворотки крови определяли с помощью колориметрической методики, описанной Г.Ф.Вагнером(1963) [цит. по 6], фагоцитарная активность выражается процентным отношением активных лейкоцитов, участвовавших в фагоцитозе, к общему числу подсчитанных нейтрофильных лейкоцитов. Определяли фагоцитарную активность лейкоцитов по В.С.Гостеву (1950) [цит. по 6].

Для оценки Т-системы иммунитета нами ставилась реакция спонтанного комплементарного розеткообразования, количественное изучение

T-лимфоцитов проводили в реакции спонтанного розеткообразования по M.Joundal (1872) [цит. по 6].

Результаты исследований обработаны статистически с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различия двух средних значений, полученных в разных условиях опытов, определяли по критерию Стьюдента .

Результаты и обсуждение

У контрольно-зараженных животных наблюдались ангиомиозит, гепатит, холангит и эрозивно-геморрагический энтероколит. Все заболевания имели неспецифический аллергический характер [2,5].

Применение “Эхинацеи Гексал” в течение пяти дней до заражения крыс личинками трихинелл дало положительный эффект. В частности, в мышечной ткани патомикроморфологические изменения были более сглажены по сравнению с таковыми у контрольно-зараженных животных.

Стимулировались гипертрофия ядер и перераспределение их в саркоплазме. Часть личинок *T.spiralis* и *T.pseudospiralis* задерживалась и погибала в капиллярах эндо- и перимизия. Задерживалась во времени инкапсуляция личинок *T.spiralis*. Интенсифицировалась клеточно-воспалительная реакция, особенно в периваскулярной области, вокруг личинок *T.pseudospiralis* и по полюсам капсул с личинками *T.spiralis*. В инфильтрате преобладали лимфоидные элементы, но также присутствовали и плазматические клетки. В печени увеличивалось количество купферовых клеток, они были гипертрофированными, а в цитоплазме выявлялись темные гранулы. Увеличивалось количество двухъядерных гепатоцитов и уменьшалось число клеток, находящихся в состоянии мутного набухания. В паренхиме, особенно в области дисконпозиции трабекул, обнаруживались очаги круглоклеточной инфильтрации. В кишке заметно снижались слизеобразующая функция бокаловидных клеток и дескваматозная реакция. Реактивные центры лимфатических фолликулов резко активизировались в отношении продуцирования лимфобластов и лимфоцитов. Увеличилась степень инфильтрации собственной пластинки оболочки ворсинок лимфоцитами, мононуклеарами и эозинофилами.

Количество и распределение таких жизненно важных соединений, как РНК и гликоген были близки к показателям, имеющимся у личинок контрольно-зараженных животных. Максимальную положительную реакцию на присутствие РНК и гликогена проявили стихоциты. Сильные пиронинофилия и ШИФФ-реакция были характерны для гиподермы и плазматических сумок соматических мышечных клеток: РНК окрашивалась диффузно, а гликоген концентрировался в плотные глыбки. Умеренные реакции, идентифицирующие РНК и гликоген, были типичны для средней и генитальных желез личинок. Что касается капсул с заклю-

ченными в них личинками *T.spiralis*, то только в наружном слое капсул проявилась умеренная реакция на присутствие кислых полисахаридов; в интракапсулярной саркоплазме гликоген и РНК отсутствовали.

В мышцах, печени и тонких кишках крыс содержание РНК и гликогена было несколько повышено, по сравнению с таковыми в аналогичных органах контрольно-зараженных животных. Однако характер цито- и гистотопографии этих соединений не изменился. По сравнению с интактными животными, в печени которых пиронинофилия и ШИК-реакция были чрезвычайно интенсивными, а РНК и гликоген распределялись в гепатоцитах равномерно, в печени крыс, получавших биостимулятор до заражения, так же как и в печени контрольно-зараженных крыс, интенсивность реакций на гликоген и РНК варьировала от умеренной до относительно слабой, причем эти соединения распределялись зонально.

После терапии инвазированных животных фитоантигельминтиком в течение пяти дней с 16-х суток после заражения наблюдалась деструкция личинок трихинелл обоих видов и капсул вокруг личинок *T.spiralis*. Так, изменялись форма и контуры большинства капсул, а гиалиновый слой имел фестончатый вид, вследствие неравномерного утолщения. Внутрикапсулярная саркоплазма сильно вакуолизировалась или полностью превращалась в грубозернистую массу, но во всех случаях отделялась от тела личинок *T.spiralis*. В некоторых капсулах наблюдались некроз и лизис внутрикапсулярной саркоплазмы. По полюсам капсул резко активизировалась клеточно-воспалительная реакция: инфильтрат включал лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, гистиоциты и фибробласты. У большинства личинок *T.spiralis* и *T.pseudospiralis* нарушались тинкториальные свойства кутикулы, она становилась грубобугорчатой и местами отторгалась от гиподермы. Гиподерма и плазматические отделы мышечных клеток сильно вакуолизировались. На препаратах выявлялись погибшие личинки *T.pseudospiralis*. Некротизированные личинки замещались обширным и плотным клеточно-воспалительным инфильтратом, в состав которого входили лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, плазматические и гигантские многоядерные клетки. Фрагменты погибших личинок *T.spiralis* лизировались внутри капсул.

В мышцах, печени и тонких кишках ослаблялись признаки патогенеза и наблюдались характерные черты компенсаторных и регенеративных процессов. В частности, в мышечной ткани формировались соединительнотканые рубцы, замещавшие разрушенные мышечные волокна и их фрагменты. Компенсаторная гипертрофия была характерна прежде всего для ядер миосимпласта. Наблюдалось перераспределение ядер: многие из них перемещались в периферические зоны саркоплазмы и цепочкой располагались под сарколеммой. Это явление свидетельствовало о тенденции к восстановлению нормальной структуры мышечных волокон.

Иногда встречались амиотические деления ядер, вследствие чего увеличивалось число ядер, утраченных в результате кариопикноза и кариорексиса.

В печени наблюдалось частичное восстановление структуры и архитектоники трабекул, особенно в маргинальных зонах печеночных долек. Увеличивалось число двухъядерных гепатоцитов; многие из них были гипертрофированными. У пролеченных крыс подвергались обратному развитию дистрофические изменения большинства гепатоцитов. В результате фитотерапии в целом снижалась инфильтрация паренхимы печени лейкоцитарными элементами. Остаточные следы инфильтрации сохранялись вокруг желчных протоков, полнокровных расширенных центральных вен и портальных венозных сосудов. Ширина просветов синусоидов, а также количество и размеры купферовых клеток приближались к норме.

В кишках наблюдались ослабление дескваматозной реакции и восстановление структуры ворсинок. Слизеобразующая функция бокаловидных клеток и их размеры приближались к норме. В энтероцитах уменьшалось количество интраэпителиальных лимфоцитов.

Гистохимические исследования показали, что после лечения крыс фитоантигельминтиком в тканях выживших личинок трихинелл обоих видов были довольно слабыми реакция на гликоген и пиронинофилия. Исключением явились стихоциты среднего и заднего отделов стихозомы, показавшие умеренные пиронинофилию и ШИК-реакцию. В стенке капсул с заключенными личинками *T. spiralis* выявлялись кислые мукополисахариды. В мышцах, печени и кишке крыс в целом значительно интенсифицировались синтез РНК и образование гликогена. Изменились также цито- и гистотопография РНК и гликогена.

После сочетанного применения двух фитопрепаратов (биостимулятора в течение пяти дней до заражения и фитоантигельминтика в течение пяти дней с 16-ых суток после инвазии) патомикроморфологические изменения личинок и капсул оставались такими же, как и после терапии одним фитоантигельминтиком. В целом не изменялись микроструктура и характер компенсаторных и восстановительных процессов в мышцах, печени и кишке крыс. Однако в печени наблюдалась определенная интенсификация регенерации, одной из черт которой было увеличение двухъядерных гепатоцитов.

Содержание и топография РНК и гликогена в тканях выживших личинок *T. spiralis* и *T. pseudospiralis*, а также в мышцах, печени и кишке крыс оставались на том же уровне и в тех же пределах, что и после действия одного фитоантигельминтика.

Фитоантигельминтный препарат существенно снижал интенсивность инвазии и показатели неспецифического иммунитета (таблица). По

Таблица

Показатели неспецифического иммунитета экспериментальных животных под действием иммуностимулятора и фитоантигельминтика (n = 5)

Группа	Комплементарная активность, %	Количество эозинофилов, %	Т-лимфоциты, %	Лизоцимная активность, %	Бактерицидная активность, %	Фагоцитарная активность, %
I-контроль, интактные	11,5 ± 0,92	2,66 ± 0,24	21,00 ± 4,59	21,6 ± 1,72	61,6 ± 5,54	64,40 ± 5,79
II-контроль, зараженные	14,3 ± 1,14 *	6,28 ± 0,56 **	66,88 ± 2,15**	32,62 ± 1,01**	71 ± 2,48*	79,88 ± 3,99*
III-применение фитопрепарата	11 ± 0,88 *	11,7 ± 1,05 **	44,28 ± 3,54**	16,97 ± 1,35**	44,7 ± 3,57**	70,98 ± 5,67*
IV-применение иммуностимулятора	13 ± 1,17 *	4,7 ± 0,42 **	42,8 ± 3,15	28 ± 2,52**	68 ± 6,12**	70 ± 6,3*
V-иммуностимулятор + фитопрепараты	12 ± 1,2 *	3,7 ± 0,37 **	32,2 ± 2,89	28 ± 2,52**	67 ± 6,03**	69 ± 6,21*

* P > 0,05 ; **P > 0,01

сравнению с контрольно-зараженными животными комплементарная активность крови снизилась и составила 11±0,88%; количество эозинофилов и Т-лимфоцитов соответствует 87,1 и 64,8%, лизоцимная активность сыворотки крови, бактерицидная и фагоцитарная активность соответственно 34,5; 44,5 и 58,5%. Интенсивность инвазии составила 10,4 личинки/г, что по отношению с контрольно-зараженными животными меньше на 68%.

Таким образом, препарат “Эхинацея Гексал” , применяемый с кормом в течение 5 дней до заражения крыс личинками трихинелл в дозе 70 мг/кг массы тела проявлял свойства иммуномодулятора. В тканях зараженных животных интенсифицировался клеточный иммунитет. Наблюдались гибель и резорбция личинок трихинелл.

Действие данного фитопрепарата-антигельминтика было впервые изучено на мышечный трихинеллез у крыс. Фитоантигельминтик, применяемый в течение 5 дней, начиная с 16-го дня после заражения, проявлял выраженное трихинеллоцидное действие. В мышцах, печени и тонких кишках животных наблюдалось усиление синтеза РНК и гликогена, ослабление патоморфогенеза и устойчивые признаки компенсаторных и регенеративных процессов.

Поступила 06.12.09.

“Էխինացեա Հեքսալ” պրեպարատի և բուսական հակահելմինտիկի իմունախթանիչ ազդեցությունը մակաբույծ - տեր համակարգի վրա առնետների փորձարարական տրիխինելոզի ժամանակ

Հ. Վ. Զանգինյան

Պարազիտար վարակների բուժման հիմնական մեթոդը սպեցիֆիկ քիմիոթերապիան է: Կան մի շարք հելմինթոզներ (տրիխինելոզ, էխինոկոկոզ, օպիստարխոզ և այլն), որոնց համար դեռևս քիմիոթերապևտիկ միջոցներ չեն մշակված կամ եղածները հեռու են կատարելությունից: Նույնիսկ առավել արդյունավետ քիմիոթերապևտիկ պատրաստուկները, որոնք ոչնչացնում են մակաբույծին, միաժամանակ կրճատելով նրանց իմունադեպրեսիվ ազդեցությունը, որի հետևանքով հյուսվածքներ են թափանցում նրանց քայքայման արդյունքում առաջացած արգասիքները՝ խթանելով իմունապաթոլոգիական ռեակցիաներ: Այդ իսկ պատճառով վերջին տարիներին առավել արդյունավետ է դարձել դեղաբույսերի օգտագործումը: Բուսական ծագմամբ պատրաստուկների առավելությունը կայանում է նրանց քիչ թունականության և երակարատն օգտագործման հնարավորության մեջ՝ առանց կողմնակի երևույթների:

Աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել բուսական իմունախթանիչի և ֆիտոպատրաստուկի ազդեցության ուսումնասիրությունը տրիխինելի թրթուրների և նրանց տիրոջ հյուսվածքների կառուցվածքի և ֆունկցիոնալ ակտիվության վրա առնետների փորձարարական տրիխինելոզի ժամանակ:

Ուսումնասիրության արդյունքում բացահայտվեց, որ “Էխինացեա Հեքսալ” պատրաստուկը ցուցաբերում է իմունախթանիչ և իմունակարգավորիչ հատկություններ:

Վարակված կենդանիների հյուսվածքներում ակտիվանում է բջջային իմունիտետը և նկատվում է տրիխինելների թրթուրների մահ և քայքայում:

Մեր կողմից պատրաստված և օգտագործված հակահելմինտային բուսական պատրաստուկի փորձարկումն առաջին անգամ կատարվել է առնետների մկանային տրիխինելոզի ժամանակ: Այս ֆիտոհակահելմինտիկը ցուցաբերում է արտահայտված տրիխինելոզի ազդեցություն: Կենդանիների մկաններում, լյարդում և բարակ աղիներում նկատվում է ՌՆԹ –ի և գլիկոգենի սինթեզի ակտիվացում, պաթոմորֆոգենեզի թուլացում, նկատվում են ռեգեներատիվ և կոմպենսատոր պրոցեսներ:

Action of immunostimulant “Echinacea Hexal” and phyto-antihelminic on system “parasite - host” at rat’s experimental trichinellosis

H.V. Zanginyan

The basic method of treatment of parasitic invasions is specific chemotherapy. At the same time there is a line of helminthiases, chemotherapy for which is not actually developed or is far from being successful (trichinellosis, echinococcosis, opisthorchosis etc.).

The urgency of use of medicinal plants has increased last decades, as today we are the witnesses of therapeutic failures and iatrogenic complications.

Advantage of the phitopreparations is in their small toxicity and the possibility of long application without essential by-effects.

The purpose of our job was studying of influence of vegetative immunostimulant and phytopreparations on the structure and functional activity of trichinella’s larvae and their owners tissues at experimental trichinellosis of rats.

Thus, the preparation of echinaceae, used with a forage within 5 days before infection of rats with trichinella’s larvae in a doze of 70 mg/kg of weight of a body showed properties of the immunomodulator. In tissue of the infected animals cellular immunity was intensified. There was observed destruction and resorption of the trichinella’s larvae.

The action of phytopreparation-antihelminic for the first time was investigated on muscle in trichinellosis at rats. Phytoantihelminic used during 5 days after 16 days of infection showed expressed positive action. In muscles, liver and gut of animals there was observed increased synthesis of RNA and glycogen, decreased pathomorphogenesis and stable compensatory and regenerative processes.

Литература

1. *Абрамычева Н.В., Шайдуллина Г.Г., Баширова Р.М., Ямалева А.А., Никитина Т.И.* Оценка иммунной активности эхинацеи пурпурной *Echinacea purpurea* (L.) Moench., выращенной в Башкортостане. Изучение и использование эхинацеи. Мат. Междунар. научн. конф., Полтава, 21–24 сентября 1998 г. Полтава, 1998, с. 97–100.
2. *Бекши О.Я., Никулин Ю.Т., Бекши В.Я., Калинин П.В.* Современные аспекты патогенеза трихинеллеза. Зооантропоноз. болезни, меры профилактики и борьбы. Минск, 1997, с. 151–152.
3. *Винтер Гриффит.* Справочник. Витамины, травы, минералы и пищевые добавки. М., 2000.
4. *Дубинская Г.М., Почерняева В.Ф., Островская Г.Ю., Бобырев В.Н.* Клиническое испытание фруктовых соков с включением экстракта эхинацеи пурпурной. Изучение и использование эхинацеи: Мат. Междунар. научн. конф., Полтава, 21–24 сентября 1998, с. 126–128
5. *Озерецковская Н.Н.* Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ. Мед. паразитология и паразитарные болезни, 2000, 3, с. 3–8.
6. *Плященко С.И., Сидоров В.Т.* Естественная резистентность организма животных. Л., 1979.

УДК 542.61+535.2+615.7+668.113

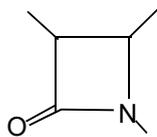
Экстракционно-фотометрическое определение бензилпенициллина красителем тиазинового ряда триметилтионином

Н.О. Геокчян

Кафедра аналитической химии ЕГУ
0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

Ключевые слова: экстракция, фотометрия, реагент-краситель, экстрагент, тиазин, экспресс-метод, молярный коэффициент светопоглощения

Пенициллины являются первыми антимикробными препаратами (АМП), разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу β -лактамовых антибиотиков, который включает также цефалоспорины и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное β -



лактамовое кольцо. β -лактамы составляют основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций. Родоначальником пенициллинов (и, вообще, всех β -лактамов) является бензилпенициллин (пенициллин G, или просто пенициллин H), применяющийся в клинической практике с начала 40-х годов. Из природных пенициллинов в медицинской практике применяются бензилпенициллин (БПЦ) и феноксиметилпенициллин. Другие препараты представляют собой полусинтетические соединения, получаемые в результате химической модификации различных природных АМП или промежуточных продуктов их биосинтеза. Пенициллины (и все другие β -лактамы) обладают бактерицидным эффектом.

По литературным данным, несмотря на наличие разных групп антибиотиков, а также новых эффективных синтетических антибактериальных препаратов, пенициллиновые препараты продолжают занимать значительное место в терапии инфекционных болезней. Бензилпенициллин – антибиотик широкого спектра действия, относится к лекарственным препаратам (ЛП), способным подавлять в организме развитие грамположительных бактерий [9].

Препарат не эффективен в отношении многих грамотрицательных бактерий и вирусов. Низкая активность препарата в отношении бактерий кишечной группы, синегнойной палочки и других микроорганизмов также связана в определенной мере с выработкой ими пенициллиназы. Систематическое поступление антибиотиков в организм человека вызывает различные аллергические реакции, нарушение обмена веществ, подавляет активность некоторых ферментов, нарушает деятельность микрофлоры кишечника. С другой стороны, часто в продуктах питания обнаруживаются остаточные количества лекарственных препаратов, применяемых в целях профилактики и лечения заболеваний домашних животных и птицы, ускорения их роста, улучшения качества и сохранности кормов и т.д. [7].

К сильнодействующим ЛП, используемым в ветеринарии и животноводстве, относятся антибиотики (в частности бензилпенициллин), которые обладают различными свойствами и спектром действия. Таким образом, наличие антибиотиков в пищевом сырье может отрицательно повлиять на качество выпускаемой продукции.

Остаточные количества антибиотиков регламентируются предельно допустимыми концентрациями (ПДК). Для пенициллина ПДК составляет 0,5 ед/г. Следовательно, определение остаточных количеств антибиотиков как одной из групп лекарственных веществ, получивших широкое распространение, но в то же время обладающих наибольшей потенциальной опасностью для здоровья человека, является одной из актуальных проблем клинической медицины, химии, ветеринарии и пищевой промышленности. Поэтому проблема и разработка новых методов определения микрограммовых количеств бензилпенициллина актуальны и требуют новых избирательных методов определения минимальных количеств препаратов, в частности БПЦ.

Материал и методы

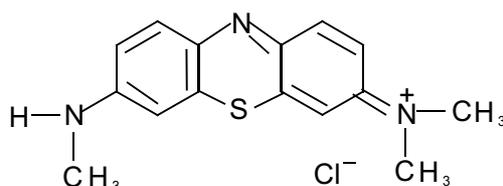
Для количественного определения антибиотиков используют различные физико-химические и биологические методы: это высокоэффективная жидкостная хроматография, тонкослойная хроматография, электрофорез, обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография [8,10-12]. Но эти методы трудоемки и требуют дорогостоящей аппаратуры.

В последние десятилетия одним из наиболее надежных экспрессных высокочувствительных и эффективных методов количественного определения антибиотиков и контроля ПДК являются экстракционно-спектрофотометрические методы с использованием органических основных красителей различных классов [2-4].

Настоящее исследование является продолжением разработки нового экстракционно-фотометрического метода определения малых количеств

БПЦ органическим основным красителем тиазинового ряда триметилтионином (ТриМТН) или Азуром II (Аз.II), который для этой цели нами применяется впервые. В доступной литературе мы не нашли аналогичного сообщения. Из тиазиновых красителей ранее для этой цели нами были применены тетраметилтионин – метиленовый голубой, ТетраМТН – МГ [5] и тионин (ТН) [6].

Формула реагента-красителя



Триметилтионин – Азур II

Запасной раствор БПЦ (натриевая соль) готовили растворением точной навески препарата производства фирмы ОАО “Биосинтез” (Россия) в дистиллированной воде. Рабочие растворы БПЦ готовили ежедневно соответствующим разбавлением запасного раствора. Водный раствор триметилтионина Аз.II готовили растворением точной навески реагента-красителя (квалификации “ч.д.а.”) в дистиллированной воде и отфильтровывали.

Органические растворители квалификации “ч.д.а.” и “х.ч.” использовались без дополнительной очистки. Оптическую плотность (ОП) измеряли на спектрофотометре СФ-16, pH-растворов – на потенциометре ЛПУ-01 со стеклянным электродом.

Результаты и обсуждение

Предварительными опытами было установлено, что натриевая соль бензилпенициллина с катионом Аз.II образует ионный ассоциат (ИА) голубого цвета.

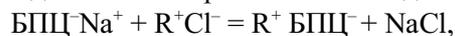
Исследованы оптимальные условия образования и экстракции ИА. В качестве растворителя испытаны хлорпроизводные насыщенных углеводов, бензол и его гомологи, сложные эфиры уксусной кислоты. Из большого числа органических растворителей, а также их бинарных смесей, опробованных для извлечения образующегося ИА, наиболее эффективным оказался дихлорэтан (ДХЭ), который обеспечивает максимальный полезный аналитический сигнал при минимальном фоновом значении. Объемное соотношение водной и органической фаз составляет 2:1 (10 мл+5 мл). Были сняты спектры поглощения дихлорэтановых органических экстрактов образующегося ИА и “холостых”, а также водных

растворов красителя. Во всех случаях максимум светопоглощения наблюдается при одной и той же длине волны $\lambda=655$ нм. Совпадение максимумов светопоглощения может служить косвенным, однако довольно убедительным, доказательством факта образования именно ионного ассоциата. При установлении оптимальной кислотности водной фазы опыты проводили в широком интервале кислотности от рН 1,0–4,70 и 0,5–1,0 моль/л в HCl, а также рН 5,7–5,8 в дистиллированной воде. Максимальное извлечение образующегося соединения наблюдается при рН 5,7–5,8 в дистиллированной воде. Исходя из практических целей оптимальная кислотность водной фазы была принята 5,7–5,8 в дистиллированной воде. Как показали данные, полученные при высоких значениях кислотности, наблюдается резкое понижение значения оптической плотности экстракта ИА при 1,0 N в HCl. Это явление совпадает с химическими свойствами БПЦ. По литературным данным, БПЦ при высоких значениях кислотности не активен, он разлагается при воздействии концентрированных кислот, оснований и окислителей. С другой стороны, БПЦ при высоких значениях кислотности образует неактивную бензилпенициллиновую кислоту, что и отличает его от других антибиотиков. Нами установлено, что при низких значениях кислотности водной фазы экстракция протекает лучше, т.к. при повышении рН повышается значение ОП экстракта образующегося ИА. БПЦ практически полностью извлекается однократной экстракцией при рН 5,7–5,8 в дистиллированной воде в присутствии 1,2–1,8 мл 0,1% раствора Аз.П.

Экстракционное равновесие достигается за 1 минуту. Методом повторной экстракции был определен фактор извлечения ($R=96,0\%$). Окрашенные экстракты ИА устойчивы в течение 110 минут. Диапазон определяемой концентрации БПЦ составляет 5,0–360 мкг БПЦ/мл водной фазы. Кажущийся молярный коэффициент светопоглощения органических экстрактов ИА БПЦ с Аз.П $\bar{\epsilon}_{655} = 1100 \text{ л } \text{Моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

Молярное соотношение между анионом БПЦ и катионом красителя ТриМТН в образующемся ИА было определено методом прямой линии Асмуса и оказалось равным 1:1 [1].

Реакция взаимодействия и образование ИА идет по уравнению



где БПЦ – молекула бензилпенициллина, RCl – молекула ТриМТН (Аз.П).

Таким образом, исходя из полученных экспериментальных данных, нами разработана новая экспрессная методика количественного определения микрограммовых количеств бензилпенициллина в ЛП органическим основным красителем тиазинового ряда – триметилтионином.

Разработанная методика отличается тем, что позволяет определять широкий концентрационный интервал БПЦ как в больших миллиграммовых, так и в микрограммовых количествах. С другой стороны, исходя из

экспериментальных данных, нами установлено, что тиазиновые красители отличаются от других классов основных красителей тем, что как водные растворы, так и ОП экстрактов ИА тиазиновых красителей очень устойчивы во времени. Они не разлагаются даже при действии дневного света, что проявляется неизменностью значений ОП соответствующих экстрактов ИА во времени, этим и обеспечивают воспроизводимые результаты ОП экстрактов ИА.

Таким образом, разработана новая экстракционно-фотометрическая методика количественного определения БПЦ в лекарственных препаратах тиазиновым красителем триметилтионином.

Поступила 14.03.11

Բենզիլպենիցիլինի էքստրակցիոն-ֆոտոմետրիկ որոշումը թիագինային շարքի ներկանյութ՝ եոմեթիլթիոնինով

Ն.Օ. Գյուկչյան

Բենզիլպենիցիլինի և եոմեթիլթիոնինի փոխազդեցությունից առաջացած միությունը (իոնական ասոցիատը) լուծահանելու համար լավագույն էքստրակցիոն է ընտրվել դիքլորէթանը, որն էլ ապահովում է իոնական ասոցիատի էքստրակցիոն օպտիկական խտության մաքսիմալ արժեք, իսկ «կույր» էքստրակցիոն՝ համեմատաբար մինիմալ արժեք: Մաքսիմում լուսակլանում դիտվում է $\lambda=655$ նմ ալիքի երկարության տակ: Ջրային ֆազի օպտիմալ թթվայնության մարզը ընկնում է pH – 5,7–5,8 թորած ջրում:

Եոմեթիլթիոնինի 0,1%-անոց լուծույթի օպտիմալ կոնցենտրացիան է 1,2–1,8 մկ: Կորզման աստիճանը $R=96$ %: Մեկ ընկալիչ թափահարելիս իոնական ասոցիատը ջրային ֆազից անցնում է օրգանական ֆազ: Իոնական ասոցիատի էքստրակցիոն կայուն է 110 րոպե: Բենզիլպենիցիլինի որոշվող կոնցենտրացիոն սահմաններն են 5,0–360 մկգ/մլ ջրային ֆազում: Մարման մոլյար գործակիծը՝ $\bar{\epsilon}_{655} = 1100$ լ, մոլ⁻¹, սմ⁻¹: Առաջացած միացության մեջ կոմպոնենտների մոլյար հարաբերությունն է 1:1: Մշակվել է բենզիլպենիցիլինի որոշման նոր էքստրակցիոն-ֆոտոմետրիկ եղանակ դեղանյութում թիագինային շարքի ներկանյութ եոմեթիլթիոնինով:

Extraction-photometric determination of benzilpenicillinum by the trimethylthionin of thiazin raw

N.O. Geokchyan

Interaction of benzilpenicillinum anion with thiazin raw has been studied. Compound forming in the system is extracted by dichloretane. Maximal light absorbance (extinction) for extracts forming compound as well as for “blind” extracts is observed at 655 nm wavelength. At the optimal acidity conditions (pH – 5,7–5,8) benzilpenicillinum is extracted almost quantitatively (R=96) to the organic solvent phase by means of single extraction during 1 minutes shaking. The range of determined concentration of benzilpenicillinum is 5,0–360 mkg/ml. The molar coefficient of extinction is $\bar{\epsilon}_{655} = 11001, \text{ mol}^{-1}, \text{ cm}^{-1}$.

Литература

1. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа. Л., 1976.
2. Геокчян Н.О., Микаелян Дж.А., Егиазарян А.А., Хачатрян А.Г. ДНАН РА, 2002, т. 102, 4, с. 330–334.
3. Геокчян Н.О. Вестник хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна, 2007, 4(61), с. 112–118.
4. Геокчян Н.О., Егиазарян А.А. Вестник хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна, 2009, 1(66), с. 30–37.
5. Геокчян Н.О. Вестник хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна, 2010, 1(70), с. 60–64.
6. Геокчян Н.О. Вестник хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна, 2010, 3(72), с. 89–93.
7. Егоров И.С. Основы учения об антибиотиках. М., 1998, с. 455.
8. Соколова Л.И., Чучалина И.В. ЖАХ, 2006, т. 61, 12, с. 1238–1242.
9. Харкевич Д.А. Фармакология. 3-е изд. М., 1987, с. 408–416.
10. Baily F., Britt P.N. J. Chromatogr., 1973, v. 83, p. 431.
11. Horwitz W. J. Assoc. of Anal. Chem., 1981, v. 538, p. 259.
12. Huang H.S., Winn J.R., Chen M.Z. Chromatogr., 1991, v. 564, p. 195.
13. Smither R., Vaughan D.R. Appl. Bacteriol., 1978, v. 44, p. 421.

Клиническая медицина

УДК 616.127-005.8:616.124

Суммарный индекс Tei обоих желудочков как маркер прогноза при остром инфаркте миокарда левого желудочка нижней локализации с элевацией сегмента ST

Г.Г. Айрапетян

*Отделение неотложной кардиологии МЦ “Эребуни”
0087, Ереван, ул. Титоградян, 14*

Ключевые слова: инфаркт миокарда, левый желудочек, правый желудочек, индекс Tei, прогноз

Ремоделирование миокарда после острого инфаркта миокарда (ОИМ) левого желудочка (ЛЖ) – прогрессирующий процесс дилатации ЛЖ, который приводит к систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и развитию сердечной недостаточности [23]. Общепринятые эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели оценки функции миокарда имеют ряд ограничений. Фракция выброса, которая является рутинным достоверным показателем систолической функции, подвержена неточностям при превращении эллипсоидной сердечной камеры в сферу [11]. С другой стороны, трансмитральный кровоток, который считается самым популярным методом оценки диастолической функции, зависит от возраста, частоты сердечных сокращений и других параметров [3,4,9]. В последние годы ряд исследователей работали над разработкой новых ЭхоКГ методов и параметров оценки как систолической, так и диастолической функций миокарда. В 1995 году подобный показатель был предложен Chuwa Tei для оценки систолической и диастолической функций миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией и амилоидозом сердца [32,34,35]. Индекс Tei (Tei index или myocardial performance index) – это ЭхоКГ-ческий параметр, который просчитывается как сумма времен изоволюметрического сокращения и изоволюметрического расслабления, деленная на время выброса желудочка. Он прост для определения и оценки, не зависит от артериального давления, частоты сердечных сокращений, геометрии желудочка, степени атриовентрикулярной регургитации, преднагрузки и постнагрузки [5,13-15,21,22,25,32-35]. В последние годы показано, что индекс Tei имеет прогностическое значение у больных дилатационной кардиомиопатией, амилоидозом сердца, легочной гипер-

тензией и перенесенным инфарктом миокарда [6,8,10,32,37]. Увеличение индекса Te_i левого или правого желудочков (ПЖ) свидетельствует о дисфункции миокарда этого желудочка. При ОИМ ЛЖ достоверно повышается индекс Te_i ЛЖ, что является предиктором [1, 16,26]. Однако при ОИМ ЛЖ, ввиду морфофункциональной связи между желудочками, так или иначе, страдает также функция ПЖ, что выражается повышением индекса Te_i ПЖ [19]. Это особенно выражено при сопутствующем ОИМ ПЖ (10-50% случаев ОИМ ЛЖ нижней локализации) [29].

Цель настоящего исследования – изучить предиктивную значимость индексов Te_i ЛЖ и ПЖ, а также суммарного индекса Te_i обоих желудочков при ОИМ ЛЖ нижней локализации с элевацией сегмента ST и их влияние на смертность и повторную госпитализацию, разработать критерии определения группы больных высокого риска.

Материал и методы

Обследовано 102 больных (94 мужчин) с первичным ОИМ ЛЖ нижней локализации с элевацией сегмента ST, поступивших в отделение неотложной кардиологии МЦ “Эребуни” в течение 12 часов от начала клинических проявлений ОИМ. Диагноз ОИМ был поставлен на основании данных клиники, ЭКГ изменений и повышения тропонина T в плазме. Из исследования исключены больные с постоянной или персистирующей мерцательной аритмией, постоянным электрокардиостимулятором, врожденными пороками сердца, аортальным и митральным стенозами, обструктивными заболеваниями легких и легочной гипертензией, хронической почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, а также пациенты с плохим “эхо-окном”. Возраст больных колебался в пределах от 38 до 72 лет. По тем или иным причинам ни одному больному не произведена ургентная реваскуляризация коронарных артерий. В течение 24 часов от начала клинических проявлений ОИМ всем больным произведена ЭхоКГ аппаратом G65 фирмы “Siemens” (Германия). Митральный кровоток регистрировался с апикальной четырехкамерной позиции: курсор импульсно-волновой доплер-эхокардиографии направлялся перпендикулярно митральному кольцу, контрольный объем был установлен между кончиками митральных створок во время диастолы. Диаграмма кровотока в выносящем тракте ЛЖ была записана с апикальной позиции по длинной оси, устанавливая контрольный объем непосредственно под аортальным клапаном. Вычислялись время изоволюметрического сокращения, время изоволюметрического расслабления, время выброса ЛЖ и по известной формуле – индекс Te_i ЛЖ [34,35]. Трикуспидальный кровоток и кровотоки в выносящем тракте ПЖ регистрировались из парастернальной позиции по короткой оси на уровне створок аортального, трехстворчатого клапанов, а также клапана легочной артерии, устанавливая контрольный

объем между кончиками створок трикуспидального клапана и непосредственно под клапаном легочной артерии. Вычислялись время изоволюметрического сокращения, время изоволюметрического расслабления, время выброса ПЖ и, соответственно, индекс Tei для ПЖ. Суммарный индекс Tei получали как сумму индексов Tei ЛЖ и ПЖ.

В зависимости от того или иного индекса Tei больные были распределены на две группы: ЛЖ < или $\geq 0,55$, ПЖ < или $\geq 0,45$, суммарного – < или ≥ 1 .

Достоверной разницы в клинической характеристике больных между параллельными сравниваемыми группами не выявлено.

Все больные наблюдались нами в течение 1 года. Зарегистрировались смертные случаи, повторные госпитализации.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл.1, госпитальная смертность в группе больных с индексом Tei ЛЖ $\geq 0,55$ была 10,7%, а в группе больных с индексом Tei ЛЖ < 0,55 – 8,7%, однако разница недостоверна. Смертность и частота повторных госпитализаций в течение года были достоверно выше в группе больных с индексом Tei $\geq 0,55$.

Таблица 1
Смертные случаи и госпитализации в зависимости от индекса Tei ЛЖ

Показатель	Индекс Tei ЛЖ $\geq 0,55$ (n=56)	Индекс Tei ЛЖ < 0,55 (n=46)	P
Госпитальная смертность (%)	10,7	8,7	>0,05
Годовая смертность (%)	26,8	10,9	<0,05
Повторная госпитализация (%)	35,7	17,4	<0,05

В отличие от индекса Tei ЛЖ, высокое значение индекса ПЖ ассоциировалось с достоверным увеличением смертности в госпитальном периоде – 18,8% против 1,9%, $P < 0,01$ (табл. 2). Годовая смертность, напротив, не зависела от значения индекса Tei ПЖ, хотя повторная госпитализация чаще зарегистрирована в группе больных с индексом Tei ПЖ $\geq 0,45$.

Таблица 2
Смертные случаи и госпитализации в зависимости от индекса Tei ПЖ

Показатель	Индекс Tei ПЖ $\geq 0,45$ (n=48)	Индекс Tei ПЖ < 0,45 (n=54)	P
Госпитальная смертность (%)	18,8	1,9	<0,01
Годовая смертность (%)	20,8	18,5	>0,05
Повторная госпитализация (%)	37,5	18,5	<0,05

В табл. 3 представлены показатели прогноза в зависимости от значения суммарного индекса Tei . Оказалось, что у всех 9 больных с суммарным индексом $Tei \geq 1$, умерших в госпитальном периоде, индекс Tei ПЖ также был высоким ($\geq 0,45$). Госпитальная смертность в группе больных с суммарным индексом $Tei < 1$ была значительно ниже (1 больной, $P < 0,01$). Годовая смертность и частота повторных госпитализаций у больных с суммарным индексом $Tei \geq 1$ также были достоверно выше, чем при его значении < 1 . Следовательно, высокое значение суммарного индекса Tei ассоциировалось с достоверно большей госпитальной и годовой смертностью и повторной госпитализацией, тогда как при индексе Tei ЛЖ подобная корреляция выявлена только с годовой смертностью и повторной госпитализацией, а при индексе Tei ПЖ – только с госпитальной смертностью и повторной госпитализацией. Таким образом, суммарный индекс Tei оказался более достоверным предиктором, чем отдельно взятые индексы Tei ПЖ и ЛЖ.

Таблица 3

Смертные случаи и госпитализации в зависимости от суммарного индекса Tei

Показатель	Суммарный индекс $Tei \geq 1$ (n=48)	Суммарный индекс $Tei < 1$ (n=54)	P
Госпитальная смертность (%)	18,8	1,9	$< 0,01$
Годовая смертность (%)	33,3	7,4	$< 0,001$
Повторная госпитализация (%)	41,7	14,8	$< 0,01$

В предыдущих работах показано, что индекс Tei коррелирует негативно с фракцией выброса и положительно – с прогнозом [1,7,12]. Доказано, что в острой стадии инфаркта миокарда индекс Tei ЛЖ имеет прогностическое значение в отношении смертности, развития сердечной недостаточности и новых сердечных инцидентов [15,24,28,36]. Также показано, что у больных с ОИМ ЛЖ передней локализации индекс Tei ЛЖ достоверно выше, чем у пациентов с ОИМ нижней локализации [20,24,39]. С другой стороны, индекс Tei ПЖ имеет самостоятельное, независимое от симптомов ОИМ, прогностическое значение для смертности и повторных госпитализаций по поводу развития сердечной недостаточности и бывает достоверно выше при ОИМ нижней стенки по сравнению с ОИМ передней локализации, тем более, когда присутствуют ЭхоКГ признаки ОИМ ПЖ [15]. Очевидно, что при поражении ЛЖ так или иначе страдает также функция ПЖ и, тем самым, повышается индекс ПЖ. Следовательно, предиктивное значение имеют индексы обоих желудочков.

В абсолютном большинстве предыдущих работ оценивается индекс Tei одного желудочка, в основном – левого. Нами была поставлена цель

изучить предиктивную значимость индексов Tei отдельно взятых желудочков, а также суммарный индекс обоих желудочков при ОИМ ЛЖ нижней локализации, когда больше вероятность морфофункционального поражения ПЖ. Оказалось, что индекс Tei ЛЖ достоверно коррелирует с годовой, а индекс ПЖ – с госпитальной смертностью, и оба – с повторной госпитализацией в течение первого года инфаркта миокарда. Надо отметить, что в большинстве работ критерием высокого индекса Tei ЛЖ предложено значение $\geq 0,6$, которое, по данным авторов, имеет высокую специфичность и чувствительность для определения группы высокого риска [2,17,18,24]. Хотя по данным Ascione L. et al. индекс Tei ЛЖ $\geq 0,47$ с 90% чувствительностью и 68% специфичностью определяет больных с осложненным течением ОИМ ЛЖ [1], согласно Szymanski P. et al. таким критерием может служить показатель индекса ЛЖ $> 0,55$ [30], а по данным Yuasa T. et al. – $\geq 0,59$ [39]. В нашей работе мы использовали значение $\geq 0,55$, учитывая, что популяцию больных составляли только пациенты с ОИМ ЛЖ нижней локализации. Возможно, из-за более мягкого порогового значения и того, что при нижнем ОИМ ЛЖ прогноз зависит также от степени дисфункции ПЖ, госпитальная смертность не зависела от индекса ЛЖ. Уместно отметить, что по данным Takasaki K. et al. индекс Tei ЛЖ имеет ограниченное значение для оценки гемодинамики у больных с ОИМ нижне-задней локализации, тогда как при передне-перегородочной локализации он позволяет достоверно и быстро выявить больных с нарушенной гемодинамикой [31]. Показано, что при наличии ЭхоКГ признаков ОИМ ПЖ достоверно повышается индекс Tei ПЖ, тогда как индекс ЛЖ достоверно не меняется [15]. Констатируя, что при ОИМ ПЖ повышается индекс ПЖ, мы, однако, не нашли предложенных критериев этого индекса для определения больных с осложненным течением. Для взрослых значение индекса Tei ПЖ $< 0,3$ считается нормой [33]. По данным разных авторов, при ОИМ ПЖ индекс ПЖ повышается до 0,44-0,59 [19,27,38]. При этом, при выраженном поражении миокарда ПЖ индекс может повышаться незначительно или оставаться нормальным (псевдонормализация) [38]. Учитывая вышеизложенное, а также то, что у части обследованных больных не было ЭхоКГ-ческих, клинико-гемодинамических признаков ОИМ ПЖ, критерием распределения больных по группам нами было выбрано значение индекса Tei ПЖ $\geq 0,45$. Результаты показали, что при нижнем ОИМ ЛЖ, независимо от наличия ЭхоКГ-ческих и клинико-гемодинамических признаков вовлечения ПЖ, индекс Tei ПЖ $\geq 0,45$ ассоциируется с достоверно большей госпитальной смертностью. Годовой прогноз у больных с высоким и низким индексами ПЖ не различался. По нашим данным, можно утверждать, что индекс ПЖ является предиктором госпитальной, а индекс ЛЖ – годовой смертности. Высокие значения обоих индексов ассоциируются с большей частотой повторных госпитализаций.

Так как при ОИМ ЛЖ нижней локализации в части случаев поражается также миокард ПЖ, что может повлиять на прогноз, мы предположили, что сумма индексов Tei левого и правого желудочков может более точно оценивать состояние пациента и прогнозировать течение болезни при нижнем ОИМ. В зависимости от объема поражения и дисфункции того или иного желудочка его индекс может повышаться в той или иной степени или оставаться нормальным, а суммарный индекс выражает функциональное состояние обоих желудочков. В литературе мы не нашли работ, где бы исследовалась сумма индексов обоих желудочков в качестве предиктора ОИМ. По результатам нашего исследования, суммарный индекс Tei обоих желудочков достоверно прогнозирует как госпитальную, так и годовую смертность, а также повторную госпитализацию в течение первого года после ОИМ. Суммарный индекс $Tei \geq 1$ предлагается нами как критерий определения больных с высоким риском смертности и повторной госпитализации при ОИМ ЛЖ нижней локализации.

Поступила .13.05.11

Երկու փորոքների գումարային Tei ինդեքսը որպես պրոգնոզի մարկեր ձախ փորոքի սրտամկանի ST սեգմենտի էլևացիայով ստորին տեղակայման սուր ինֆարկտի ժամանակ

Հ.Գ. Հայրապետյան

Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել ձախ փորոքի (ՁՓ) և աջ փորոքի(ԱՓ) Tei ինդեքսների, ինչպես նաև երկու փորոքների գումարային Tei ինդեքսի պրեդիկտիվ նշանակությունը և ազդեցությունը մահացության և կրկնակի հոսպիտալացման վրա ՁՓ սրտամկանի ST սեգմենտի էլևացիայով ստորին տեղակայման սուր ինֆարկտի (STEMI) ժամանակ, մշակել բարձր ռիսկի հիվանդների որոշման չափանիշներ:

Հետազոտվել են 38-72 տարեկան 102 (94 տղամարդ) առաջնային ստորին տեղակայման STEMI հիվանդներ: STEMI ախտորոշումը դրվել է կլինիկական նշանների, ԷՍԳ փոփոխությունների, և պլազմայում տրոպոնին T աճի հիման վրա: Բոլոր հիվանդներին կատարվել է ԷխոՍԳ STEMI առաջին 24 ժամերի ընթացքում: Հաշվարկվել են իզոլյումետրիկ կծկման, իզոլյումետրիկ թուլացման ժամանակները, ՁՓ և ԱՓ սրտամկանի ժամանակները և դրանց հիման վրա՝ ՁՓ և ԱՓ Tei ինդեքսները, ինչպես նաև նրանց գումարային մեծությունը: Այս կամ այն Tei ինդեքսի մեծությունից կախված՝ հիվանդները բաժանվե-

ցին 2 խմբերի. ՉՓ՝ < կամ $\geq 0,55$, ԱՓ՝ < կամ $\geq 0,45$, գումարային՝ < կամ ≥ 1 : Համեմատվող խմբերի միջև հիվանդների կլինիկական բնութագրերի տարբերություն չի հայտնաբերվել: Բոլոր հիվանդները դիտարկվել են մեր կողմից 1 տարի, արձանագրվել են մահվան և կրկնակի հոսպիտալացման դեպքերը:

Հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ՉՓ ստորին տեղակայման STEMI ժամանակ ՉՓ Tei ինդեքսը հավաստի կոռելացվում է տարեկան մահացության, ԱՓ ինդեքսը՝ հիվանդանոցային մահացության, երկուսը միասին՝ 1 տարվա ընթացքում կրկնակի հոսպիտալացման հետ, իսկ գումարային Tei ինդեքսը՝ բոլոր նշված ցուցանիշների հետ: Գումարային Tei ինդեքսը ≥ 1 մեր կողմից առաջարկվում է որպես ՉՓ ստորին տեղակայման STEMI մահացության և կրկնակի հոսպիտալացման պրեդիկտոր:

Aggregated Tei index of both ventricles as a prognostic marker in left inferior acute myocardial infarction with ST segment elevation

H.G. Hayrapetyan

The study aims were to evaluate predictive significance of Tei indices of left ventricle (LV), right ventricle (RV) as well as aggregated Tei index of both ventricles in LV inferior ST elevation myocardial infarction (STEMI) in terms of their influence on mortality re-hospitalization rates and to work out a set of criteria for identification of high risk groups.

We studied 102 patients (94 males) aged 38 -72 years with primary left inferior STEMI diagnosed according to clinical signs, ECG changes and plasmic troponin T elevation. Echocardiography was applied to all subjects within the first 24 hours of STEMI onset. Parameters assessed were: isovolumetric contraction time, isovolumetric relaxation time, LV and RV ejection times. We obtained Tei index for LV, RV as well as aggregated Tei index for both ventricles according to the well-known formula.

All patients were divided into 2 groups depending on their Tei index values: (a) those with LV Tei index - < or ≥ 0.55 ; (b) RV Tei index < or ≥ 0.45 ; and (c) LV and RV aggregated Tei index < or ≥ 1 . There were no significant intergroup differences in clinical patterns. All subjects were taken into 1 year follow up. All cases of death and re-hospitalization were carefully recorded.

The results of the study demonstrated that in patients with left inferior STEMI, LV Tei index correlates with 1-year mortality rate, while RV Tei index – with hospital mortality rate. Both indices correlate with 1-year re-hospitalization rate. The aggregated Tei index is associated with all 3 above

rates. Thus, we suggest to use aggregated Tei index ≥ 1 as a good predictor of mortality and re-hospitalization rates in left inferior STEMI.

Литература

1. *Ascione L., De Michele M., Accadia M., Rumolo S. et al.* Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2003 Oct;16(10):1019-23.
2. *Ascione L., De Michele M., Accadia M. et al.* Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2003; 16: 1019-1023.
3. *Bryg R., Williams G., Labovitz A.* Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am. J. Cardiol.*, 1987; 59: 971-974.
4. *Berk M., Xie G., Kwan O. et al.* Reduction of left ventricular preload by lower body negative pressures alters Doppler transmitral filling patterns. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990; 16:1387-1392.
5. *Bruch C., Schmermund A., Marin D. et al.* Tei index in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1888-1895. Tei Index and Myocardial Infarction (Hellenic Journal of Cardiology) HJC c 6315. Poulsen S., Nielsen J., Andersen H. The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performance index. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2000; 13: 379-384.
6. *Dujardin K., Tei C., Yeo T., Hode D., Rossi A., Seward J.* Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1998; 82: 1071-1076.
7. *Dujardin K., Tei C., Yeo T., Hodge D., Rossi A., Seward J.* Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1998; 82: 1071-6
8. *Grapsa I., Pavlopoulos H., Dawson D., Gibbs J.S., Nihoyannopoulos P.* Retrospective study of pulmonary hypertensive patients: is right ventricular myocardial performance index a vital prognostic factor? *Hellenic J. Cardiol.*, 2007; 48: 152-160.
9. *Harrison M., Clifton G., Pennell A., Demaria A.* Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am. J. Cardiol.*, 1991; 167: 622-627.
10. *Ikeda R., Yuda S., Kobayashi N. et al.* Usefulness of right ventricular Doppler index for predicting outcome in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol.*, 2001; 37: 157-164.
11. *Kuroda T., Seward J., Rumberger J., Yanagi H., Tajik A.* LV volume and mass: comparative study of two-dimensional echocardiography and ultrafast computed tomography. *Echocardiography*, 1994; 11: 1-9.
12. *Lacorte J., Cabreriza S., Rabkin D. et al.* Correlation of the Tei index with invasive measurements of ventricular function in a porcine model. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2003; 16: 442-447.
13. *Lengyel M.* Effect of chronic amiodarone therapy on left ventricular function in dilated cardiomyopathy studied by the new Doppler-index. *Orv. Hetil.*, 1998; 139: 1147-1151.
14. *Moller J., Poulsen S., Egstrup K.* Effect of preload alterations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 1999; 12: 1065-1072.
15. *Moller J., Sondergaard E., Poulsen S., Appleton C., Egstrup K.* Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2001; 14: 249-255.
16. *Muller E., Sindinggaard E., Poulsen H., Egstrup K.* The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction. *Cardiology*, 2001;95(2):105-11.
17. *Moller J., Egstrup K., Kober L., Poulsen S., Nyvad O., Pedersen C.* Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am. Heart. J.*, 2003; 145: 147-153.

18. *Moller J., Sondergaard E., Poulsen S., Egstrup K.* The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction. *Cardiology*, 2001; 95: 105-111.
19. *Muller J., Søndergaard E., Poulsen S.H., Appleton C.P., Egstrup K.* Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2001 Apr;14(4):249-55.
20. *Nearchou N., Tsakiris A., Lolaka M. et al.* Influence of angiotensin II receptors blocking on overall left ventricle's performance of patients with acute myocardial infarction of limited extent. *Echocardiographic assessment. Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2006; 22: 191-198.
21. *Nearchou N., Tsakiris A., Stathakopoulos D., Loutsidis K., Skoufas P.* A new Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance. Behavior and significance during hospitalization of patients with acute myocardial infarction. *Hellenic J. Cardiol.*, 1999; 40: 486-496.
22. *Nishimura E., Ikeda S., Naito T. et al.* Evaluation of right-ventricular function by Doppler echocardiography in patients with chronic respiratory failure. *J. Int. Med. Res.*, 1999; 27: 65-73.
23. *Pizzuto F., Voci P., Romeo F.* Value of echocardiography in predicting future cardiac events after acute myocardial infarction. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2003; 18: 378-84. (Review)
24. *Poulsen S., Jensen S., Nielsen J., Moller J., Egstrup K.* Serial changes and prognostic implications of a Doppler derived index of combined left ventricular systolic and diastolic myocardial performance in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2000; 85: 19-25.
25. *Poulsen S., Nielsen J., Andersen H.* The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performance index. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2000; 13: 379-384.
26. *Poulsen H., Jensen E., Nielsen C., Muller E., Egstrup K.* Serial changes and prognostic implications of a Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic myocardial performance in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2000 Jan 1;85(1):19-25.
27. *Ramzy I., O'Sullivan C., Lam Y., Dancy M., Tei C., Henein M.* Right ventricular stunning in inferior myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2009 Aug 21;136(3):294-9. Epub 2008 Aug 8.
28. *Sasao H., Noda R., Hasegawa T., Endo A., Oimatsu H., Takada T.* Prognostic value of the Tei index combining systolic and diastolic myocardial performance in patients with acute myocardial infarction treated by successful primary angioplasty. *Heart Vessels*, 2004; 19: 68-74.
29. *Showkat A., Assad Movaned.* Right Ventricular Infarction-Diagnosis and Treatment. *Clin. Cardiol.*, 2000. 23, p. 473-482.
30. *Szymański P., Rezler J., Stec S., Budaj A.* Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction. *Clin. Cardiol.*, 2002 Aug;25(8):378-83.
31. *Takasaki K., Otsuji Y., Yoshifuku S., Kuwahara E. et al.* Noninvasive estimation of impaired hemodynamics for patients with acute myocardial infarction by Tei index. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2004 Jun;17(6):615-21.
32. *Tei C., Dujardin K., Hodge D., Kyle R. et al.* Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996; 28: 658-664.
33. *Tei C., Dujardin K., Hodge D., et al.* Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 1996; 9: 838-847.
34. *Tei C.* New non-invasive index of combined systolic and diastolic ventricular function. *J. Cardiol.*, 1995; 26: 135-136.
35. *Tei C., Ling L., Hodge D., et al.* New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J. Cardiol.*, 1995; 26: 357-366.
36. *Uzunhasan I., Bader K., Okcun B., Hatemi A.C., Mutlu H.* Correlation of the Tei index with left ventricular dilatation and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Int. Heart J.*, 2006; 47: 331-342.

37. *Yeo T., Dujardin K., Tei C., Mahoney D. et al.* Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1998; 81: 1157-1161.
38. *Yoshifuk S., Otsuji Y., Takasaki K., Yuge K., Kisanuki A., Toyonaga K., Lee S., Murayama T., Nakashima H., Kumanohoso T., Minagoe S., Tei C.* Pseudonormalized Doppler total ejection isovolume (Tei) index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2003 Mar 1;91(5):527-31.
39. *Yuasa T., Otsuji Y., Kuwahara E., Takasaki K., Yoshifuku S., Yuge K., Kisanuki A., Toyonaga K., Lee S., Toda H., Kumanohoso T., Hamasaki S., Matsuoka T., Biro S., Minagoe S., Tei C.* Noninvasive prediction of complications with anteroseptal acute myocardial infarction by left ventricular Tei index. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005 Jan;18(1):20-5.

УДК 616.12-009.72-07-08

Сравнительная эффективность применения модуляторов ренин-ангиотензиновой системы у больных с нестабильной стенокардией

Р.С. Габриелян, А.Б. Габриелян, А.В. Давтян

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

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, маркеры, модуляторы РААС

По современным представлениям, воспаление играет ключевую роль в патофизиологии ИБС и ее обострений [2]. У пациентов с нестабильной стенокардией (НС) чаще находят активированные воспалительные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, тучные клетки в атеросклеротических бляшках, чем при стабильном течении ИБС. Ангиотензин II (АТ II) в настоящее время признан медиатором воспалительных процессов, играющим важную роль в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [10]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что при НС в макрофагах и гладкомышечных клетках индуцируется выработка интерлейкина-6 (ИЛ-6) под влиянием АТ II [11]. ИЛ-6 стимулирует синтез С-реактивного белка (С-РБ) в гепатоцитах, являющегося высокочувствительным маркером активности воспалительного процесса. Выявлено прямое стимулирующее влияние С-РБ на основные процессы инициации дестабилизации атероматозной бляшки: активацию макрофагов, продукцию моноцитами тканевого фактора, индукцию экспрессии адгезивных молекул и хемокинов на клетках эндотелия [4]. Увеличение концентрации С-РБ наблюдается в первые часы возникновения НС, являясь независимым предиктором инфаркта миокарда и смерти, как в краткосрочном, так и долгосрочном прогнозе заболевания [8]. Помимо диагностики и прогнозирования, маркеры воспаления являются перспективной “мишенью” для воздействия лекарственных средств. Высокий риск внезапной смерти и ОИМ в первые 24 часа делает особенно актуальным быстрое и эффективное воздействие на механизмы воспаления с целью улучшения прогноза заболевания [7]. Между тем, вопрос о способности модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) быстро уменьшать проявления воспаления, соответственно способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек и лечению развившегося ОКС или, по

крайней мере, предупреждать поздние ишемические события, остается открытым.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка эффективности влияния эналаприла, квинаприла, лозартана и вальзартана на маркеры воспаления, а также на развитие конечных точек при НС; оценка сочетанного применения наиболее оптимальной комбинации вышеперечисленных препаратов с целью эффективного воздействия на маркеры воспаления, функциональные параметры сердца и развитие конечных точек.

Материал и методы

Маркер воспалительной активности С-РБ определялся в лаборатории иммунологии НИИ кардиологии РА. Забор крови осуществлялся в течение первых суток дважды: через 12 и 24 часа, далее на 7-е и 21-е сутки. Проводилось 24-часовое холтеровское ЭКГ-мониторирование. Выполнялись двумерная эхокардиография и доплер-эхокардиография в импульсно-волновом режиме на эхокардиографах “Hewlett-Packard Sonos 100”, “AlokaSSD-710” при поступлении на 7-е и 21-е сутки. Оценивались параметры систолической и диастолической функции: фракция выброса (ФВ), конечно-систолический объем (КСО), индекс локальной сократимости (ИЛС) по 16-сегментной модели, отношение скорости раннего кровенаполнения к скорости позднего кровенаполнения (Е/А). Клиническая оценка заболевания по результатам лечения и развитию конечных точек проводилась с использованием разработанной нами оценочной шкалы. К 21-му дню наблюдения определялись конечные точки – внезапная смерть, инфаркт миокарда, повторные госпитализации, возвратные приступы стенокардии, необходимость реваскуляризации, выполненной в пределах 21 дня, острая левожелудочковая недостаточность, остановка сердца с успешной реанимацией.

Больные были разделены на 5 групп по 15 в каждой. Пациенты I группы получали квинаприл, 20 мг/сут, II – эналаприл, 10 мг/сут, III – лозартан, 50 мг/сут, IV – вальзартан, 160 мг/сут, V – базовую терапию. Препараты назначались в ранние сроки НС, в первые 1 – 2 часа после госпитализации, с учетом известных противопоказаний к их применению. Всем больным назначалась стандартная базовая терапия с применением нитратов, β-адреноблокаторов, антикоагулянтов, антагонистов кальция, а также аспирин в общепринятых дозах.

Результаты и обсуждение

Исходные средние величины С-РБ достоверно не различались у больных всех 5 групп. При анализе динамики уровня С-РБ в 5 группах статистически значимые положительные изменения показателя выявлены в группах квинаприла и вальзартана. Особенно наглядно эта закономерность проявилась у больных, леченных квинаприлом, где по сравнению с группой больных, получавших эналаприл, отмечена наибольшая тенденция к уменьшению уровня

С-РБ начиная с 12 часов после приема препарата, с достоверным понижением на 7-е сутки ($p < 0,05$). В группе больных, получавших вальзартан, также наблюдалась тенденция к понижению уровня С-РБ, однако лишь к концу 1-х суток, с достоверным снижением показателя С-РБ к 7-м суткам ($p < 0,05$). Для сравнения следует отметить, что отчетливая тенденция к снижению показателя С-РБ в группе леченных лозартаном наблюдалась лишь к 21-му дню, а в группах, получавших эналаприл и базовую терапию, изменений в уровнях С-РБ не было зарегистрировано.

Частота развития конечных точек в период госпитализации составила в группах квинаприла и эналаприла 5,1 и 13% соответственно ($p < 0,05$), а в группах вальзартана и лозартана – 4 и 11% соответственно ($p < 0,05$). Следовательно, частота развития конечных точек у пациентов с повышенным уровнем С-РБ была достоверно выше, по сравнению с больными, у которых удалось в течение 7 суток снизить уровень С-РБ.

Аналогичные результаты для ИАПФ отмечены также в исследованиях ряда авторов, что, по-видимому, объясняется повышенным уровнем некоторых ингибиторов АПФ, в том числе и квинаприла, к тканевой ренин-ангиотензиновой системе и их способностью препятствовать инфильтрации макрофагов в атеросклеротические бляшки [5,6,12].

Эффективность воздействия блокаторов АТ1 рецепторов (БАТ1Р), по-видимому, следует объяснить угнетением синтеза маркеров воспаления в макрофагах, фибробластах и гладкомышечных клетках, улучшением показателей окислительного стресса, вызванного кислородными радикалами, с повышением активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-пероксидазы) [7, 13]. Ряд экспериментальных работ позволяет также предположить, что БАТ1Р могут оказывать кардиопротективное действие, ослабляя цитотоксический эффект АТ II, провоспалительный эффект которого в основном связан с его способностью вызывать образование супероксидных радикалов [8, 10]. Отмеченные механизмы воздействия в настоящее время недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований, хотя эффективность раннего применения модуляторов РААС при НС не вызывает сомнений [9], так как быстрота наступления эффекта особенно важна для больных ОКС,

у которых в течение последующих 2-3 недель от начала обострения сохраняется высокий риск повторной ишемической атаки.

Настоящая работа является продолжением исследований, проведенных в отделении ИБС НИИ кардиологии, в которых выявлены диагностические и прогностические значения маркеров воспаления, высокая степень корреляции между маркерами воспаления, клиническим течением и развитием конечных точек. При этом отмечены как положительная динамика уровней маркеров воспалительной активности, так и улучшение клинического статуса и уменьшение развития конечных точек в группах больных, леченных периндоприлом и его комбинацией с лозартаном [1].

С учетом вышеуказанных результатов мы задались целью изучить влияние наиболее эффективных препаратов и их оптимальной комбинации – квинаприла и вальзартана на динамику маркеров воспаления, клиническое течение, функциональные параметры сердца и развитие конечных точек у больных с НС. При этом больные были разделены на 3 группы. В основную группу комбинированной терапии (А) вошли 20 больных, получающих комбинацию квинаприла, 20 мг/сут, с вальзартаном, 160 мг/сут. Контрольными являлись две группы (В и С), по 20 в каждой, получавшие соответственно только вальзартан, 160 мг/с, и только квинаприл, 20 мг/с.

Исходные средние величины С-РБ в 3 группах существенно не различались (рисунок).

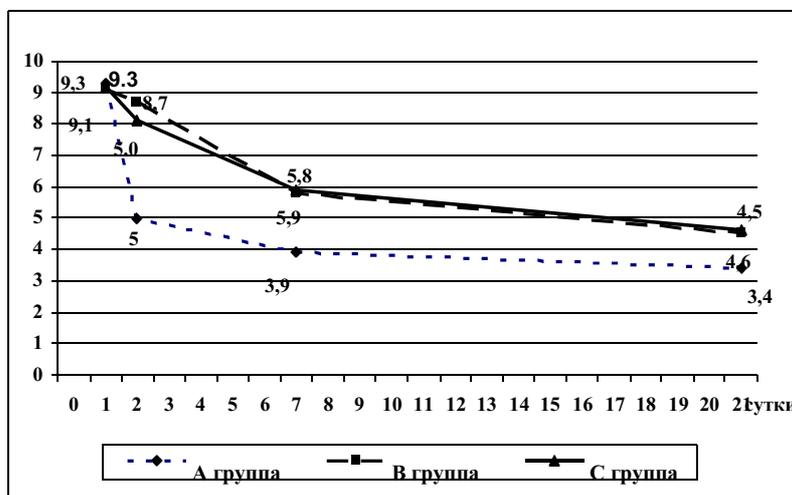


Рисунок. Динамика показателей С-РБ в группах больных НС под влиянием ранней краткосрочной терапии

Достоверное понижение величин С-РБ на 7-е сутки наблюдалось во всех группах больных. Важно отметить, что у 75% больных в группе А отмечалось достоверное уменьшение концентрации С-РБ в конце 1-х

суток до 5.0 мг/л, в то время как в группах В и С достоверная динамика наблюдалась лишь с 7-го дня, соответственно до 5.9 и 5.8 мг/л. Положительная динамика показателей С-РБ наблюдалась и на 17-21-й дни заболевания с наилучшими результатами в группе А.

По данным холтеровского ЭКГ-мониторирования, во всех группах отмечалась положительная динамика по сравнению с исходными данными, что проявлялось уменьшением степени болевой и безболевой депрессии сегмента ST уже к концу 1-х суток заболевания, с достоверной положительной динамикой к 7-му дню вплоть до выписки больных из стационара к 17 - 21-му дням. При этом следует отметить, что в группе, получавшей квинаприл в комбинации с вальзартаном, вышеотмеченная закономерность наблюдалась у 75% больных, тогда как в группах больных, получающих вальзартан и квинаприл, соответственно у 55 и 59% больных. При этом у 42% больных, получавших вальзартан, 160 мг/сут, в комбинации с квинаприлом, 20 мг/сут, полностью исчезли эпизоды депрессии сегмента ST, а у больных, принимавших монотерапию вальзартаном, 160 мг/сут, и квинаприлом, 20 мг/сут, вышеотмеченная динамика составляла соответственно 28 и 32%. Следует отметить полное исчезновение эпизодов депрессии сегмента ST уже к концу 1-х суток у 47% больных в группе комбинированной терапии.

Анализ ЭхоКГ данных (табл.1) свидетельствовал об улучшении функционального состояния сердца под влиянием вышеотмеченных препаратов, особенно в группе больных при сочетанном их применении. В этой группе у 27% больных уже к 7-му дню отмечено достоверное уменьшение КСО, ИЛС, увеличение ФВ, Е/А с констатацией дальнейшей достоверной положительной динамики к 21-му дню заболевания у всех больных.

Таблица 1
Динамика параметров эхокардиографии под влиянием ранней краткосрочной терапии у больных с НС

Показатели	Группа больных								
	А			В			С		
	исход	7-й день	21-й день	исход	7-й день	21-й день	исход	7-й день	21-й день
Е/А	0,75±0,04	0,77±0,05	0,80±0,06	0,76±0,004	0,77±0,05	0,89±0,04	0,75±0,06	0,84±0,05	1,02±0,04
КСО	91,3±3,8	90,3±5,2	89,2±3,2	91,6±3,5	90,8±3,8	89,9±3,5	92,4±4,2	85,5±3,5	53,8±4,5*
ИЛС	1,4±0,04	1,4±0,05	1,2±0,06*	1,3±0,05	1,3±0,04	1,1±0,05*	1,4±0,05	1,3±0,06	1,1±0,06*
ФВ	45,4±2,1	46,5±2,6	55,7±3,8*	44,4±3,2	46,5±3,5	57,2±3,7	43,6±3,5	51,5±5,6	58,7±4,5*

* p<0,05 в сравнении с исходными величинами

В группах больных с проводимой монотерапией вальзартаном и квинаприлом выявлена достоверная положительная динамика лишь со стороны ФВ, ИЛС на 21-е сутки терапии.

При сопоставлении эффекта комбинации квинаприла с вальзартаном с результатами монотерапии вальзартаном и квинаприлом выявлено достоверное снижение конечных точек (табл.2).

Таблица 2

Оценка клинического течения НС по трем группам при ранней краткосрочной терапии

Клиническая оценка			Группа больных		
			вальзар- тан	кви- на- прил	вальзартан+ кви- наприл
Полный эффект	исчез. приступов СН		7	8	12
Хороший эффект	уменьш. приступов СН и таб. нитрогл. в 2 раза и более		2	3	3
Удовлетворительный эффект	уменьш. приступов СН и таб. нитрогл. менее 2 раз		3	2	1
Отсутствие эффекта	сохранение статуса	ВПС –возвр. приступов с повтор. ишемией	4	3	1
	Ухудшение	развитие ИМ	2	1	0
		нарушение ритма	3	2	1
		потребность в реваскуляризации	1	0	0
		повторные госпитализации	3	1	1
		остановка сердца с усп. реанимацией	2	2	1
		острая левожелуд.недостаточность	1	0	0
		смерть	1	0	0

Согласно данным табл.2, отмечено улучшение клинического течения и уменьшение развития конечных точек во всех группах больных, с наилучшими результатами в группе комбинированной терапии.

Выводы

1. Раннее применение квинаприла, вальзартана и, в особенности, их комбинации у больных с НС привело к быстрому, достоверному снижению уровня С-РБ в сыворотке крови, что во многом предопределило улучшение электрокардиографических функциональных параметров сердца, клинического течения и уменьшило развитие конечных точек.

2. Быстрое и выраженное снижение уровня С-РБ является патогенетическим обоснованием раннего комбинированного применения оптимального сочетания модуляторов РААС при ИС.

Поступила 10.02.11

Ռենին – անգիոտենզին համակարգի մոդուլատորների կիրառման համեմատական արդյունավետությունը անկայուն կրծքահեղձուկի ժամանակ

Ռ. Ս. Գաբրիելյան, Ա.Բ. Գաբրիելյան, Ա.Վ. Դավթյան

Ուսումնասիրվել է անգիոտենզին վերածող ֆերմենտի ինհիբիտորներ կվինապրիլի, էնալապրիլի և անգիոտենզինի ընկալիչների պաշարիչներ լոզարտանի և վալզարտանի համեմատական ազդեցությունը բորբոքային մարկեր C-ռեակտիվ սպիտի ցուցանիշի և վերջնակետերի զարգացման վրա: Կատարվել է կվինապրիլի և վալզարտանի օպտիմալ զուգակցման և ազդեցության համեմատական ուսումնասիրություն բորբոքային մարկեր C-ռեակտիվ սպիտի, չոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, սիստոլիկ արտամղման ֆրակցիայի, վերջնական սիստոլիկ ծավալի, լոկալ կծկողական ցուցանիշի և դիաստոլիկ ֆունկցիայի E/A վրա՝ հաշվի առնելով հիվանդության ընթացքը և վերջնակետերի զարգացումը: Վալզարտանի և կվինապրիլի զուգակցված կիրառումը զգալիորեն բարելավել է նշված ցուցանիշները և բուժումը առավելագույն արդյունավետ է եղել այդ խմբում:

COMPARATIVE EFFECTIVITY OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM MODULATORS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

R.S. Gabrielyan, A. B. Gabrielyan, A. V. Davtyan

We evaluated anti-inflammatory effect of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) enalapril and quinapril and angiotensin II type I receptor blockers (ARB) losartan and valsartan. C-reactive protein (CRP) was measured at baseline and periodically over 21 days following therapy initiation. Valsartan and quinapril significantly decreased plasma CRP concentration ($p < 0,05$) in 7 days in contrast to losartan, which produced no similar effect over that period. Enalapril did not have any effect on the CRP level. Reduction of endpoints was more significant when normal CRP levels were observed.

Thus, valsartan and quinapril exert profound and rapid inflammation-suppressing effect that may be relevant to its potential beneficial effects in unstable angina. Combination of valsartan with quinapril is associated with lower anti-inflammatory response, compared with valsartan and quinapril, favorable effect on parameters of Holter-monitoring, echocardiography (ESV, EF, E/A, SIC) and better short-term outcomes.

Литература

1. *Габриелян Р.С., Габриелян А.Б., Давтян А.В.* Научные труды IV конгресса кардиологов Армении, 2003, с. 38 – 43.
2. *Bentzon J.F., Falk E.* *Eur. Heart J.*, 2001, 3, p.13 – 19.
3. *Dandona P., Kumar V. et al.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, p.4496 – 501.
4. *Danesh J. et al.* *BMJ*, 2000, 321, p.199 – 204.
5. *Dzau V., Bernstein K. et al.* *Am. J. Cardiol.*, 2001, 88, p.1 – 20.
6. *Griending K.K., Narison D.G.* *Circ. Res.*, 1999, 85, p.562 – 563.
7. *Herlitz J. et al.* *Cardiology*, 1998, 89, p.33 – 9
8. *Lindahl B. et al.* *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, p.1139-47.
9. *Marc A. Pfeffer et al.* *N.Engl.J.Med.*, 2003, 349, 1893-1906, p.1963-5.
10. *Neri Serneri G.G. et al.* *Circ. Res.*, 2004, 94, p.1530-2.
11. *Schiffer B., Schffer E.* *Circulation*, 2000, 101; p.1372-8.
12. *Tsirouris J.P., Suarez J.A. et al.* *Coron. Artery Dis.*, 2004, 15; p.211 – 7.
13. *Xu Y., Manon V. et al.* *JRAAS*, 2000, 1, 2, p.184 – 195.

УДК 618.5-089.888.61+616.718/.72:615.811.1

Анализ результатов симультанного проведения кесарева сечения и сочетанной традиционной и эндоскопической флебэктомии у рожениц с варикозной болезнью нижних конечностей

В.Л. Манвелян

*НИИ «Сурб Нерсес Мец»
0014, Ереван, ул. Гр. Нерсисяна, 19*

Ключевые слова: кесарево сечение, флебэктомия, абдоминальное родоразрешение, варикозная болезнь, роженицы

Основной задачей акушерства является снижение материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Большая роль в решении этой задачи отводится своевременному и правильному выбору метода родоразрешения. На протяжении более двух десятков лет отмечается четкая тенденция к значительному расширению показаний к абдоминальному родоразрешению [1, 3–5, 7, 11].

В настоящее время путем кесарева сечения рожден каждый четвертый ребенок в США, каждый пятый в Англии и Канаде, каждый третий в Латинской Америке [2, 5, 11]. Прирост числа операций в нашей стране составляет в среднем 1% в год. Так, в 1995 г. число операций составляло 10,1%, в 2003 г. – 15,9% [8].

Варикозная болезнь является одним из чрезвычайно актуальных аспектов современной хирургии, в частности в акушерстве, что обусловлено распространенностью заболевания, возможным риском развития грозных осложнений, к которым относятся кровотечение, тромбофлебиты с риском развития последующей тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоземболии в сердце и трофические расстройства, а также появлением временной или стойкой утраты трудоспособности. Согласно эпидемиологическим исследованиям [10] в ряде стран распространенность варикозной болезни у женщин достигает 60%. Ежегодный прирост новых случаев варикозной болезни нижних конечностей в популяции жителей индустриально развитых стран достигает 2,6% среди женщин [9,10,13].

Материал и методы

В основу нашего исследования легли наблюдения над 6 беременными женщинами, которые были направлены на абдоминальное родоразрешение в плановом порядке. Показаниями к абдоминальному родоразрешению служили таковые со стороны матери (табл. 1). Всем 6 родильницам наряду со всеми необходимыми клинико-лабораторными и предоперационными исследованиями было произведено дуплексное сканирование вен нижних конечностей. У всех родильниц была выявлена варикозная болезнь нижних конечностей на 3 стадии по классификации СЕАР. Средний возраст пациентов составлял 28.5 ± 8.6 лет.

Таблица 1

Патология	Пациентки n (%)
Анатомически узкий таз	2 (33.33)
Ягодичное предлежание	1 (16.67)
Миопия высокой степени	1 (16.67)
Возраст первобеременной	2 (33.33)
Итого	6

Всем беременным женщинам наряду с кесаревым сечением была выполнена сочетанная традиционная и эндоскопическая трансиллюминационная флебэктомия (ЭТФ) на сроках 38-39 недель беременности, из коих 2 (33.33 %) родильницам была выполнена односторонняя сочетанная традиционная флебэктомия и ЭТФ, 4 родильницам (66.67 %) – двусторонняя сочетанная традиционная флебэктомия и ЭТФ (табл. 2).

Таблица 2

Оперативное вмешательство	Односторонняя сочетанная традиционная и ЭТФ	Двусторонняя сочетанная традиционная и ЭТФ
	n (%)	n (%)
Кесарево сечение	2(33.33)	4(66.67)

Симультанное проведение кесарева сечения и сочетанной традиционной и эндоскопической флебэктомии состояло из 2 этапов:

- 1) кроссэктомия (односторонняя или двусторонняя);
- 2) одномоментное проведение кесарева сечения и сочетанной традиционной и эндоскопической трансиллюминационной флебэктомии.

У всех исследуемых пациенток операции производились под регионарным обезболиванием.

Результаты и обсуждение

В исследовании были проанализированы данные общей кровопотери, длительности, метода обезбоживания и активации пациенток вследствие произведенных симультанных операций (табл. 3)

Таблица 3

Оперативное вмешательство	Общая кровопотеря (мл)	Средняя продолжительность (мин)	Метод обезбоживания	Активация пациенток через
Кесарево сечение и односторонняя сочетанная традиционная и ЭТФ	770	80	спинномозговое	8-10 ч
Кесарево сечение и двусторонняя сочетанная традиционная и ЭТФ	820	147.5 ± 9.5	спинномозговое	8-10 ч

Симультанно произведенные акушерские и флебологические операции не привели к ухудшению или наличию осложнений в послеоперационном периоде у всех исследуемых родильниц. Послеоперационный период протекал гладко, раны заживали первичным натяжением. Симптомы раздражения брюшины не наблюдались. Кишечник функционировал через 24-48 часов самостоятельно. Гипертермия отсутствовала. Выделения из половых путей были в пределах нормы. Нахождение больных в стационаре составило 3-4 дня. Исчезли или значительно уменьшились объективные и субъективные признаки декомпенсации венозного оттока при физических нагрузках, восстановлена трудоспособность. Больные практически не предъявляли каких-либо жалоб, удовлетворены послеоперационным эстетическим результатом.

Несмотря на успехи современной медицины, венозные тромбозы (тромбоз глубоких вен, проксимальный тромбофлебит подкожных вен, ТЭЛА) по сей день остаются основной неакушерской причиной материнской смертности в развитых странах. Однако, согласно

литературным данным, по крайней мере половина летальных случаев от ТЭЛА могли бы быть предотвращены в случае адекватной профилактики [16]. Также доказано, что проведение профилактики венозного тромбоза (ВТЭ) экономически выгоднее («cost effective»), чем ее отсутствие либо попытки ранней диагностики в отсутствие клинической симптоматики. Помимо этого ВТЭ в отдаленные сроки является важным фактором инвалидизации пациентов в результате развития посттромботических осложнений [6,12, 14,15, 17].

По нашему мнению, в современном акушерстве как диагностика варикозной болезни у беременных, так и выработка современных алгоритмов профилактики и лечения осложнений варикозной болезни являются весьма актуальными.

Также считаем обязательным применение малоинвазивных методик и важность проведения операций под спинномозговым обезболиванием, поскольку применение регионарного обезболивания – более контролируемый и безопасный вид анестезии и позволяет рано активизировать пациента в послеоперационном периоде [6].

Особо хотелось бы подчеркнуть роль низкомолекулярного гепарина в комплексе мероприятий у вовлеченных в наше исследование пациенток как метод профилактики возможного венозного тромбоза и ТЭЛА.

Таким образом, сочетанная традиционная и эндоскопическая трансиллюминационная флебэктомия представляет собой малоинвазивное флебохирургическое вмешательство, уместное при абдоминальном родоразрешении у рожениц с сопутствующей варикозной болезнью, с положительными ближайшими и отдаленными результатами и представляет собой полноценную хирургическую тактику лечения и профилактики осложнений варикозной болезни у родильниц с соответствующей патологией.

Поступила 18.05.11

**Միմուլտան կատարված կեսարյան հատման եւ համակցված տրադիցիոն եւ էնդոսկոպիկ ֆլեբէկտոմիայի արդյունքների վերլուծությունը ստորին վերջույթների վարիկոզ հիվանդությամբ ծննդկանների մոտ
Վ.Լ.Մանվելյան**

Հետազոտման եւ վիրահատական ծննդալուծման ու բուժման են ենթարկվել 6 հղի կին: Բոլորի մոտ ախտորոշվել է ստորին վերջույթների վարիկոզ հիվանդություն (CEAP - 3) եւ կատարվել է միմուլտան կեսարյան հատում և համակցված տրադիցիոն ու էնդոսկոպիկ ֆլեբէկտոմիա: Տվյալ վիրահատական բուժումը իրենից ներկայացնում է վարիկոզ հիվանդության բարդությունների լիարժեք վիրաբուժական

բուժման տակտիկա եւ պրոֆիլակտիկա եւ հնարավորություն է տալիս իջեցնել եւ կանխել հնարավոր երակային բարդությունների զարգացման ցուցանիշը:

Analysis of results of simultaneously conducted Cesarean section and combined traditional and endoscopic phlebectomy among women with varicose disease of lower limbs

V.L.Manvelyan

6 pregnant women were observed and subjected to Cesarean delivery and treatment. Varicose disease of lower limbs (CEAP - 3) was diagnosed in all cases, and simultaneous Cesarean section and combined traditional and endoscopic phlebectomy were done. This surgical tactics is an adequate surgical treatment and prophylaxis of varicose disease complications among women with the corresponding pathology, which gives an opportunity to prevent and decrease the probability of venous complications.

Литература

1. *Абрамченко В.В., Ланцев Е.А., Шахмалова И.А.* Кесарево сечение в перинатальной медицине. СПб., 2005.
2. *Брайан Дж. Поллард.* Руководство по анестезии. М., 2006.
3. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д.* Журн. акуш. и жен. болезней, 2003, т. LI, 1, с. 20-25.
4. *Кулаков В.И., Шмаков Г.С.* Миомэктомия и беременность. М., 2001.
5. *Макаров О.В., Доброхотова Ю.Э., Чернышенко Т.А.* Опыт применения препарата золадекс в лечении больных миомой матки. Гинекология, РГМУ, М., 2000, 1, с. 26-28.
6. *Савельев В.С. и др.* Флебология. М., 2001.
7. *Самойлова Т.Е.* Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы). Проблемы репродукции, М., 2003, т. 9, 4, с. 32-36.
8. *Чернуха Е.А.* Акушерство и гинекология, М., 2005, т. 5, с. 8-11.
9. *Callejas J.M., Manasanch J.* ETIC Group. Epidemiology of chronic venous insufficiency of the lower limbs in the primary care setting. Int. Angiol., June 2004, 23, 2, p.154-63.
10. *Fowkes F.G., Lee A.J., Evans C.J.* Lifestyle risk factors for lower limb venous reflux in the general population : Edinburgh Vein Study. Int. J. Epidemiol., 2001, 30, p.36-852.
11. *Goldhaber S.Z. et al.* Ciculation, 1997; Vol. 96: (Suppl. 1-159 abstract).
12. *Griffin J.* Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Office of Health Economics. London, UK, 1996.
13. *Nelzen O.* Prevalency of venous leg ulcer: the importance of the data collection method. Phlebolympology, 2007, 61, 34, p.605-612.
14. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) in Obstetrics – SOGC clinical practice guidelines. SOGC Journal, 2000; Sep. 95.
15. *Riedel M.* Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation and diagnosis. Heart, 2001; 85: 229-240.
16. *Robertson L., Evans C. and Fowkes F.G.R.* Epidemiology of chronic venous disease. Phlebology, 2008, 23, p.103-111.

17. *Samama C.M. et al.* Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics:clinical practice guidelines. Eur. J. Anaesthesiol., 2006 Feb;23(2):95-116.

УДК 616.314.17

Влияние дополнительного назначения пробиотика «Нарине» на степень эрадикации, частоту реинфекции и рецидивов при терапии язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактериозом

К.Г. Инджигулян

*Национальный институт здравоохранения
им. акад. С.Х. Авдалбеяна МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: язвенная болезнь, пробиотик “Нарине”, терапия

В настоящее время проведение антихеликобактерной терапии и тест-контроль за эрадикацией *H. pylori* являются стандартом для лечения язвенной болезни (ЯБ), что отражается в решениях международных согласительных конференций (Маастрихт, 1996, 2000, 2005), в рекомендациях Гастроэнтерологической ассоциации России (2005) и Ассоциации терапевтов Армении (2007) [3,4,9,10]. В последние годы среди медиков растет неудовлетворенность классическими схемами эрадикации, так как каждый 3-4-й случай эрадикационной терапии бывает безуспешным и требует повторения курса с препаратами второй, иногда третьей линии [2,4,5,7]. Повышение результативности лечения *H. pylori* инфекции рациональней достигнуть либо путем поиска новых эффективных антибиотиков, либо путем усиления собственных антихеликобактерных защитных механизмов [7,8,11,12]. Второй путь представляется нам наиболее логичным и перспективным. Мы считаем, что необходимы новые исследования по созданию инновативных форм лечения с разработкой режимов с укороченными сроками антибиотикотерапии ЯБ, с меньшими побочными явлениями, по изучению роли иммунизации против *H.pylori*. Большой интерес, в связи с этим, вызывают, в частности, работы по использованию пробиотиков при лечении ЯБ, ассоциированной с хеликобактериозом [1].

В настоящей работе мы задались целью оценить эффективность, а именно: степень эрадикации, частоту реинфекции и рецидивов в течение года после эрадикационной терапии с дополнительным назначением пробиотика «Нарине» к стандартной общепринятой схеме лекарств и к такой же схеме, однако с укороченным курсом антибиотикотерапии.

Материал и методы

Для решения поставленных в работе задач больные были распределены нами на 3 группы в зависимости от схемы проводимой эрадикационной терапии: первая группа (контрольная) – 42 пациента получали традиционную схему лечения, составленную на основе рекомендаций Ассоциации терапевтов Армении, включающей 7 дней ИПП + амоксициллин (А) и кларитромицин (К) в общепринятых дозировках и последующие 14 дней Де-нол; вторая группа (опытная 1) – 44 пациента получали дополнительно к указанным медикаментам с 8 дня в течение 4 недель жидкое «Нарине» 200г, содержащее $2 \cdot 10^9$ живых бактерий штамма *Lactobacillus Acidophilus* Ер317/402., 1 раз в день; третья группа (опытная 2) – 40 пациентов получали укороченный до 4 дней курс антибиотикотерапии (в той же суточной дозе) с последующим назначением Де-нола (2 недели) и «Нарине»(4 недели) по той же схеме, что и в предыдущей группе.

Результаты проводимой нами эрадикации у больных всех трех групп исследования оценивали через 4-5 недель, 6 и 12 мес. после завершения лечения, используя дыхательный уреазный тест (ДТ). Повторная эндоскопия с уреазным и гистологическим тестированием биопсийного материала проводилась параллельно с ДТ через 4-5 недель после завершения лечения, а в отдаленные сроки – при выявлении жалоб, связанных с рецидивом ЯБ. Мы оценивали эрадикационную терапию положительно при полной эрадикации *H.pylori*. Статистическая обработка результатов включала определение достоверности разницы между относительными показателями по критерию значимости различий Стьюдента и установление значимости различий в группах путем использования критерия χ^2 , а также определения показателей относительного и непосредственного риска развития рецидивов.

Результаты и обсуждение

Благодаря эндоскопическому контролю установлено, что рубцевание язвы через 5-6 недель произошло у всех (в 100% случаев) больных контрольной и опытных групп. При этом, судя по данным дыхательного уреазного теста и гистологического контроля, полная эрадикация произошла в разных группах исследования с различной частотой (рис. 1).

При сравнении степеней эрадикации между двумя опытными группами с контролем разницы в обоих случаях были достоверны, с вероятностью ошибки $p < 0,05$, т.е. обе схемы с дополнительным назначением

«Нарине» оказались достоверно более эффективными. При сравнении степеней эрадикации между двумя опытными группами разница оказалась

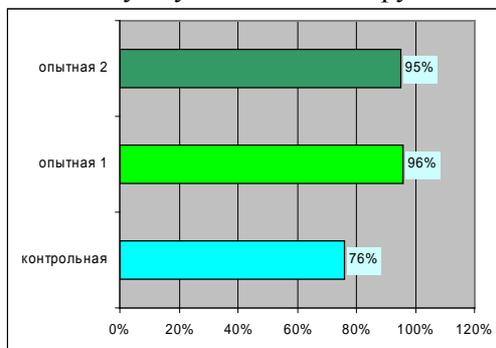


Рис. 1. Степень эрадикации через 5-6 недель после лечения

недостовойной ($p > 0,05$), это указывает на то, что по степени эрадикации укороченный 4-дневный курс антибиотикотерапии с 14-дневным Де-нолом не уступает 7-дневному курсу с той же схемой назначения Де-нола при дополнительном применении «Нарине».

Через 6 мес. после первого лечения в контрольной группе к оставшимся 4 из 9 больных с положительным *H.pylori* после проведения 2-й линии терапии присоединились 2 больных, у которых *H.pylori* стал положительным. Больных с положительным *H. pylori* в данной группе стало всего 6.

Через 12 мес. после первого лечения в контрольной группе к 6 больным с положительным *H.pylori* присоединились 4 пациента с заново выявленным *H.pylori*. Итого в контрольной группе больных с положительной *H.pylori* стало 10 пациентов (рис.2). При этом из десяти указанных больных двое лечились по поводу рецидива язвенной болезни, наступившего через 5-6 мес. после первого лечения, а у четырех пациентов развился рецидив болезни примерно через год после первого курса лечения. В опытных группах к 1 больному с положительным *H.pylori* присоединились через 12 мес. по одному больному в каждой группе с заново выявленным *H.pylori* (рис. 2).

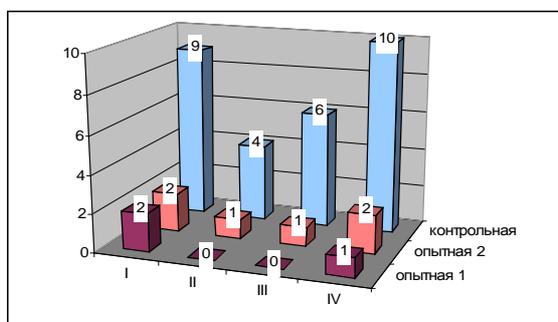


Рис.2. Число больных с положительным *H.pylori* после первой (I), второй (II) линий эрадикационной терапии, через 6 (III) и 12 мес. (IV) после лечения

Разница в частоте реинфекции в процентах через 12 мес. между контрольной ($23,8 \pm 6,3\%$) и двумя опытными группами ($2,4 \pm 2,2\%$ и $5 \pm 3,4\%$) достоверна ($p < 0,01$), а между обеими опытными группами нет ($p > 0,05$). У одного из больных, с давним положительным тестом на *H.pylori*, развился рецидив болезни. Данные о рецидивах в группах через 12 мес. приводятся в таблице.

Таблица
Развитие рецидивов в группах больных в течение 12 мес. после терапии

Рецидивы(Рц)	+ Наличие Рц	- Отсутст- вие Рц	χ^2	«р» по сравнению с контролем	Относительный риск (ОР) / непосредственный риск (НР)
Контрольная гр.	6	36			
Опытная 1 гр.	1	43	4,15	$<0,05$	7/ 12
Опытная 2 гр.	0	40	6,17	$<0,01$	- /14

При расчете показателей относительного (ОР) и абсолютного или непосредственного риска (НР) оказалось, что риск развития рецидивов в контрольной группе в 7 раз больше, чем в опытной 1 группе, при этом для контингента из 100 пациентов рецидивов в данной группе по сравнению с опытной 1 на 12 случаев, а по сравнению с опытной 2 группой – на 14 случаев ожидается больше.

Таким образом, у больных двух опытных групп, леченных по схемам с дополнительным назначением пробиотика «Нарине», по сравнению с контрольной, получавшей только традиционную базовую медикаментозную терапию, не только была выше степень эрадикации, но и реже возникали реинфекции и рецидивы ЯБ в течение года наблюдения.

Результаты, полученные нами, сопоставимы с известными данными о том, что при монотерапии пробиотиками, содержащими молочнокислые бактерии, удастся снизить степень инфицированности и выраженности воспалительных реакций в гастро-дуоденальной области, а у 45-55% больных добиться полной эрадикации *H.pylori* [6]. Антихеликобактерное воздействие в нашей схеме удлиняется до 3-5 недель, что повышает степень эрадикации, уменьшает вероятность рецидивов и, с другой стороны, уменьшает риск развития резистентных форм *H.pylori* к используемым на первом этапе антибиотикам.

Подытоживая, отметим следующее. У больных, леченных в последовательном режиме, с дополнительным назначением к стандартным схемам пробиотика «Нарине», по сравнению с больными, получавшими толь-

ко традиционную базовую медикаментозную терапию, выше степень эрадикации и меньше случаев реинфекции и рецидива язвенной болезни в течение года наблюдения.

С целью улучшения результатов эрадикации рекомендуется дополнительное назначение курса «Нарине» в последовательном режиме терапии язвенной болезни первой линии вместе с Де-нолом после классического 7-дневного курса эрадикационной тройной стандартной терапии.

В качестве стандарта практикующим врачам рекомендуется проводить укороченный курс антибиотикотерапии в последовательном режиме первой линии на первом этапе эрадикации в условиях дополнительного назначения на втором этапе пробиотика «Нарине», содержащего *Lactobacillus Acidophilus*. Кроме того, необходимо провести сравнительные многоцентровые рандомизированные исследования.

Поступила 27.01.11

Պրոբիոտիկ “Նարինե”-ի հավելյալ նշանակման ազդեցությունը հելիկոբակտերիոզով պայմանավորված խոցային հիվանդների մոտ էրադիկացիայի աստիճանի, ռեինֆեկցիայի և ռեցիդիվների հաճախականության վրա

Կ.Հ. Ինջիղույան

Ներկայացված աշխատանքում տրված է համեմատական գնահատական էրադիկացիոն թերապիայի էֆեկտիվության առանց պրոբիոտիկի և պրոբիոտիկ “Նարինե”-ով, որը պարունակում է 2109 կենդանի բակտերիաների շտամներ L.A.Եր 317/402, հավելյալ նշանակումով նրա ընդունված ընդհանուր ստանդարտ դեդորայքային սխեմային (7 օր ՊՊԻ, ամոքսացիլին և կլարիտրոմիցին) ընդունված դեղաչափերով և 14- օրյա Դե-նոլի (Վիամուտի տրիկալիի դիցիտրատ) նույնանման սխեմայով, սակայն կարճեցված (4 օր) անտիբիոտիկոթերապիայի կուրսով:

Ստացված տվյալները վկայում են էրադիկացիայի ավելի հավաստի արդյունքների, ռեինֆեկցիայի ռեցեդիվների փոքր հաճախականության մասին 1 տարի անց՝ կիրառելով սխեմա հավելյալ “Նարինե”-ի նշանակմամբ: Այս պարագայում այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են կարճեցված անտիբիոտիկոթերապիայի կուրս, էրադիկացիայի աստիճանը, ռեինֆեկցիայի հաճախականությունը և ռեցեդիվները 1 տարի անց չէին տարբերվում այն հիվանդներից, որոնք ստանում էին հավելյալ “Նարինե” 7-օրյա անտիբիոտիկոթերապիայի կուրսին:

Խորհուրդ է տրվում համալրել կլասիկ հակաբակտերիալ էրադիկացիոն սխեման պրոբիոտիկներով, որոնք պարունակում են կաթնաթթվային բակտերիաներ, հատկապես L.A., որպեսզի բարձրացվի էրադիկացիայի աստիճանը և իջեցվի ռեինֆեկցիայի և ռեցիդիվների հաճախականության ռիսկը բուժումից հետո:

Effect of additional application of probiotic “Narine” on degree of eradication, frequency of reinfection and recurrences in therapy of ulcerous disease associated with helicobacteriosis

K.H.Injigoulyan

A comparative evaluation of eradication efficiency of standard scheme of medications (proton pump inhibitor, amoxicillin and claritromycin in standard doses, 7 days; De-nol, 14 days) and of the same scheme, but a shortened (4 days) course of antibiotics with and without probiotic “Narine” containing $2 \cdot 10^9$ of live *Lactobacillus Acidophilus* Ep 317/402 bacteria has been conducted in patients with ulcerous disease associated with *H.pylori*.

The data obtained demonstrate significantly better results of eradication, lower frequency of reinfection and recurrences in application of the scheme with additional appointment of “Narine”.

It should be noted that in the group receiving a shortened course of antibiotic therapy the degree of eradication, frequency of reinfection and recurrences after a year did not differ from those receiving “Narine” in addition to the 7-days course of antibiotic therapy.

It is recommended to include probiotic “Narine” into the traditional antibacterial therapy of UD patients for improvement of degree of eradication, decrease of the risk of reinfection and large intestine dysbiosis.

Литература

1. *Еганян Г.А., Инджигулян К.Г.* Целесообразность использования пробиотиков при лечении язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактериозом (обзор литературы). НМЖ НИЗ РА, 2010, 2, с. 51-61.
2. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* Лечение язвенной болезни: новый век – новые достижения – новые вопросы. Болезни органов пищеварения, 2002, т. 4, 1, с.20-24.
3. *Лапина Т.Л.* Выбор антибиотика для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*: доказательная медицина. Consilium-Medicum, 2005, 2, с. 19-22.
4. *Маев И.В.* Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Лечащий врач, 2009, 5, с. 93-99.
5. *Bago J., Pevec B., Tomić M., Marusić M., Bakula V., Bago P.* Second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection based on moxifloxacin triple therapy: a randomized controlled trial. Wiener klinische Wochenschrift., 2009, 121, 1-2, p. 47-52.

6. *Canducci F., Cremonini F., Armuzzi A., Di Caro S., Gabrielli M., Santarelli L., Nista E., Lupaseu A., De Martini D., Gasbarrini A.* Probiotics and Helicobacter pylori eradication. *Dig. Liver Diseases*, 2002, Sep. 34, {Supple 2}, p. 81-83.
7. *Caro F. S., Franceschi Di., Mariani A., Thompson F., Raimondo D., Masci E., Testoni A., E. La Rocca and Gasbarrini A.* Second-line levofloxacin-based triple schemes for Helicobacter pylori eradication. *Digestive and Liver Disease*, 2009, 41, 7(July), p. 455-540.
8. *Carro P.G., Roldán F.P., Esteban A.De P, Huidobro, M. L Fernández S.S., Escribano RG., López-Jamar J. M E, Martín C.P, Carrillo F.R.* Efficacy of rifabutin-based triple therapy in Helicobacter pylori infected patients after two standard treatments. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2007; 22, 1, p. 60-63.
9. *Malfertheiner P., Megraud F., C.O'Morain et al.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection the Maastricht 22000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, 16. p. 167-180.
10. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.* Guidelines for the Management of Helicobacter pylori infection. Summary of the Maastricht 3-2005 Consensus Report. www.touchbriefings.com/-pdf71489/Malfertheiner.pdf p. 1-4
11. *Tong J. L., Ran Z. H., Shen J., Zhang C. X., Xiao S. D.* Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007, 25, 2, p.155-168.
12. *Zhang Li, Su P., Henriksson A., O'Rourke J., Mitchell H.* Investigation of the immunomodulatory effects of Lactobacillus casei and Bifidobacterium lactis on Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, 2008 13, 3, p.183-190.

УДК 616.71-007.234-07(479.25)

Скрининг постменопаузального остеопороза в некоторых регионах Республики Армения и Нагорно-Карабахской Республики

Г. Р. Мхитарян

*Кафедра эндокринологии ЕГМУ им. М. Гераци
0075, Ереван, ул. Мурацана, 114*

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, остеопения, ультразвуковая диагностика, ультразвунометр Sahara

Постменопаузальный остеопороз (ПО) – системное заболевание скелета многофакторной природы, возникающее у женщин в период постменопаузы как следствие дефицита половых гормонов, и прежде всего эстрогенов [3, 5]. ПО характеризуется прогрессирующим снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и повышению риска переломов [1, 13]. Доля ПО среди всех форм остеопороза составляет 85% [4, 8].

Чрезвычайная актуальность остеопороза обусловлена риском развития на его фоне переломов различных костей скелета, чаще шейки бедра, позвоночника и костей, что становится причиной инвалидности и смертности [2].

В настоящее время в диагностике ПО ведущее место занимают инструментальные методы исследования: рентгеновская денситометрия осевого скелета, ультразвуковая денситометрия пяточной кости и др. [10, 11]. В связи с отсутствием данных по постменопаузальному остеопорозу в РА и НКР нами было решено с помощью компактного транспортабельного ультразвунометра Sahara (фирмы Hologic-USA) выполнить первое исследование по данному вопросу.

Цель исследования – ранняя диагностика постменопаузального остеопороза в некоторых регионах Республики Армения и Нагорно-Карабахской Республики.

Материал и методы

Обследовано 587 лиц женского пола в возрасте от 19 до 82 лет. Из них 397 (67,6%) женщин составили I группу – лица в менопаузальном периоде (возраст 36– 82 года). Во II группу вошли 190 обследованных

(32,4%), находящихся вне менопаузы (возраст 19–57 лет). Исследование проводилось в следующих городах:

- Ереван (n=273);
- Егвард (n=26);
- Гюмри (n=138);
- Горис (n=15);
- Степанакерт (n=109);
- Шуши (n=26).

Постменопаузальный остеопороз диагностировали по оценке минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью костного ультразвукометра Sahara (фирмы Hologic-USA) – компактного портативного прибора. Аппарат в течение 10-15 сек проводит оценку состояния костной ткани по скорости прохождения ультразвуковой волны через пяточную кость (SOS – Speed of Sound) и величины затухания ультразвуковой волны в кости (BUA – broad-band ultrasound attenuation) [9, 12]. Оценку состояния кости (МПКТ) проводили по Т-критерию, показывающему число стандартных отклонений (SD) в разнице между показателем у молодых здоровых лиц соответствующей расы (от пика костной массы) и полученным результатом обследования [7, 16]. Согласно рекомендациям фирмы-производителя Hologic-USA для женщин были установлены следующие денситометрические диагностические критерии:

1. Нормальная остеодегностограмма: величина МПКТ находится в пределах половины одного SD по Т-критерию (Т-score >= 0,5).
2. Низкая костная масса (остеопения): величина МПКТ ниже средней величины по Т-критерию более чем на половину одного, но менее чем на 1,5 SD (Т-score <-0,5, >-1,5).
3. Остеопороз: величина МПКТ по Т-критерию ниже средней величины на 1,5 SD (Т-score <-1,5) [13].

Результаты и обсуждение

Результаты количественного ультразвукового исследования (КУИ) обеих обследованных групп (I и II) ультразвукометром Sahara (USA) представлены в табл. 1.

Таблица 1
Результаты количественного ультразвукового исследования минеральной плотности костной ткани по Т-критерию

Критерии остеодегностометрии	Обследованные лица (n=587)			
	I группа (n=397)		II группа (n=190)	
	n	(%)	n	%
1. Норма	85	(21,4)	83	(43,7)
2. Остеопения	158	(39,8)	80	(42,1)
3. Остеопороз	154	(38,8)	27	(14,2)

Из табл. 1 очевидно, что у 21,4% лиц в постменопаузальном периоде (I группа) выявлены нормальные критерии остеоденситометрии; в то же время таковые были диагностированы у 43,7% пациенток II группы (без менопаузы). Очевидно, что в группе II число женщин с нормальным критерием остеоденситометрии более чем в 2 раза выше по сравнению с таковыми в менопаузе (43,7 и 21,4% соответственно). Во II группе женщин с остеопенией несколько больше по сравнению с I группой (42,1 и 39,8%, соответственно). Наконец, во II группе число пациенток с остеопорозом значительно меньше по сравнению с I (14,2 и 38,8% соответственно).

Следовательно, ультразвуковая диагностика аппаратом Sahara выявила у почти 40% обследованных женщин постменопаузальный остеопороз. Полученные данные по остеопорозу в основном совпадают с материалами, опубликованными в литературе [6, 7].

Нами была проанализирована распространенность постменопаузального остеопороза по некоторым регионам РА и НКР (табл. 2).

Таблица 2

Результаты количественного ультразвукового исследования минеральной плотности костной ткани по T-критерию в некоторых регионах РА и НКР

Обследованные лица по городам		Критерии остеоденситометрии		
		норма n (%)	остеопения n (%)	остеопороз n (%)
Ереван (n=273)	в менопаузе (n=198)	37 (18,7)	89 (44,9)	72 (36,4)
	без менопаузы (n=75)	35 (46,7)	29 (38,7)	11 (14,6)
Гюмри (n=138)	в менопаузе (n=75)	11 (14,6)	27 (36,0)	37 (49,4)
	без менопаузы (n=63)	19 (30,2)	31 (49,2)	13 (20,6)
Егвард (n=26)	в менопаузе (n=16)	5 (31,3)	4 (25,0)	7 (43,7)
	без менопаузы (n=10)	6 (60)	4 (40)	—
Горис (n=15)	в менопаузе (n=10)	1 (10)	3 (30)	6 (60)
	без менопаузы (n=5)	2 (40)	3 (60)	—
Степанакерт (n=109)	в менопаузе (n=81)	26 (32,1)	30 (37)	25 (30,9)
	без менопаузы (n=28)	16 (57,1)	10 (35,7)	2 (7,2)
Шуши (n=26)	в менопаузе (n=17)	5 (29,4)	5 (29,4)	7 (41,2)
	без менопаузы (n=9)	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)

Из табл. 2 следует, что наибольшее количество пациенток с постменопаузальным остеопорозом было выявлено в Гюмри (49,4%), затем следует Ереван (36,4%). Меньше всех лиц с постменопаузальным остеопорозом диагностировано в Степанакерте (30,9%). В связи с небольшим

числом наблюдений по городам Егвард, Шуши, Горис окончательное заключение будет вынесено после дополнительных исследований.

Известно, что ряд эндокринных болезней вызывают вторичный остеопороз (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, сахарный диабет и др.) [14,15]. Нами было исследовано влияние сахарного диабета, гипотиреоза (вследствие аутоиммунного тиреоидита – АИТ), тиреотоксикоза (вследствие диффузного токсического зоба – ДТЗ) на развитие остеопороза.

У 17% (n=100) обследованных женщин имелся сахарный диабет. Из них 76 – находились в менопаузе, 24 – без менопаузы. Результаты количественного ультразвукового исследования минеральной плотности костной ткани по Т-критерию у больных сахарным диабетом выглядели следующим образом:

Больные сахарным диабетом (в менопаузальном периоде, n=76):

- n=18 (23,7%) – норма,
- n=27 (33,5%) – остеопения,
- n=31 (40,8%) – остеопороз.

Больные сахарным диабетом (вне менопаузы, n=24):

- n=11 (45,8%) – норма,
- n=8 (33,3%) – остеопения,
- n=5 (20,9%) – остеопороз.

Частота встречаемости постменопаузального остеопороза у больных сахарным диабетом немногим отличается от таковой в общей группе обследованных лиц (40,8 и 38,8% соответственно).

У 48 обследованных женщин имелся гипотиреоз различной степени тяжести вследствие аутоиммунного тиреоидита. Из них 35 – находились в менопаузе, 13 – без менопаузы. Результаты КУИ минеральной плотности костной ткани по Т-критерию у больных гипотиреозом следующие:

Больные гипотиреозом (в менопаузальном периоде, n=35):

- n=7 (20%) – норма,
- n=18 (51,4%) – остеопения,
- n=10 (28,6%) – остеопороз.

Больные гипотиреозом (вне менопаузы, n=13):

- n=6 (46,2%) – норма,
- n=5 (38,5%) – остеопения,
- n=2 (15,3%) – остеопороз.

Таким образом, оказалось, что у больных гипотиреозом вследствие АИТ распространенность постменопаузального остеопороза ниже при сравнении с общей группой обследованных лиц (28,6 и 38,8% соответственно).

У 9 пациенток имелся тиреотоксикоз вследствие ДТЗ. Из них 4 – находились в менопаузе, 5 – без менопаузы. Результаты КУИ минеральной

плотности костной ткани по Т - критерию у больных тиреотоксикозом вследствие ДТЗ вне менопаузы следующие:

- нормальной остеоденситометрии нет;
- n=3 (60%) – остеопения,
- n=2 (40%) – остеопороз.

Количество наблюдений по тиреотоксикозу недостаточно (n=9), хотя, по имеющимся данным, отмечается высокая распространенность остеопороза.

Таким образом, в ходе пилотного скринингового исследования постменопаузального остеопороза было установлено следующее:

1. Распространенность постменопаузального остеопороза составляет 38,8%, в то время как только у 14,2 % пациенток вне менопаузы был диагностирован остеопороз.
2. Больше всех пациенток с постменопаузальным остеопорозом выявлено в Гюмри(49,4%), далее следует Ереван (36,4%). Меньше всего постменопаузальный остеопороз отмечался в Степанакерте (30,9%).
3. Сахарный диабет не влияет на частоту встречаемости постменопаузального остеопороза. В то же время при гипотиреозе вследствие АИТ наблюдается меньшая распространенность ПО по сравнению с общей группой обследованных лиц. Между тем, тиреотоксикоз вследствие ДТЗ, скорее всего, способствует развитию постменопаузального остеопороза.

Поступила 05.05.11

Հետմենոպաուզալ օստեոպորոզի սկրինինգը Հայաստանի Հանրապետության և Լեռնային Ղարաբաղի Հանրապետության որոշ շրջաններում

Գ. Ռ. Մխիթարյան

Առաջին անգամ Հայաստանի Հանրապետության մի քանի շրջաններում և Լեռնային Ղարաբաղում անցկացվել է սկրինինգային հետազոտություն՝ օստեոպորոզի հայտնաբերման նպատակով:

Հետմենոպաուզալ օստեոպորոզի (ՀՕՊ) տարածվածությունը հետազոտված հետմենոպաուզալ անձանց ընդհանուր թվում կազմում է 38.8 %, իսկ ոչ մենոպաուզալ շրջանում գտնվող կանանց միայն 14.2% -ն ուներ օստեոպորոզ: Առավել հաճախ, ՀՕՊ հայտնաբերվել է Գյումրիում (49.4%), հաջորդը Երևանն է

(36.4%): ՀՕՊ-ի հաճախականությունն ամենացածրը Ստեփանակերտում է:

Պարզվել է, որ շաքարային դիաբետը չի ազդում ՀՕՊ-ի հաճախականության վրա: ՀՕՊ քիչ է հանդիպում աուտոիմուն թիրեոիդիտի հետևանքով առաջացած հիպոթիրեոզի դեպքում: Դիֆուզ տոքսիկ խպիպի դեպքում առաջացած թիրեոտոքսիկոզն ավելի շատ է նպաստում ՀՕՊ –ի զարգացմանը:

The postmenopausal osteoporosis screening in some regions of the Republic of Armenia and Nagorno-Karabakh Republic

G. R. Mkhitaryan

For the first time in the Republic of Armenia and Nagorno-Karabakh Republic a screening research was conducted to reveal osteoporosis incidence. Postmenopausal osteoporosis (PMO) prevalence observed among the researched postmenopausal women was 38.8 %, whereas only 14.2% of women in the period of cycle had osteoporosis. Most often PMO was revealed in Gyumri – 49.4%, then in Yerevan – 36.4%. The PMO frequency was the lowest in Stepanakert.

Diabetes mellitus did not influence the occurrence of postmenopausal osteoporosis. PO occurred less frequently in patients with hypothyroidism in result of autoimmune thyroiditis. Thyrotoxicosis caused by diffuse toxic goiter increased the morbidity rate of PMO.

Литература

1. *Боневоленская Л.И., Насонов Е.Л.* Патогенез остеопороза. В кн.: Руководство по остеопорозу. М., 2003.
2. *Еришова О.Б., Семенова О.В., Дегтярев А.А.* Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра. Остеопороз и остеопении, 2000, 1, с.9-10.
3. *Лесняк О.М.* Постменопаузальный остеопороз. Качество жизни. Медицина, 2006, 5(16), с.14-24.
4. *Михайлов Е.Е., Боневоленская Л.И.* Эпидемиология остеопороза и переломов. Руководство по остеопорозу (под ред.проф. Л.И. Боневоленской). М., 2003.
5. Оценка риска переломов и её применение для скрининга постменопаузального остеопороза. Доклад Рабочей группы ВОЗ. Женева, 1994.
6. *Рубин М.П.* Амбулаторная рентгеновская двухэнергетическая остеоденситометрия в диагностике ранних нарушений минеральной плотности кости и мониторинге лечения постменопаузального остеопороза. Тер. архив, 2009, 1, с. 29.
7. *Руденко Е.В.* Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – метод количественной диагностики остеопороза. Новости лучевой диагностики, 1998, 3, с.16-17.

8. *Сметник В.П.* Остеопороз в климактерии (патогенез, диагностика, терапия). Проблемы репродукт., 1996, 3, с.64-70.
9. *Baran D.T., Faulkner K.G., Genant H.K. et al.* Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry. *Calcif. Tissue Int.*, 1997, 61, p. 433-440.
10. *Benitez C.L., Schneider D.L., Barret- Connor E., Sartoris D.J.* Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporos Int.*, 2000, 11, 3, p. 203-210.
11. Bone ultrasonometry: is it equal or superior to DEXA? *Lunar News-2000; Winter*, p.3-6.
12. *Genant H.K., Guglielmi G., Jergas (eds).* Bone densitometry and osteoporosis. 1998.
13. Gennazzani A.R. Postmenopausal osteoporosis. *Taylor and Fransis Group*, 206. p. 141-270.
14. NIH. Consensus Development Panel. Osteoporosis: prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*, 2001, 285, p.785-795.
15. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.*, 2001, 41, p.1496- 1503.
16. *Sosa A., Saavedra P., del Pino- Montes J., Alegre J. et al.* Postmenopausal women with colles fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by quantitative ultrasound and densitometry. *J. Clin. Densitom.*, 2005 Winter: 8 (4); 430-5.

Բովանդակություն

Ակնարկներ

Տեր-Գրիգորյան Վ.Ռ., Սահյան Ա.Ե.

Արյան բջիջների միակցավորման հատկությունների դերը թրոմբոզի և ռեստենոզի զարգացման մեջ՝ իշեմիկ հիվանդությամբ անձանց մոտ պսակային զարկերակների ստենոտավորումից հետո3

Տեր-Գալստյան Ա.Ա., Դավթյան Ա.Ռ.

Օխստի օգտագործում (ակտիվ, պասիվ). մարդու օրգանների և համակարգերի ախտահարում12

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

Նազարյան Ն.Ս.

Ազոտի օքսիդի ներսածին գոյացման ռեգիոնալ շեղումները առնետների գլխուղեղի հյուսվածքների բջջապլազմայում ու միտոքոնդրիումներում խրոնիկական սթրես-ինդուկցված ընկճումանման վիճակի ժամանակ21

Մարգարյան Ս. Հ., Մինասյան Ս.Մ., Հարությունյան Ա.Ս.

Միայնակ խրձի կորիզի նեյրոնների էլակետային ազդակային ակտիվության փոփոխությունները թրթռումից հետո34

Միմոնյան Գ.Վ.

Մեյներտի հիմնային կորիզի նեյրոնների էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրությունը ձվարանների երկկողմանի հեռացման պայմաններում44

Հովնանյան Կ.Օ., Մկրտչյան Ա.Ա., Մարգարյան Զ.Ա., Շահինյան Է.Վ., Քուրբուրտյան Ն.Ս., Կարապետյան Գ.Ռ., Գևորգյան Գ.Ա.

Մալտակ առնետների երիկամների ուլտրակառուցվածքային վնասվածքները ԵՃՀ-ի ժամանակ և ՊՀՊ-ի պաշտպանիչ դերը53

Մարուխանյան Ֆ.Պ., Բարխուդարյան Ն.Հ.

LVVYPW-ի կարգավորիչ ազդեցությունը իմունանեյրոնոկրինային փոփոխությունների վրա ստրեստոգենիտով խթանված շաքարախտի ժամանակ63

Բաբայան Ժ.Ռ., Ալեքսանյան Յու.Թ., Մարգարյան Ա.Վ., Ղազարյան Ա.Է., Բաբայանյան Ա.Վ.

Հայաստանում շրջանառող ախտածին և պայմանական ախտածին մանրէների զգայունությունը ախտահանիչների նկատմամբ72

Ջանգինյան Հ.Վ.

“Էխինացեա Հեքսալ” պրեպարատի և բուսական հակահելմինտիկի իմունախթանիչ ազդեցությունը մակաբույծ - տեր համակարգի վրա առնետների փորձարարական տրիխինելոզի ժամանակ77

Գյուկյան Ն.Օ.

Բենզիլպենիցիլինի էքստրակցիոն-ֆոտոմետրիկ որոշումը թիագլինային շաքի ներկանյութ՝ եոմեթիլթիոնինով85

Կլինիկական բժշկություն

Հայրապետյան Հ.Գ.

Երկու փորոքների գումարային Tei ինդեքսը որպես պրոգնոզի մարկեր ձախ փորոքի սրտամկանի ST սեգմենտի էլևացիայով ստորին տեղակայման սուր ինֆարկտի ժամանակ91

Գաբրիելյան Ռ.Ս., Գաբրիելյան Ա.Բ., Դավթյան Ա.Վ.

Ռենին – անգիոտենզին համակարգի մոդուլատորների կիրառման համեմատական արդյունավետությունը անկայուն կրծքահեղձուկի ժամանակ101

Մանվելյան Վ.Լ.

Միմուլտան կատարված կեսարյան հատման եւ համակցված տրադիցիոն եւ էնդոսկոպիկ ֆլեբեկտոմիայի արդյունքների վերլուծությունը ստորին վերջույթների վարիկոզ հիվանդությամբ ծննդկանների մոտ109

Ինջիդուլյան Կ.Հ.

Պրոբիոտիկ “Նարինե”-ի հավելյալ նշանակման ազդեցությունը հելիկոբակտերիոզով պայմանավորված խոցային հիվանդների մոտ էրադիկացիայի աստիճանի, ռեինֆեկցիայի և ռեցիդիվների հաճախականության վրա115

Մխիթարյան Գ. Ռ.

Հետմենոպաուզալ օստեոպորոզի սկրինինգը Հայաստանի Հանրապետության և Լեռնային Ղարաբաղի Հանրապետության որոշ շրջաններում122

Содержание

Обзоры

- Тер-Григорян В.Р., Саиян А.Е.*
Роль агрегатных свойств клеток крови в развитии тромбоза и рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца3
- Тер-Галстян А.А., Давтян А.Р.*
Табакокурение (активное, пассивное): поражение органов и систем человека12

Экспериментальная и профилактическая медицина

- Назарян Н.С.*
Региональные сдвиги эндогенной продукции оксида азота в цитозоле и митохондриях тканей головного мозга крыс при депрессивноподобном состоянии, индуцированном хроническим стрессом21
- Саркисян С.Г., Минасян С.М., Арутюнян А.М.*
Влияние вибрации на фоновую импульсную активность нейронов ядра солитарного тракта34
- Симонян К.В.*
Электрофизиологическое исследование нейронов базального ядра Мейнерта в условиях двусторонней овариоэктомии44
- Овнанян К.О., Мкртчян А.А., Саргсян К.А., Шагинян Э.В., Кукуртчян Н.С., Карапетян Г.Р., Геворгян Г.А.*
Ультроструктурные повреждения почек белых крыс при синдроме длительного раздавливания и протекторная роль ПБП53
- Саруханян Ф.П., Бархударян Н.А.*
Регуляторное воздействие LVVYPW на иммуно-нейроэндокринные изменения при стрептозотоцин-индуцированном диабете63
- Бабаян Ж.Р., Алексанян Ю.Т., Маргарян А.В., Казарян А.Э., Бабаханян А.В.*
Чувствительность циркулирующих в Армении патогенных и условнопатогенных микроорганизмов к дезинфектантам72
- Зангинян А.В.*
Действие иммуностимулирующего препарата “Эхинацея Гексал” и растительного антигельминтика на систему “паразит-хозяин” при экспериментальном трихинеллезе крыс ...77
- Геокчян Н.О.*
Экстракционно-фотометрическое определение бензилпенициллина красителем тиазинового ряда триметилтионином85

Клиническая медицина

- Айрапетян Г.Г.*
Суммарный индекс Te1 обоих желудочков как маркер прогноза при остром инфаркте миокарда левого желудочка нижней локализации с элевацией сегмента ST91
- Габриелян Р.С., Габриелян А.Б., Давтян А.В.*
Сравнительная эффективность применения модуляторов ренин-ангиотензиновой системы у больных с нестабильной стенокардией101

Манвелян В.Л.

Анализ результатов симультанного проведения кесарева сечения и сочетанной традиционной и эндоскопической флебэктомии у рожениц с варикозной болезнью нижних конечностей109

Инджигулян К.Г.

Влияние дополнительного назначения пробиотика «Нарине» на степень эрадикации, частоту реинфекции и рецидивов при терапии язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактериозом115

Мхитарян Г.Р.

Скрининг постменопаузального остеопороза в некоторых регионах Республики Армения и Нагорно-Карабахской Республики122

Contents

Reviews

- Ter-Grigoryan V.R., Saiyan A.Ye.*
Role of blood cells aggregative properties in development of thrombosis and restenosis in ischemic patients after coronary artery stenting3

- Ter-Galstyan A.A., Davtyan A.R.*
Smoking (active, passive) – affection of human organs and systems12

Experimental and Preventive Medicine

- Nazaryan N.S.*
Regional changes in endogenous nitric oxide production in cytosol and mitochondria of the rat brain at chronic stress-induced depression-like behavior21

- Sargsyan S.H., Minasyan S.M., Harutunyan A.M*
Influence of vibration on spontaneous neuronal activity of the nucleus of tractus solitarius 34

- Simonyan K.V.*
Electrophysiological studies of basal nucleus of Meynert in conditions of bilateral ovariectomy44

- Hovnanyan K.O., Mkrtchyan A.A., Sargsyan K.A., Shahinyan E.V., Kukurtchyan N.S., Karapetyan G.R., Kevorkian G.A.*

- Ultrastructural injuries of white rats kidneys at crush syndrome and protective role of PRP .53

- Sarukhanyan F. P., Barkhudaryan N.H.*
The regulatory influence of LVVYPW on immune-neuroendocrine changes in streptozotocin-induced diabetes63

- Babayan Zh.R., Aleksanyan Yu.T., Margaryan A.V., Ghazaryan A.E., Babakhanyan A.V.*
The sensitivity of circulating in Armenia pathogenic and conditional pathogenic microorganisms towards disinfectant72

- Zanginyan H.V.*
Action of immunostimulant “Echinacea Hexal” and phyto-antihelminthic on system “parasite - host” at rat’s experimental trichinellosis77

- Geokchyan N.O.*
Extraction-photometric determination of benzilpenicillinum by the trimethylthionin of thiazin raw85

Clinical Medicine

- Hayrapetyan H.G.*
Aggregated Tei index of both ventricles as a prognostic marker in left inferior acute myocardial infarction with ST segment elevation91

- Gabrielyan R.S., Gabrielyan A.B., Davtyan A.V.*
Comparative effectivity of renin-angiotensin system modulators in patients with unstable angina101

- Manvelyan V.L.*
Analysis of results of simultaneously conducted Cesarian section and combined traditional and endoscopic phlebectomy among women with varicose disease of lower limbs 109

- Injigoulyan K.H.*
Effect of additional application of probiotic “Narine” on degree of eradication, frequency of reinfection and recurrences in therapy of ulcerous disease associated with helicobacteriosis ...115

- Mkhitaryan G. R.*
The postmenopausal osteoporosis screening in some regions of the Republic of Armenia and Nagorno-Karabakh Republic122