

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. Ստամբոլցյան

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 (ԱՄՆ), Ա.Ա. Գալոյան, Հ.Մ. Գալստյան, Լ. Դինի (Իտալիա), Դ.Հ. Դումանյան, Ի.Ի. Զինկովիչ (Ուկրաինա), Ռ. Մ. Խանամիրյան, Վ.Պ. Հակոբյան, Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Մ.Ա. Մելիք-Փաշայան, Ռ.Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան), Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարուխանյան, Ս.Բ. Սերենդենին (Ռուսաստան), Ռ.Պ. Ստամբոլցյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, С.Х. Авдалбекян, М.И. Агаджанов, К. Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. 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. Adamyany, M.I. Agajanov, S.Kh. Avdalbekyan, V.P. Ayvazyan, A.V. Aznauryan, L.G. Barsegyan, A. Brekher (USA), L. Dini (Italy), D.H. Dumanyan, A.A. Galoyan, H.M. Galstyan, V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, M.A. Melik-Pashayan., R.S. Mirzoyan (Russia), L.M. Mkrtchian, R.G. Oganov (Russia), A.V. Prokhorov (Belarus), H.V. Sarukhanian, S.B. Seredenin (Russia), R.P. Stamboltsian, Z. A. Ter-Avetikyan, I.I. Zinkovich (Ukraine)

Обзоры

УДК 616.126-002.0027-0.53.2

**Дисплазия соединительной ткани в практике семейного
врача****А.А.Тер-Галстян, Ар.А.Галстян, А. Р. Давтян**

*Армянский филиал МАНЭБ
Национальный институт здравоохранения
им. акад. С.Х.Авдалбекяна МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: соединительнотканная дисплазия, фенотипические признаки, полиорганные морфофункциональные нарушения

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с проградияльным течением (М.В.Вершинина и соавт., Национальный 13 конгресс по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 10 – 14 ноября 2003 г.).

В настоящее время большинство авторов наследственные заболевания соединительной ткани (СТ) подразделяют на две группы – дифференцированные и недифференцированные. К дифференцированным ДСТ относят болезнь Марфана-Ашара (МА), синдром Элерса-Данлоса (СЭД), синдром гипермобильности суставов (ГМС) семейного характера, несовершенный остеогенез (НО), синдром ДСТ сердца, периодическая болезнь (ПБ).

К недифференцированным соединительнотканым дисплазиям относят случаи, когда комплекс фенотипических признаков ни в одно из дифференцированных заболеваний не укладывается.

Болезнь МА (OMIM N 15470) является наследственным заболеванием СТ аутосомно-доминантного типа наследования. В основе

патологии лежит нарушение синтеза одного из основных белков СТ-фибриллина, что приводит к нарушенному строению α -цепи коллагена I типа и эластина, входящих в структуру клапанов сердца, миокарда, стенок сосудов, органа зрения и опорно-двигательного аппарата. Ген фибриллина I (FBN1) располагается на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15g 21. В настоящее время в различных семьях идентифицировано более 550 мутаций гена FBN1.

В части случаев болезнь МА связана с мутациями в генах FBN2, FBN3 и она может протекать в виде явно выраженной и стертой формы с проявлениями поражения различных органов и систем.

1. *Поражение сердечно-сосудистой системы:* аневризма и/или расслоение стенок аорты, пролабирование клапанов, врожденные пороки сердца, дилатация корня аорты, ствола легочной артерии, нарушение ритма и проводимости сердца, перфорация створок клапанов.

2. *Аномалии скелета:* деформация грудной клетки и позвоночника, арахнодактилия, плоскостопие, “сандалевидная щель”, “готическое небо”, нарушение прикуса и дентиногенеза, долихоцефалия, гипоплазия скул, высокое небо, гипермобильность суставов, вывихи суставов, переломы костей, контрактура локтевых суставов.

3. *Патология органов зрения:* слабость связочного аппарата хрусталика, миопатия, отслойка сетчатки, гетерохромия колобомы радужек, мегалокорнея, голубые склеры, катаракта, изменение калибра сосудов сетчатки.

4. *Патология органов дыхания:* эмфизема легких, апикальные буллы, спонтанный пневмоторакс, врожденные пороки развития легких.

5. *Изменение кожи и ее придатков:* атрофические стрии (плечи, спина, бедра), недостаточное развитие подкожной клетчатки, грыжи различной локализации, включая межпозвоночные, варикозное расширение вен, разрыв межпозвоночных связок.

6. *Поражение нервной системы:* эктазия твердой мозговой оболочки, дивертикулы паутинной оболочки спинного мозга (люмбо-сакральная область, люмбо-сакральное менингоцеле).

7. *Нарушение системы гемостаза.*

8. *Морфофункциональные нарушения со стороны репродуктивных органов.*

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

сцепленный). В настоящее время выделяют 11 типов СЭД и их клинические проявления перекрываются. Этот синдром характеризуется генерализованной разболтанностью всех суставов, хрупкостью кожных покровов с проявлениями геморрагического диатеза, кровотечениями из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, гематурией, кровохарканьем, маточным кровотечением, патологией роста зубов, поражением скелета, выпадением матки и прямой кишки. Диффузная кровоточивость мягких тканей при СЭД I типа может служить причиной летального исхода пациента. Самыми распространенными типами СЭД являются I, II, III, а самым тяжелым – I тип, протекающий со скелетными деформациями, варикозным расширением вен и пороками сердца. Установлено, что при I и II типах СЭД симптоматику заболевания характеризуют мутации генов коллагена типа V (COL5A).

Ген COL5A1 локализован на 9q 34. 2q34.3 ген COL5A2 – на хромосоме 5. Рецессивные варианты СЭД обусловлены дефектами ферментов, участвующих в биосинтезе коллагена типа I, как и при ГМС. При СЭД изменения сердечно-сосудистой системы проявляются в виде пролабирования митрального и трикуспидального клапанов, дополнительных хорд и трабекул в полостях желудочков, расширения корня аорты, аневризмы аорты, синуса Вальсальвы, двустворчатого аортального клапана, стеноза устья легочной артерии, дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок.

Незавершенный остеогенез (НО): различают 4 типа НО, отличающихся рядом фенотипических проявлений и характером наследования.

Тип I – характеризуется патологической ломкостью длинных трубчатых костей, ребер и ключиц. Переломы возникают внутриутробно, в родах и после рождения, в детсадовском и школьном возрасте (поздние формы). У этих пациентов нарушено как эндостальное, так и периостальное костеобразование с проявлением диффузного остеопороза. Характер наследования данной формы НО аутосомно-доминантный.

Тип II – самый тяжелый вариант, при котором летальный исход может наступить как внутриутробно, так и в неонатальном периоде с регистрацией множественных переломов и выраженных деформаций костей, с наличием мембранозного черепа, возникновением внутричерепных кровоизлияний. Этот тип НО наследуется аутосомно-рецессивно.

Тип III – отличается от других типов НО наличием нормальной окраски склер на фоне выраженного несовершенного дентиногенеза: характер наследования аутосомно- рецессивный.

Тип IV – характеризуется переломами и деформацией костей на фоне наличия (подтип А) или отсутствия нарушения дентиногенеза (подтип Б) при наличии нормальной окраски склер. Характер наследования аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный [4]. Генерализованный ГМС – его частота среди взрослого населения составляет 8%, однако в северной части Европы он встречается чаще – у школьников и подростков в 15% и 13% соответственно. По нашим данным ,в армянской популяции у детей детсадовского возраста ГМС выявлен в 40% случаев с незначительным преобладанием представителей женского пола. При применении критерия P.Beington – способность выполнять пять движений: возможность пассивного тыльного отклонения V пальца кисти до угла в 90°, возможность пассивного прижатия I пальца кисти к внутренней поверхности предплечья, разгибание локтевых суставов на более чем 10°, переразгибания в коленных суставах более чем на 10°, возможность коснуться пола ладонями при прямых ногах.

Первые четыре движения парные (присваивается по 1 баллу за возможность выполнения движения на каждой из сторон), последнее – непарное.

Считается нормальной для здорового человека подвижность суставов, соответствующую 0 – 3 баллам (в русской популяции степень ГМС в диапазоне 4 – 6 баллов по P.Beington является для женщин и мужчин в возрасте 16 – 30 лет вариантом нормы); в Европейской популяции умеренная ГМС колеблется в пределах 4 – 6 баллов, а выраженная ГМС – 7 – 9 баллов [20].

На современном этапе большинство исследователей считают, что первичный ПМК представляет собой генетическую патологию в виде ДСТ сердца с аутосомно-доминантным типом наследования. Зарегистрирован ген миксоматозного ПМК, который локализован в хромосоме 16p11,2 – 12,1. Синдром ПМК внесен в каталог V.McKisik “Менделеевское наследование у человека: каталог человеческих генов и генетических болезней” под N 157700. При эхокардиографическом исследовании выделяют три степени ПМК. I – пролабирование створок митрального клапана на 3 – 6 мм; II – на 6 – 9 мм; III степень – пролабирование более чем на 9 мм. Различают три клинических варианта течения ПМК:

- малосимптомный – в большинстве случаев имеет благоприятное течение,
- клинически значимый – он сочетается с регургитацией крови из левого желудочка в левое предсердие,
- морфологически значимый – значительные миксоматозные изменения митрального клапана сопровождаются нарастанием сердечной недостаточности, фибрилляцией предсердий, присоединением инфекционного эндокардита.

Классификация ПМК по Ю.М.Белозерову и соавт. [5]:

1. ПМК с миксоматозной пролиферацией: первичный, семейный, несемейный, при синдроме Марфана, при других заболеваниях соединительной ткани.
2. ПМК без миксоматозной пролиферации: заболевания коронарных сосудов, ревматическая болезнь сердца, кардиомиопатии, “разболтанные” створки митрального клапана.
3. Нормальный вариант, обозначаемый как ПМК: неточная аускультация, “эхокардиографическая болезнь сердца”.

Ю.М.Белозеров и соавт. (2011) выделяют физиологический ПМК как вариант нормального развития сердца у детей и подростков, не сопровождающийся звуковой симптоматикой, характерными жалобами и протекающий бессимптомно.

Одновременно разработана эхокардиографическая классификация степени выраженности митральной дегенерации (МД) у пациентов с ПМК.

МД 0 степени – признаки МД отсутствуют.

МД I степени (минимально выраженная) – небольшое утолщение одной или обеих митральных створок (3 – 5 мм), аркообразная деформация митрального отверстия в пределах 1 – 2 сегментов, смыкание створок, как правило, не нарушено.

МД II степени (умеренно выраженная) – значительное утолщение (5 – 8 мм) и удлинение створок, значительная глубина пролабирования (превышает 10 мм). Деформация контура митрального отверстия на протяжении нескольких сегментов, имеются признаки растяжения хорд, реже их единичные разрывы, возможно расширение митрального кольца, смыкание створок нарушено или отсутствует.

МД III степени (резко выраженная) – митральные створки резко утолщены (более 8 мм) и удлинены, максимальная глубина пролаби-

вания, имеются многочисленные разрывы хорд, значительное расширение митрального кольца, смыкание створок отсутствует, имеется значительная систолическая сепарация створок, возможно многоклапанное пролабирование, расширение корня аорты. В кардиологической практике различают следующие аномально расположенные хорды – соединительнотканые или мышечные тяжи:

- соединяющие папиллярные мышцы,
- отходящие от папиллярной мышцы к стенке левого желудочка,
- расположенные между двумя стенками желудочков.

Вместе с этим в полостях желудочков сердца регистрируются характерные для ДСТ сердца дополнительные трабекулы. По данным М.В.Ковровой [11], среди детей раннего возраста с неревматическими кардитами преобладают пациенты мужского пола (63%), в этой же группе соединительнотканая дисплазия устанавливается в 96,4% случаев. При проведении ЭхоКГ у детей с ДСТ сердечно-сосудистой системы преобладают дополнительные хорды полости левого желудочка (74%), при фенотипических проявлениях ДСТ в 87,5% случаев.

В настоящее время патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей считается проявлением генерализованной недифференцированной патологии соединительной ткани: патологическая извитость этих сосудов является одной из причин цереброваскулярных расстройств в детском возрасте. Более того, у этих пациентов распространенность нарушения ритма и проводимости регистрируется чаще, чем в группе контроля [16].

Критерии степени выраженности ДСТ сердца [17] у беременных женщин с ПМК:

Малые признаки (по 1 баллу).

1. Астенический тип телосложения, или недостаточная масса тела.
2. Отсутствие стрий на коже передней брюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды.
3. Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет.
4. Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии.
5. Уплотнение свода стопы.
6. Склонность к образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей.

7. Кровотечение в послеродовом периоде.
8. Вегетососудистые дисфункции.
9. Нарушение сердечного ритма и проводимости.

Большие признаки (по 2 балла).

1. Сколиоз, кифоз, кифосколиоз.
2. Плоскостопие 2 – 3-й степени.
3. Эластоз кожи.
4. Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата суставов.
5. Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям.
6. Варикозная болезнь, геморрой.
7. Дискинезия желчевыводящих путей.
8. Нарушение эвакуационной функции желудочно-кишечного тракта.
9. Угроза преждевременных родов на сроке 32 – 35 недель беременности, преждевременные роды.
10. Быстрые и стремительные роды в анамнезе с гипотоническим кровотечением в 3-м периоде родов или без него.
11. Пропалс гениталий и грыжи у родственников первой линии.

Тяжелые проявления и состояния (хирургические вмешательства или показания к ним, изменения анатомических взаимосвязей, приведших к нарушению функции органов) (3 балла).

1. Грыжи.
2. Спланхиоптоз.
3. Варикозная болезнь и геморрой (оперативное лечение), хроническая венозная недостаточность с трофическими нарушениями.
4. Привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов.
5. Нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта, подтвержденные рентгенологическими, ультразвуковыми методами исследования.
6. Дивертикулы, долихосигма.
7. Поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции.

Беременных с ПМК относят к группе риска по акушерской и перинатальной патологии, а при наличии миксоматозной дегенерации

митрального клапана и значимой митральной регургитации – еще и к группе риска по неблагоприятным материнским исходам [9].

Выявлена взаимосвязь ГМС и изменений сердечно-сосудистой системы у детей по типу малой аномалии развития сердца – пролапс различных клапанов сердца, наличие дополнительной хорды и трабекул в полости сердца или сочетание пролапса с дополнительной хордой. Авторами выявлено, что на фоне ДСТ частота ПМК доходит до 90% и в стольких же величинах определяется ГМС у детей с пролапсом клапанов сердца.

Одним из клинических проявлений ДСТ является нарушение формообразования костной и хрящевой ткани – это астенотическое тело, “малая” экскавация грудины, арахнодактилия, синдром “прямой спины”, симметричное или асимметричное вдавление ребер с проявлением сколиоза позвоночника в его грудном и поясничном отделах, “ямка” на груди, “крыловидные” лопатки, “крыловидные” ребра, расположение ушных раковин – “уши-локаторы”, их деформация и спаянность мочек ушей со щеками.

В настоящее время в педиатрической практике принята установка – все пациенты с клиническими проявлениями стигм ДСТ и, особенно, со сдвигами в костной системе в обязательном порядке должны пройти углубленное клинико-инструментальное (ЭхоКГ) и лабораторное исследование сердечно-сосудистой системы (для выявления MASS фенотипа поражения соединительной ткани – Mitral Valve, Aorta, Skeleton, Scin), включая и ЭКГ для установления нарушения ритма и проводимости. В 50% случаев при сочетании ПМК с ГМС у пациентов регистрируется на ЭКГ симптом Клерка-Леви-Крисческо, синдром ранней реполяризации желудочков и в 60% случаев наличие волны U на ЭКГ.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у пациентов с ДСТ максимальные сдвиги выявлены со стороны желчного пузыря, в виде перегибов и перетяжек. Эхографически перегибы проявляются в виде нарушения правильности формы желчного пузыря – как одиночные или множественные изгибы с вдающимися в полость пузыря, ложными полуперегородками, представляющими собой складку стенки желчного пузыря. Распространенными аномалиями формы желчного пузыря являются – U-образная, S-образная и “фригийский колпак” (перегиб в области дна). Перегородки в большинстве случаев располагаются в шеечной области, реже в области тела.

Устанавливаются также аномалии развития почек, которые подразделяются на следующие группы:

- аномалии количества почек,
- аномалии положения почек,
- аномалии взаимоотношения почек (аномалии сращения),
- аномалии величины почек,
- аномалии структуры.

Удвоенная почка длиннее обычной, между верхней и нижней половинами определяется борозда, увеличение печени и селезенки нередко при ДСТ сопровождается выявлением дополнительной одиночной селезенки или их может быть две и более. Установлено, что добавочная селезенка может быть расположена в желудочно-селезеночной связке, в верхней или нижней части большого сальника, в хвосте поджелудочной железы, на нижней поверхности диафрагмы, в капсуле почки [20].

На современном этапе медицины периодическую болезнь (ПБ) относят к наследственным дифференцированным коллагенопатиям с аутосомно-рецессивным типом наследования. Однако некоторые авторы считают, что заболевание передается по аутосомно-доминантному типу, если в семье оказываются больными четверо и более потомков (J.Naffah et al., 1974). Ген MEFV, ответственный за развитие ПБ, идентифицирован двумя независимыми консорциумами: французским (French FMF Consortium) и международным (International FMF Consortium) и расположен на коротком плече 16-й хромосомы. Описано 30 мутаций и полиформизмов гена MEFV, ответственных за развитие данной патологии [3].

В.А.Аствацатрян, Е.Х.Торосян [1] выделяют две клинико-этиопатогенетические формы ПБ: малая форма – диагностируется у гетерозигот мужского пола (протекает относительно благоприятно – приступы редкие, болевой синдром торакального характера без дальнейшего развития амилоидоза) и манифестная форма – проявляется у обоих полов с тяжелым течением (ранняя манифестация, частые выраженные приступы, при смешанной форме течение процесса с тенденцией поражения почек амилоидозом) [1, 21]. Нередко у пациентов с ПБ выявляются МАРС – ПМК, дополнительные хорды и трабекулы в полостях желудочков сердца, электрокардиографические феномены нарушения проводимости по типу синдрома Клерка-Леви-Крисческо, ранней реполяризации желудочков и наличие U волны на ЭКГ. УЗИ органов брюшной полости выявляет отклонения со стороны

желчевыводящей системы – желчного пузыря в виде перегибов и перетяжек, со стороны почек – дислокации. Нередкой находкой является у них же дополнительная одиночная селезенка, которая самостоятельно может быть причиной абдоминальных болевых приступов. Установление у больных с ПБ фенотипов ДСТ требует соответствующей коррекции в проводимой этиопатогенетической терапии.

В литературе имеются сообщения о выявлении на ЭКГ синдрома братьев Бругада при ГМС и МАРС у пациентов с марфаноподобным синдромом и болезнью Марфана-Ашара [19]. Генетической основой синдрома братьев Бругада является мутация гена SCN5A на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 [29], ответственной за функционирование натриевых каналов кардиомиоцита. Этот ген кодирует структуру α -субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия. Мутация гена приводит к потере функции каналов, создает гетерогенность рефрактерных периодов – условия для развития механизмов reentry и желудочковых аритмий (возникновение жизнеугрожающих желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков).

Установлено, что одним из механизмов возникновения пароксизмов желудочковой тахикардии типа “пирует” при врожденном синдроме удлиненного интервала (СУИ Q-T) является в части случаев ДСТ, клинически манифестирующая пролапсом створок митрального или трехстворчатого клапана. Провисание створок различной степени приводит к механическому раздражению миокарда с формированием эктопического гетерогенного очага возбуждения [6, 26, 27]. Врожденная форма СУИ Q-T обусловлена генными мутациями и в зависимости от локализации мутационного гена различают 6 типов: 1-й тип – ген KVLQT1 (LQT1) на коротком плече 11-й хромосомы 11p15,5 кодирует структуру α -субъединицы медленных калиевых каналов; 2-й тип – ген HERG (LQT2) на длинном плече 7-й хромосомы 7q35-36 кодирует структуру α -субъединицы быстрых калиевых каналов; 3-й тип – ген SCN5A (LQT3) на коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24 кодирует структуру белка натриевых каналов; 4-й тип – LQT4 на длинном плече 4-й хромосомы 4q25-27 (в процессе изучения); 5-й и 6-й типы – гены KCNE1 и KCNE2 (LQT5 и LQT6) на длинном плече 21-й хромосомы 21q22,1-22 отвечают за синтез β -субъединиц медленных и быстрых калиевых каналов соответственно.

В острых случаях в удлинении интервала Q-T ведущее значение имеет нарушение электролитного баланса с гипокальциемией и гипокалиемией [6, 8, 28].

При патологии легких, при моногенных заболеваниях соединительной ткани установлены как осложнения основного заболевания, так и спонтанный пневмоторакс, аллергические и инфекционно-воспалительные процессы. У пациентов с синдромами Марфана-Ашара и Элерса-Данлоса на фоне отсутствия клинических проявлений хронического легочного заболевания выявляются бронхообструктивный синдром и эмфизема [25].

Проведение высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) для диагностики бронхолегочной дисплазии (БЛД) выявило у детей первых 2 лет жизни (недоношенных) сочетание эмфиземы, хронического бронхита, бронхоолита и легочной гипертензии, вследствие фиброзных изменений артерий легких [13]. Факторами, способствующими развитию БЛД, по данным авторов, являются следующие:

- незрелость анатомических структур легкого, системы сурфактанта и антиоксидантной системы легких недоношенного ребенка;
- токсическое действие кислорода, сопровождающееся некрозом эпителия дыхательных путей;
- баротравма легких, этиологическое значение которой было подтверждено при моделировании заболевания у обезьян, свиней, кроликов;
- респираторные расстройства, по поводу которых проводится ИВЛ – синдром дыхательных расстройств (СДР), болезнь гиалиновых мембран (БГМ), ателектаз, болезни утечки воздуха, апноэ, а также болезни сердечно-сосудистой системы с обогащением малого круга кровообращения;
- инфекционный процесс в результате колонизации дыхательных путей бактериями и вирусами;
- отек легких вследствие избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, открытого артериального протока;
- легочная гипертензия вследствие фибринозных изменений артерий легких;
- наследственная предрасположенность (мужской пол), бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, ГМС, ПМК в семейном анамнезе;

- гиповитаминозы А, Е, дефицит селена, серосодержащих аминокислот, развивающихся у детей, находящихся на парентеральном питании.

В течение нескольких недель после рождения с патологоанатомической точки зрения в развитии БЛД различают 4 стадии: I стадия – в первые 3 дня – респираторный дистресс-синдром, IV стадия – четвертая неделя – зоны ателектаза, интерстициальный и перибронхиальный фиброз в сочетании с гипопластической и деструктивной эмфиземой, облитерирующий бронхиолит. Н.П.Рябчикова и соавт. [15] выявили, что ингаляция высоких концентраций кислорода у новорожденных вызывает гибель альвеолярного эндотелия и эндотелия альвеолярных капилляров, что создает условия для капиллярной дисплазии, подавления альвеоляризации, фиброза и легочной гипертензии. Считается, что ДСТ создает предпосылки для формирования структурных и функциональных нарушений систем организма и вместе с инфекционными агентами приводит к развитию рецидивирующего патологического процесса в дыхательных путях [14].

При бронхиальной астме (БА) у детей с малыми формами ДСТ имеется особенность клинического течения: у них провоцирующим фактором чаще является физическая нагрузка, эмоциональный стресс. В клинической картине преобладает кашлевой синдром, длительная одышка, что сопровождается спонтанным пневмотораксом и больные требуют более длительного применения бронхолитической и кортикостероидной терапии. У них же воспалительный процесс при хроническом деформирующем бронхите, протекающем торпидно, требует более длительного курсового антибактериального и муколитического лечения. 3 курса под контролем установления концентрации метаболитов соединительной ткани – оксипролина и сульфатированных гликозаминогликанов, а также определения сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, Е [7].

Н.А.Коровина и соавт. [10] среди детей с БА и ДСТ сердца выделяют группы риска по развитию возможных осложнений :

- дети с пролапсами сердечных клапанов с гемодинамически значимой регургитацией, открытым овальным окном и сбросом крови на уровне предсердий, аневризмами перегородок сердца вследствие развития нарушений гемодинамики,
- дети с множественными аномально расположенными трабекулами и хордами в левом желудочке, пролапсами клапанов и аномалиями правого предсердия

вследствие возможного развития нарушений ритма и проводимости,

- дети с миксоматозным изменением створок клапанов вследствие возможного развития тромбоэмболических осложнений.

По их же данным, нарушение ритма сердца и проводимости у больных с БА зависит от степени тяжести течения процесса.

В этиопатогенезе эрозивно-язвенных процессов желудка и двенадцатиперстной кишки имеет место несоответствие между системами “агрессии” и “защиты”. Ведущее место среди факторов “агрессии” при-дается механическим повреждениям, *Helicobacter pylori*, кислотно-пептическим воздействиям, нарушениям моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, сопровождающимся рефлюксами. К механизмам защиты относят адекватную продукцию пристеночной слизи, секрецию бикарбонатов, регенерацию клеток покровного эпителия, высокий уровень тканевой резистентности и кровообращения слизистой оболочки [22]. Авторы у пациентов с тяжелой степенью ДСТ, по сравнению с детьми с легкой степенью, частоту выявляемости пангастрита установили выше в 1,9 раза, поверхностного распространенного дуоденита – в 2,4 раза и деструктивных процессов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки – в 1,2 раза; в этом основную роль играет нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты, особенно за счет снижения последних.

Установлено, что отрицательное воздействие ДСТ на тканевую резистентность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта осуществляется посредством аномального синтеза различных компонентов соединительной ткани (гликопротеинов слизи, протеогликанов коллагена, эластина, фибронектина, нарушение обмена магния, цинка, меди, буферных систем, системы гомеостаза, кровообращения) [22,24].

Высокая частота сочетания ДСТ с дисфункциями системы гемостаза легла в основу концепции о гематомезенхимальных дисплазиях (ГМД) [2].

ГМД – авторы характеризуют как группу заболеваний соединительной ткани с недостаточным или аномальным развитием коллагеновых структур, приводящих к неполноценности сосудистой стенки, связочного аппарата, клапанов и хорд сердца, кожи, скелета и других стромальных образований, сочетающихся с геморрагическим синдромом и нарушениями в системе гомеостаза. Считается, что ГМД является самостоятельной группой геморрагических диатезов,

отличающейся от коагулопатий, вазопатий и тромбоцитопатий. Неполноценность стенки сосудов проявляется при ГМД у этих пациентов телеангиоэктазиями, артерио-венозными фистулами и эрозивно-язвенными изменениями слизистых оболочек, вместе с этим выявляются также гиперэластичность кожи, пролабирование створок клапанов сердца, различные нарушения скелета, морфо-функциональные и дислокационные изменения органов брюшной полости, тромбозы – венозная недостаточность, нарушения дентиногенеза, носовые кровотечения.

Для ГМД характерен сочетанный тип кровоточивости (тромбоцитарного и сосудистого, коагуляционного и сосудистого). У больных с ДСТ выявляются кровоточивость микроциркуляторного типа – петехии, синячковость, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровоизлияния в склеры, меноррагии, микрогематурии, геморрагии на видимых слизистых оболочках [2].

Авторы считают, что только дерматоспараксис – отслаивающаяся рвущаяся кожа, является специфическим проявлением геморрагического характера при ДСТ; нарушения в системе гемостаза отмечаются у значительного числа пациентов с ДСТ и, главным образом, у детей с наследственными коллагенопатиями. Таким пациентам в комплекс лечения необходимо включить лечебные средства, направленные на купирование и предупреждение развития геморрагического синдрома на фоне проводимой комбинированной терапии ДСТ.

А.М.Мамбетова и соавт. [12] в ходе исследования больных с различной врожденной патологией органов мочевой системы выявили у всех детей признаки ДСТ. Авторы установили, что с нарастанием тяжести патологии органов мочевой системы (гидронефроз, рефлюкс-нефропатия с артериальной гипертонией) выявляется и более тяжелая степень выраженности ДСТ. Более того, у большинства больных с врожденными пороками развития органов мочевой системы наблюдаются как марфаноидные, так и элерсоподобные фенотипические признаки ДСТ. У больных с гидронефрозом и врожденными пороками развития органов мочевой системы признаки ДСТ ассоциируются с более частым наличием сколиоза и ПМК.

При исследовании особенностей изменений почечной гемодинамики у детей, страдающих хроническим вторичным пиелонефритом (ХВПН), развившимся на фоне ДСТ, А.Н.Узунова и соавт.[23] установили, что особенностью нарушений гемодинамики почек при ХВПН на фоне ДСТ является вовлечение в процесс не только

почечных сосудов на уровне сегмента, но и сосудов более крупного калибра, в частности, стволовых почечных артерий.

Дети и подростки с ДСТ должны находиться на учете в Республиканском специализированном диспансере, а также проходить реабилитацию в профильной клинике или отделении.

Поступила 13.06.11

Շարակցական հյուսվածքի դիսպլազիան ընտանեկան բժշկի պրակտիկայում

Ա.Ա. Տեր-Գալստյան, Ա.Ա.Գալստյան , Ա.Ռ. Դավթյան

Աշխատանքում ներկայացված է երեխաների և մեծահասակների կոնտինգենտում շարակցական հյուսվածքի համակարգային պաթոլոգիայի, ինչպես նաև տվյալ պաթոլոգիային բնորոշ օրգանների և համակարգերի պոլիօրգանական մորֆոֆունկցիոնալ խանգարումների վերաբերյալ գրականության որոշ տվյալներ:

Connective tissue dysplasia in practice of practioner

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

The work covers a part of reviewed literature on pathology of connective tissue dysplasia in the contingent of children and adults, and polyorganic morpho-functional dysfunctions of organs and systems typical of this pathology.

Литература

1. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь у детей, Ереван, 1989, с.34 – 40.
2. *Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П.* Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гомеостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей. Педиатрия, 2009, т.87, 4, с. 134 – 140.

3. *Арутюнян В.М.* Патогенетические параллели между периодической болезнью и наследованными рекуррентными лихорадочно-серозитными синдромами. Вестник МАНЭБ, СПб., 2004, т. 9, 8, с.180 – 187.
4. *Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М.* Генетика эндокринных заболеваний. Киев, 1993.
5. *Белозеров Ю.М., Османов И.М., Магомедова Ш.М.* Диагностика и классификация пролапса митрального клапана у детей и подростков. Кардиология, 2011, 3, с. 63 – 67.
6. *Ватутин Н.Т., Склянная Р.В., Гриценко П.В.* Синдром удлинённого интервала Q-T. Кардиология, 2002, 9, с. 83 – 89.
7. *Гавалов С.М., Зеленская В.В.* Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани. Педиатрия, 1999, 1, с. 49 – 52.
8. *Дощицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В.* Удлинение интервала Q-T на ЭКГ, классификация, клиническое значение. Кардиология, 1981, 10, с.22 – 28.
9. *Клеменов А.В., Ткачева О.Н., Верткин А.Л.* Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор) Тер.архив, 2004, 11, с.80 – 83.
10. *Коровина Н.А., Тарасова А.А., Кадымов Н.А.* Состояние соединительной ткани сердца у детей при бронхиальной астме. Педиатрия, 2008, т.87, 4, с.22 – 27.
11. *Коврова М.В.* Клинико-диагностические особенности недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста, страдающих неревматическим кардитом. Российский педиатрический журнал, 2007, 2, с.23 – 26.
12. *Мамбетова А.М., Шетишев Р.А., Шабалова Н.Н.* Диспластические синдромы у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. Педиатрия, 2010, т.89, 6, с.46 – 51.
13. *Овсянникова Д.Ю., Петрук Н.И., Кузьменко Л.Г.* Бронхолегочная дисплазия у детей. Педиатрия, 2004, 1, с.91 – 94.
14. *Рывкин А.И., Орлова С.Н., Побединская Н.С.* Синдром дисплазии соединительной ткани у детей со стенозирующими ларинготрахеитами. Педиатрия, 2006, 3, с.10 – 14.
15. *Рябчикова Н.П., Абдула Р.Т., Десягин В.М. и соавт.* Выживаемость детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией. Педиатрия, 2008, т.87, 5, с.65 – 68.
16. *Смирнова Ю.В., Куликов В.П., Суворова А.В., Смирнов К.В.* Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Педиатрия, 2007, т.86, 2, с.39 – 43.
17. *Смольнова Т.Ю., Савельев С.В., Гришин В.Л., Яковлева Н.И.* Взаимосвязь выпадения половых органов у женщин с синдромом гипермобильности суставов при дисплазии соединительной ткани. Тер.архив, 2004, 11, с.83 – 88.
18. *Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А., Давтян А.Р.* Болезнь Марфана. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2008, 4, с.58 – 65.
19. *Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А.* Синдром Бругада. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2010, 1, с.39 – 44.
20. *Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А., Тероян Л.Б. и соавт.* Хронический тонзиллит. Инфекционный эндокардит. Соединительнотканная дисплазия. Гипермобильность суставов. Малые аномалии развития сердца (дети и подростки). Ереван, 2004.
21. *Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь в Армении (тип наследования и концепция этиогенеза, классификация и моделирование клинического течения у детей). Автореф. дис. ... докт. мед. наук, Ереван, 1996.

22. Трутнева Л.А., Чемоданов В.В. Особенности гастродуоденальных заболеваний у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Педиатрия, 2010, т.89, 2, с.12 – 17.
23. Узунова А.Н., Кинзерский А.Ю., Глухова Л.В. Особенности почечной гемодинамики у детей с хроническим вторичным пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани. Педиатрия, 2006, 5, с.10 – 12.
24. Чемоданов В.В., Горнаков И.С., Буланкина Е.В. Дисплазия соединительной ткани у детей. Иваново, 2004.
25. Шахназарова М.Д., Розина Н.Н., Сомякина А.Н., Костюченко М.В. Бронхолегочная патология у детей при моногенных заболеваниях соединительной ткани (синдром Марфана и Элерса-Данло). Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2007, 3, с.28 – 31.
26. Шилов А.М., Мельник М.В., Санадзе И.Д. и соавт. К вопросу о механизме пролапса створок митрального клапана у школьников с врожденной нейросенсорной патологией слуха и удлиненным интервалом Q-T. М., 2000, с.20 – 23.
27. Loca U.E. Torsades de pointes in Non-invasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring. A.Moss.S.Stern (ed) Saunders Co, University Press, Cambridge, UK, 1997.
28. Marinella M., Burdette S. Visual diagnosis in emergency medicine. Hypokalemia – induced Q-T interval prolongation. J.Emerg. Med., 2000, 19, p.375 – 376.
29. Wang D., Makita N., Kitabatake A. et al. Enhanced Na⁺ Channel intermediate inactivation in Brugada Syndrome. Circ. Res., 2000, vol. 87, p. 37 – 40.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.9-02

**Антибиотикочувствительность и резистентность
стафилококков, выделенных в Республике Армения**

**А.В. Цаканян*, Ю.Т. Алексанян*, Г.Г. Мелик-Андреасян*,
К.Л. Мамиконян*, Г.Ж.Ханджян*, А.С. Закарян****

**НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А.Б.Алексабяна МЗ РА*

***Кафедра патанатомии ЕГМУ им. М. Гераци
0060, Ереван, ул.Худякова, 1*

Ключевые слова: чувствительность, резистентность, стафилококки, полирезистентность

Со второй половины XIX века, когда клинически были описаны заболевания и посредством лабораторных исследований выявлены их возбудители (стафилококки), эти микроорганизмы остаются универсальными и одними из наиболее опасных возбудителей большого количества заболеваний [3]. На данный момент обнаружено более 120 нозологических единиц, возбудителями которых являются стафилококки [2].

В развитии внутрибольничных инфекций (ВБИ) могут принимать участие около 200 условнопатогенных микроорганизмов, среди них – стафилококки, синегнойная и кишечная палочки, протей и клебсиеллы [1]. До применения антибиотиков основными возбудителями ВБИ были стрептококки, однако, начиная со второй половины прошлого столетия, ситуация резко изменилась. Они были вытеснены другими микроорганизмами, в частности стафилококками, быстро приобретшими устойчивость к антибиотикам. И уже более полувека стафилококки являются основными возбудителями ВБИ.

Исходя из вышеизложенного, нами была поставлена задача изучить чувствительность стафилококков, выделенных от больных различного профиля, к наиболее широко применяемым на практике антибиотикам.

Материал и методы

Материал, подлежащий бактериологическому исследованию, – зубной налет, материал из зубодесневого канала, аспират или мазок из цервикального канала, моча, аспират из операционной раны, секционный материал–кусочки органов умерших новорожденных (головной мозг, печень, селезенка, лимфатический узел и т.д.) доставлялся в лабораторию в нативном виде или в физиологическом растворе. К стоматологическому материалу, аспирату из операционной раны, осадку центрифугированной мочи добавлялся мясо-пептонный бульон (-МПБ), к аспирату или мазку из цервикального канала добавлялся сердечно-мозговой бульон с последующим инкубированием материала в термостате при температуре 37°C в течение 18-20ч. На второй день производился высев материала соответственно на различные среды – Эндо, Плоскирёва, висмут-сульфит, солевой, 5% кровяной, 1% сахарный агары, агар Сабуро. Учет и идентификацию выделенных культур микроорганизмов производили после инкубации посевов в термостате при температуре 37°C в течение 18-20 ч. Для идентификации выросших микроорганизмов производили бактериоскопию выросших колоний, предварительно окрасив мазки по методу Грама. При дифференциации выделенных стафилококков использовали тесты патогенности – определение гемолитической, лецитиназной активности, способности к плазмокоагуляции, теста разложения маннита. Гемолитические свойства выделенных стафилококков определяли посредством гемолиза вокруг выросших колоний на 5% кровяном агаре. Для определения лецитиназной активности производили высев на желточно-солевой агар с инкубацией при 37°C в течение 18-20ч. При положительном результате вокруг колоний стафилококков образовывался радужный венчик, что обусловлено выделением фермента лецитиназы и разложением лецитина, находящегося в среде. Реакцию учитывали при отраженном свете. Для определения плазмокоагулирующей активности использовали сухую цитратную кроличью плазму. Для реакции применяли плазму в разведении 1:5. Разведенную плазму разливали в стерильные центрифужные пробирки в количестве по 0,5 мл и в каждую вносили по полной петле 18-20-часовой агаровой культуры стафилококков. Для исключения самопроизвольного свертывания плазмы ставили также контроль незасеянной плазмы. Пробирки помещали в термостат при температуре 37°C и проверяли наличие свертывания плазмы через 3ч и оставляли при комнатной температуре на 18-20 ч. Окончательный учет

реакции производили на следующий день. Тест разложения маннита производился с использованием дисков из наборов СИБ Горьковского НИИ эпидемиологии и микробиологии. Расщепление маннита и изменение цвета раствора в жёлтый указывает на патогенные свойства стафилококков.

Чувствительность к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом (70 штаммов) на твердой питательной среде АГВ (НИИ по производству питательных сред, г. Махачкала) и методом серийных разведений (19 штаммов) в плотной питательной среде в соответствии с рекомендациями, данными в методических указаниях «Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам (приказ Министерства здравоохранения СССР N 250 от 13 марта 1975 г.). Результаты чувствительности диско-диффузионным методом оценивались по диаметру зоны задержки роста микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1 1890-0-04). Методом разведений в плотной питательной среде изучена чувствительность стафилококков, выделенных от хирургических больных к действию 10 антибиотиков: амикацина, тобрамицина, гентамицина, канамицина, ампициллина, левомицетина, карбенициллина, пенициллина, рифампицина, цефалотина, в концентрации 20 мкг/мл.

Результаты и обсуждение

В течение 6 лет (2005-2011гг.) изучена антибиотикочувствительность 89 штаммов стафилококков, из которых 54 штамма (60,7%) от 97 больных стоматологических клиник г. Еревана, 12 штаммов от женщин с патологиями урогенитальной сферы (13,5%), 19 штаммов от 85 больных с первичными и рецидивирующими грыжами брюшной стенки (21,3%), 3 штамма – из секционного материала четырех новорожденных (3,4%), один штамм – из детской смеси (1,1%). Видовой состав стафилококков, чувствительность которых поставлена диско-диффузионным методом, был следующим: 35 штаммов (50,0%) принадлежали к эпидермальным (*Staphylococcus epidermidis*), 29 (41,4%) – гемолитическим (*St. haemolyticus*), 6 (8,5 %) – золотистым стафилококкам (*St. aureus*).

Таблица

Стафилококки, выделенные из разных источников

Источник выделения	Стафилококки							
	всего		<i>St. aureus</i>		<i>St. epidermidis</i>		<i>St. haemolyticus</i>	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ротовая полость	54	77,1	4	7,4	27	50,0	23	42,6
Урогенитальный тракт	12	17,1	-	-	6	50,0	6	50
Секционный материал	3	4,5	1	33,3	2	66,7	-	-
Детская смесь	1	1,4	1	-	-	-	-	-
Всего	70	100	6	8,6	35	50,0	29	41,4

Штаммы стафилококков, чувствительность которых изучена диско-диффузионным методом, в 85,7% (6 штаммов из 7) случаев были резистентны к пенициллину, 77,8% (7 штаммов из 9) – полимиксину, 68,2% (15 штаммов из 22) – аугментину, 64,3 % (9 штаммов из 14) – азитромицину, 60,0% (3 штамма из 5) – ампициллину, 40,0% (по 2 штамма из 5) неомицину и цефуроксиму, 36,7% (11 штаммов из 30) – стрептомицину, 35,2% (19 штаммов из 54) – доксициклину, 34,1% (15 штаммов из 44) оксациллину, 33,3% (9 штаммов из 27 и 1 штамм из 3) – соответственно цефтриаксону и линкомицину, 25,0% (1 штамм из 4) – офлоксацину, 23,1% (6 штаммов из 26) – тетрациклину, 22,2% (2 штамма из 9) – цефатаксиму, 11,1% (2 штамма из 18 и 1 штамм из 9) – соответственно канамицину и рифампицину. 7 штаммов стафилококков проявили резистентность в отношении левомецетина, кларитромицина (по 2 штамма) и цефтибутека (3 штамма). 100% чувствительность стафилококки проявили в отношении цефалотина (17 штаммов) и гентамицина (37 штаммов), 90,4% – амикацина (29 штаммов из 32), 88,9% – канамицина (16 штаммов из 18) и рифампицина (8 штаммов из 9), 76,9% – тетрациклина (20 штаммов из 26), 77,6% – цефазолина (38 штаммов из 49), 77,8% – цефатаксима (7 штаммов из 9), 66,7% – цефтриаксона (18 штаммов из 27), 66,7% (2 штамма из 3) – линкомицина, 65,9% – оксациллина (29 штаммов из 44), 64,8% – доксициклина (35 штаммов из 54), 63,3% – стрептомицина (19 штаммов из 30), 31,8% – амоксиклава (7 штаммов из 22), 35,7% – азитромицина (5 штаммов из 14).

Полирезистентность от 40 до 85,7% проявили 62,9% (44 из 70) штаммов стафилококков, антибиотикочувствительность которых была поставлена диско-диффузионным методом (см. диаграмму на рис.).

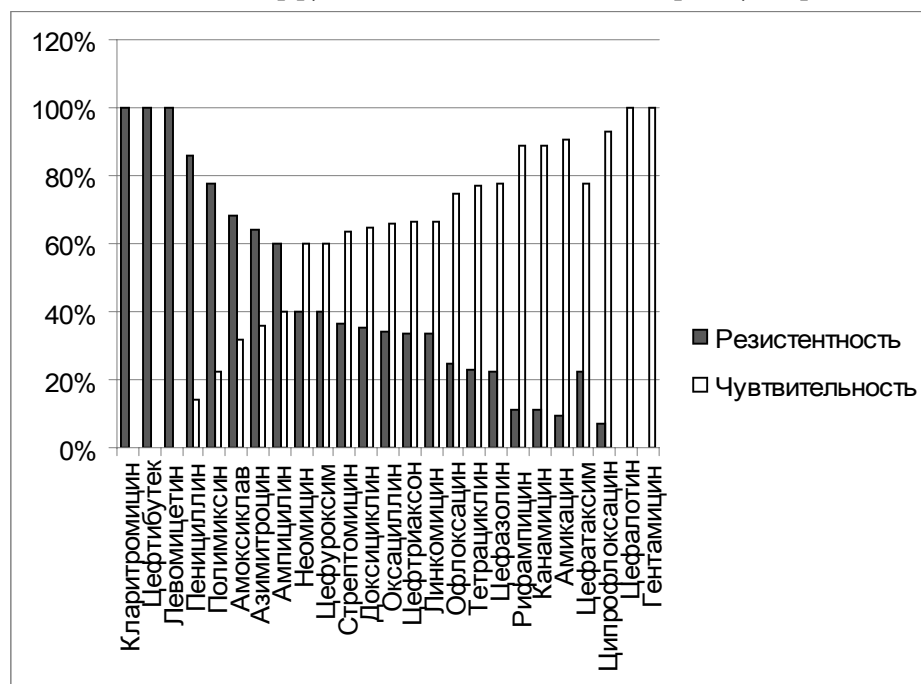


Рисунок. Антибиотикорезистентность и чувствительность стафилококков

Штаммы стафилококков, антибиотикочувствительность которых изучена методом серийных разведений (19 штаммов), проявили резистентность к левомецетину – 73,7% (14 штаммов), пенициллину – 68,4% (13 штаммов), карбенициллину – 36,8% (7 штаммов), канамицину – 26,3% (5 штаммов), ампициллину и тобрамицину – 21,1% (по 4 штамма), гентамицину, цефалотину и рифампицину – 10,5% (по 2 штамма), амикацину – 5,3% (1 штамм). Из изученных 19 штаммов стафилококков 14 были полирезистентными, причем из них 92,9% (13 штаммов) были полирезистентны к 2-5, а 7,1% (1 штамм) к 7 антибиотикам.

Изучение факторов патогенности штаммов стафилококков (гемолитической, лецитиназной, плазмокоагулирующей активности, расщепление маннита), выделенных при хирургических вмешательствах по поводу грыж брюшной стенки показало, что 19 (61,3%) из 31 штамма стафилококков обладали теми или иными факторами патогенности. Одним признаком патогенности обладали 31,6% (6 штаммов), двумя – 36,8% (7 штаммов), тремя – 21,1% (4 штамма), четырьмя – 10,5% (2

штамма) изученных штаммов стафилококков. Выявлено также высокое носительство патогенных стафилококков у 50,9% (28 из 55 штаммов) пациентов стоматологических клиник и у 50,0% (6 из 12 штаммов) «условно» здоровых женщин репродуктивного возраста.

Таким образом, данные антибиотикочувствительности стафилококков показали, что использование антибиотиков в терапии больных различного профиля необходимо осуществлять лишь на основании результатов чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Большую озабоченность вызывает выделение патогенных стафилококков у больных, подвергшихся хирургическим вмешательствам, что свидетельствует о широкой циркуляции патогенных стафилококков в хирургических клиниках, а также их носительстве у женщин репродуктивного возраста. Выяснено, что 34,1% стафилококков обладают резистентностью к оксацилину. В последнее время метициллинрезистентные, в том числе оксациллинрезистентные штаммы стафилококков являются причиной ряда внутрибольничных вспышек в некоторых европейских странах.

Мониторинг антибиотикочувствительности стафилококков выявил широкую циркуляцию в РА не только резистентных к отдельным препаратам, но и полирезистентных штаммов микроорганизмов. Это обстоятельство диктует необходимость осторожного и обоснованного их применения.

Поступила 23.08.11

ՀՀ-ում անջատված ստաֆիլոկոկերի հակաբիոտիկոկայունությունը և զգայունությունը

**Ա.Վ. Ցականյան, Յու.Թ.Ալեքսանյան, Գ.Գ.Մելիք-Անդրեասյան,
Ք.Լ.Մամիկոնյան, Գ.Ժ.Խանջյան, Ա.Ս. Զաքարյան**

ՀՀ-ում հետազոտվել է ստաֆիլոկոկի 85 շտամերի զգայունությունը լայնորեն օգտագործվող հակաբիոտիկների նկատմամբ: 66 շտամերի զգայունությունը որոշվել է դիսկո-դիֆուզիոն, իսկ 19 շտամերինը՝ սերիական նոսրացման մեթոդով:

Դիսկո-դիֆուզիոն մեթոդով հետազոտված շտամերի զգայունության արդյունքները ցույց են տվել, որ ստաֆիլոկոկերը բարձր կայունություն են ցուցաբերել պենիցիլինի (85,7%), պոլիմիկսինի (77,8%), ազիտրոմիցինի (64,3%), ամպիցիլինի (60,0%), ամոկսիկլավի (68,2%) նկատմամբ: Միննույն ժամանակ մանրէները 100% զգայունություն են ցուցաբերել ցեֆալոտիմի, գենտամիցինի, 93,1%՝ ցիպրոֆլոկսացինի, 90,6%՝ ամիկացինի, 88,9%՝ կանամիցինի և ռիֆամպիցինի, 76,9%՝ տետրացիկլինի, 77,6%՝ ցեֆազոլինի, 77,8%՝ ցեֆատակսիմի նկատմամբ:

Սերիական նոսրացումների մեթոդով հետազոտված ստաֆիլոկոկերը բարձր կայունություն են ցուցաբերել լնոմիցետինի (73,7%) և պենիցիլինի (68,4%) նկատմամբ:

Դիսկո-դիֆուզիոն մեթոդով հետազոտված ստաֆիլոկոկերը պոլիդեզիստենտ են եղել 6, իսկ սերիական նոսրացումների մեթոդով՝ 2-5 հակաբիոտիկների (1 շտամը 7 հակաբիոտիկի) նկատմամբ:

Antibiotic sensitivity and resistance of staphylococci isolated in the Republic of Armenia

**A.V. Tsakanyan, Yu.T. Alexanyan, G.G. Melik-Andreasyan,
K.L.Mamikonyan, G.Zh.Khanjyan, A.S.Zakaryan**

In the Republic of Armenia there has been investigated the sensitivity of 89 strains of staphylococcus towards widely used antibiotics. The results of the investigation revealed that staphylococci have high resistance towards penicillin (85,7%), polymyx (77,8%), augmentin (68,2%), asytromicin (64,3%) and ampicillin (60,0%). At the same time, staphylococci are highly

sensitive towards cephalotin, gentamicin (100%), ciprofloxacin (93,1%), amikacin (90,6%), kanamycin, rifampicin (88,9%), tetracyclin (76,9%), cefazolin (77,6%), cefataxim (77,8%). Polyresistant strains are resistant towards 6 antibiotics, investigated by disco-diffusion, 2-5 antibiotics by serium spread methods.

Литература

1. *Брусина Е.Б.* Принципы классификации внутрибольничных инфекций. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2000, 5, с. 31-34.
2. *Дерябин Д.Г., Шагинян И.А.* Вирулентность и персистенция стафилококков: фенотипические проявления и механизмы генетического контроля. ЖМЭИ, 2000, 4, с. 36-43.
3. *Lowy F. D.* Staphylococcus aureus infections. N. Engl. J. Med., 1998, 339, p. 520-532.

УДК 576.852.28:579.67(066)

Изучение эффективности усвоения лактулозы вагинальными молочнокислыми бактериями *in vitro*

Г.Г. Оганесян *, А.А. Барсегян*, М.М. Пашаян**

**Институт микробиологии, НППЦ “Армбиотехнология” НАН РА*

***Кафедра технологии лекарств ЕГМУ им. М. Гераци
0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14*

Ключевые слова: лактулоза, вагинальные лактобациллы, пробиотик, пребиотик, синбиотик

Пребиотики – обычно пищевые волокна – неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп пробиотических молочнокислых бактерий, естественных обитателей человеческого организма. Последние исследования показали, что бифидобактерии и лактобациллы обладают уникальными генами организованных в кластер ответственных за поглощение и усвоение пребиотиков. В настоящее время в качестве пребиотиков широко применяются инулин, фруктоолигосахариды (ФОС) и лактулоза [3-6]. В отличие от остальных лактулоза – синтетический дисахарид, не встречающийся в природе, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы, соединенных гликозидной связью. Лактазы лактобацилл гидролизуют лактулозу так же эффективно, как и лактозу, тогда как другие бактериальные и дрожжевые лактазы предпочитают лактозу. Из указанных пребиотиков для включения в вагинальные лекарственные формы вместе с пробиотиками наиболее подходящей является лактулоза, так как кроме стимуляции их размножения образующиеся в процессе ее метаболизма конечные продукты – молочная, уксусная, пропионовая и масляная кислоты, путем снижения рН могут создать благоприятные условия для колонизации влагалища.

Перед включением лактулозы в качестве вспомогательного вещества в состав вагинальных свеч, капсул или таблеток необходимо

изучить эффективность ее усвоения соответствующими пробиотиками [6-8].

Целью настоящей работы было изучение эффективности усвоения лактулозы вновь выделенными вагинальными молочнокислыми бактериями рода *Lactobacillus*.

Штаммы молочнокислых бактерий *Lactobacillus delbrueckii* МН-10 и *Lactobacillus crispatus* МН-8, выделенные Оганесяном и Пашаян из влагалища женщин армянской популяции, депонированы в РЦДМ под номерами ИНМИА 9612 и ИНМИА 9617 соответственно [1, 2]. Опыты проводили в среде LAPT (пептон – 15 г/л, триптон – 10 г/л, дрожжевой экстракт – 10 г/л, твин 80 – 1мл/л, в качестве основного источника углерода добавляли глюкозу – 10 г/л или лактулозу – 10 и 20 г/л), в колбах Эрленмейера емкостью 250 мл, на качалке, при температуре 37°C. В качестве посевного материала использовали суточные культуры изучаемых штаммов в соотношении 1:20.

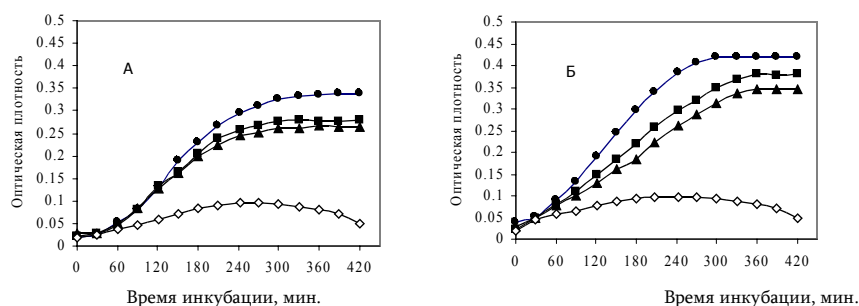


Рис. Кинетика роста и накопления биомассы культур молочнокислых бактерий:

А – *L. crispatus* МН-8 и Б – *L. delbrueckii* МН-10 в LAPT бульоне; ● – с 10 г/л глюкозой; ■ – с 10 г/л лактулозой; ▲ – с 20 г/л лактулозой; ○ – без углеводов

На рисунке представлены данные по изучению скорости роста и накоплению биомассы у штаммов *L. delbrueckii* МН-10 и *L. crispatus* МН-08 на средах, содержащих в качестве основного источника углерода лактулозу и глюкозу. Полученные результаты показывают, что исследуемые культуры хорошо усваивают лактулозу, по росту и накоплению биомассы незначительно уступая культурам, растущим на среде, содержащей глюкозу. Большой разницы между 1% и 2% концентрациями лактулозы не было обнаружено, последняя даже слегка замедляла рост культур.

Таким образом, было установлено, что лактулоза является полноценным пищевым компонентом для штаммов *L. delbrueckii* МН-10 и *L.*

crispatus МН-8, незначительно уступая по энергетической ценности глюкозе.

Поступила 12.07.11

Հեշտոցային կաթնաթթվային բակտերիաների կողմից լակտուլոզի *in vitro* յուրացման արդյունավետության ուսումնասիրությունը

Հ.Գ.Հովհաննիսյան, Ա.Հ.Բարսեղյան, Մ.Մ.Փաշայան

Կատարված հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ հեշտոցից անջատված լակտաբացիլների՝ *L. crispatus* MH-8 և *L. delbrueckii* MH-10-ի կողմից *in vitro* պայմաններում լակտուլոզը յուրացվում է նույն արդյունավետությամբ ինչ գլյուկոզը:

In vitro study of lactulose utilization effectiveness by vaginal lactic acid bacteria

H.G. Hovhannisyan, A.H. Barseghyan, M.M. Pashayan

Investigations carried out *in vitro* revealed that newly isolated vaginal lactobacilli – *L. crispatus* MH-8 and *L. delbrueckii* MH-10 consumed lactulose as effectively as glucose.

Литература

1. Փաշայան Մ., Հովհաննիսյան Հ. Ջրածնի պերօքսիդ արտադրող հեշտոցային շտամ *L. delbrueckii* MH-10, Արտոնագիր N 2513 A, 2011.
2. Հովհաննիսյան Հ., Փաշայան Մ. Կաթնաթթու, ջրածնի պերօքսիդ և լակտացիններ արտադրող հեշտոցային շտամ *L. crispatus* MH-08, Արտոնագիր N 2508 A, 2011.
3. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. The American Journal of Clinical Nutrition, 1999, vol. 69, 5: 1052S-1057S
4. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic micro-biota: introducing the concept of prebiotics. J. Nutr., 1995: 125: 1401-1412.
5. Gibson G. R. Dietary modulation of human gut microflora using the prebiotics, oligofructose and inulin. J. Nutr., 1999, 129 (7) Suppl: 1438-1441.
6. MacGillivray P.C., Finlay H.V.L., Binns T.B. Use of lactulose to create a preponderance of lactobacilli in the intestine of bottle-fed infants. Scott. Med. J., 1959: 4:182-189.
7. Roberfroid M.B. Probiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. Br. J. Nutr., 1998, 80(Suppl.): S197-S202.
8. Schrezenmeir J. and de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics—approaching a definition. American J. of Clinical Nutrition, 2001, V. 73, P. 361S–364S.

Влияние IL-4 и липополисахаридов на продукцию IL-10 зрелыми и незрелыми культивируемыми дендритными клетками человека

А.Г.Сукиасян

*Научно-исследовательский институт эпидемиологии, вирусологии
и медицинской паразитологии им. А.Б.Алексяна
0060, Ереван, ул. Худякова, 1
Исследовательский центр "Арменикум"
0084, Ереван, ул. Шерами, 2*

Ключевые слова: LPS (липополисахариды), IL-4, IL-10, незрелые дендритные клетки (iDCs), зрелые дендритные клетки (mDCs)

Иммунная система, существующая у позвоночных животных, объединяет органы и ткани, идентифицирует и уничтожает разнообразных возбудителей, от вирусов до паразитических червей, и отличает их от биомолекул собственных клеток. Этим достигается биологическая индивидуальность организма [1, 3-5].

Благодаря сигналам, получаемым от микробов, дендритные клетки, являясь антигенпредставляющими клетками, помогают иммунной системе распознавать микроорганизмы [9]. Незрелые дендритные клетки действуют как иммунологические датчики при потенциально опасных микроорганизмах – либо непосредственно признают микробные компоненты, либо получают сигналы врожденной иммунной системы для воздействия на микробы. Незрелые дендритные клетки расшифровывают данные сигналы и передают эту информацию клеткам адаптивного иммунитета [8]. Провоспалительные цитокины вызывают ускоренное созревание дендритных клеток и их миграцию из нелимфоидных органов в кровь или в афферентную лимфу, где их фенотип резко меняется. Они превращаются в зрелые презентующие клетки, экспрессирующие на мембранах костимулирующие молекулы и способные инициировать специфический ответ Т-лимфоцитов [2, 6].

Важно отметить, что в последнее десятилетие дендритные клетки вызывают повышенный интерес исследователей благодаря лёгкости их

получения из моноцитов периферической крови и способности эффективно представлять антиген Т-лимфоцитам.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния рекомбинантного цитокина и LPS на продукцию IL-10 зрелыми и незрелыми дендритными клетками человека.

Материал и методы

Была использована гепаринизированная периферическая кровь здоровых доноров возрастной группы от 29 до 43 лет. Мононуклеары (моноциты) периферической крови здоровых доноров выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности (histopaque), содержащей 6% CO₂ (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo), при 1500 об/мин в течение 45 мин при 25°C. Для получения незрелых дендритных клеток (iDCs) моноциты культивировали в течение 6 дней с GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) (10 нг/мл) и IL-4 (10 нг/мл), как это первоначально описывает М.А. Morse et al. [7]. *In vitro* полученные зрелые дендритные клетки (mDCs) инкубировали с GM-CSF (10 нг/мл), IL-4 (10 нг/мл) и провоспалительным TNF-α (10 нг/мл) и культивировали в течение 6 дней. После 6 дней инкубации клетки промывали и добавляли среду с 100 нг/мл LPS или 2 мкг/мл колхицина и инкубировали 24 ч., затем собирали супернатанты центрифугированием при 3000 об/мин 7 минут и хранили в холодильнике при температуре -80°C. Концентрацию IL-10 исследовали методом иммуноферментного анализа, используя тест SET-Go (eBioscience).

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

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных исследований, продукция IL-10 незрелыми дендритными клетками здоровых доноров значительно выше ($P < 0.05$), чем продукция IL-10 зрелыми дендритными клетками здоровых доноров (рис.1, А,Б). А продукция IL-10 стимулированными LPS и обработанными колхицином незрелыми и зрелыми дендритными клетками незначительна.

Как видно на рисунка (А), синтез IL-10 незрелыми дендритными клетками резко понижается под воздействием LPS и колхицина.

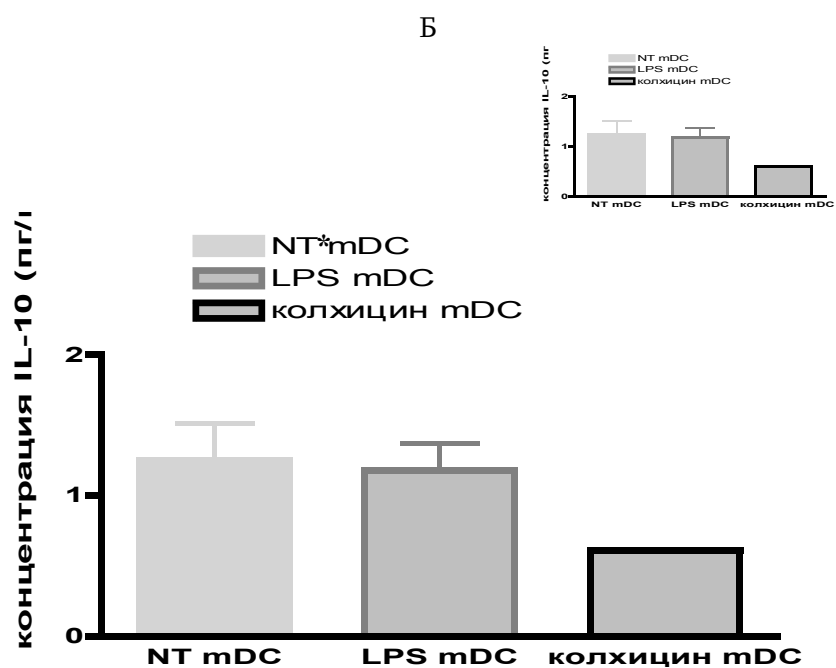
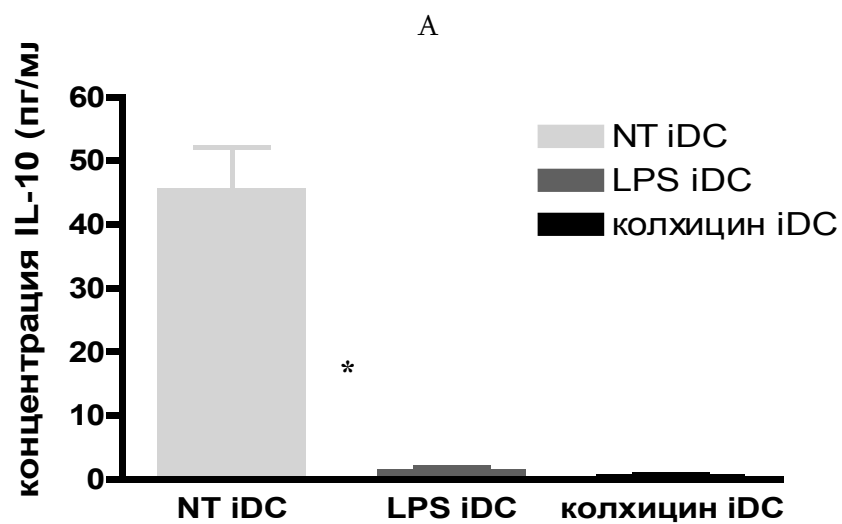


Рис. Продукция IL-10 нестимулированными (NtiDC) и LPS- и колхицин-обработанными незрелыми дендритными клетками (iDC)(A) и зрелыми дендритными клетками (mDC) (Б) у здоровых доноров. Все данные представлены в виде средних значений $\pm$, *средняя ошибка означает, что по сравнению с необработанными клетками значение достоверности $P_t \leq 0,05$

Итак, при воздействии LPS или колхицином синтез IL-10 незрелыми дендритными клетками почти не изменяется, в то время как продукция IL-10 зрелыми дендритными клетками заметно повышается (рис., Б). Так, при стимуляции LPS зрелых дендритных клеток продукция IL-10 выше по сравнению с воздействием колхицина.

Таким образом, можно заключить, что продукция IL-10 незрелыми дендритными клетками здоровых доноров значительно выше по сравнению с продукцией IL-10 зрелыми дендритными клетками здоровых доноров, а при воздействии LPS и колхицина на незрелые и зрелые дендритные клетки синтез IL-10 незначителен.

Поступила 30.08.11

IL-4-ի և լիպոպոլիսախարիդների ազդեցությունը մարդու հասուն և ոչ հասուն կուլտիվացվող դենդրիտային բջիջների միջոցով IL-10-ի պրոդուկցիայի վրա

Ա.Գ.Սուքիասյան

Ուսումնասիրվել է IL-4-ի և լիպոպոլիսախարիդների ազդեցությունը մարդու կուլտիվացվող դենդրիտային բջիջների կողմից IL-10-ի սինթեզի վրա: Առողջ դոնորների ոչ հասուն դենդրիտային բջիջների կողմից, ի տարբերություն հասուն դենդրիտային բջիջների, նկատվում է IL-10-ի սինթեզի ակտիվացման բարձրացում՝ նշված ազդեցությունների ներքո:

The influence of IL-4 and lipopolysaccharides on the production of IL-10 by human immature and mature dendritic cells

A.G. Sukiasyan

The purpose of this study was to investigate the influence of IL-4 and LPS on the production of IL-10 by human immature and mature cultivated

dendritic cells. The production of IL-10 by human immature dendritic cells of healthy donors was significantly higher compared to that of mature dendritic cells under the impact of the above mentioned influences.

Литература

1. *Петров Р.В.* Иммунология. М., 1987.
2. *Фрейдлин И. С.* Иммунная система и ее дефекты. СПб., 1998.
3. *Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М., 2000.
4. *Auffray C., Sieweke M.H., Geissmann F.* Blood Monocytes: Development, Heterogeneity, and Relationship with Dendritic Cells. *Ann. Review Immunol.*, 2009, 27, p. 669-692.
5. *Janeway Ch.A., Travers P.* Immunology. London, 1994.
6. *Lehrer R.I., Lichtenstein A.K., Ganz T.* Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Ann. Review of Immunol.*, 1993, 11, p. 105-128.
7. *Morse M.A., Zhou L.J., Tedder T.F., Lyerly H.K., Smith C.* Generation of dendritic cells in vitro from peripheral blood mononuclear cells with granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor, interleukin-4, and tumor necrosis factor-alpha for use in cancer immunotherapy. *Annals of Surgery*, 1997, 226, 1, p. 6-16.
8. *Pulendran B., Palucka K., Banchereau J.* Sensing pathogens and tuning immune responses. *Science*, 2001, 293, 5528, p. 253-256.
9. *Ueno H., Klechevsky E., Morita R., Asford C., Cao T., Matsui T., Di Pucchio T., Connolly J., Fay J.W., Pascual V., Palucka A.K., Banchereau J.* Dendritic cell subsets in health and disease. *Immunological Reviews*, 2007, 219, p. 118-142.

УДК 577.1+616.379-008.64+615.27

Calcineurin and μ -opioid receptors are involved in the molecular mechanisms of anti-diabetic effect of LVVYPW

N. H. Barkhudaryan¹, F.P. Sarukhanyan¹, J. Kellermann²,
F. Lottspeich²

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

²*Max-Planck Institute of Biochemistry
Am Klopferspitz 18a, D-82152 Martinsried, Germany*

Keywords: hemorphin, streptozotocin-induced diabetes, β -endorphin, μ -opioid receptors (MOR), Ca^{2+} -binding proteins

LVVYPW (LVV-H3, LVV-hemorphin-3, mielo peptide-2) is a member of hemorphins family, the nonclassical endogenous opioid peptides, derived from hemoglobin (Hb) [for review see Ref 34]. LVV-H3 originally has been isolated from the supernatant of porcine bone marrow cell culture and was shown to display anti-tumor effect by restoring the activity of CD4^+ T cells suppressed by tumour cell metabolites [32, 35]. In addition, it has been shown that this peptide inhibits tumor growth in rat bearing sarcoma-45 by binding to DNA [6].

A growing body of data demonstrates that hemorphins exhibit pleiotropic effects by affecting different receptors function (e.g. μ -, δ -, κ -opioid receptors [11, 41], angiotensin (Ang) IV receptor (AT_4) [33], bombesin receptor subtype 3 (hBRS-3) [26] and corticotropin-releasing factor (CRF) receptor(s) [3]). Interestingly, all of the mentioned receptors and their ligands have a good functional link with components of insulin system. The increase in β -endorphin secretion activates μ -opioid receptors (MOR) resulting in an increased expression of insulin-responsive glucose transporter 4 (GLUT4). This is one of the mechanisms of action of anti-diabetic drugs [14]. AT_4 is a transmembrane insulin-regulated aminopeptidase (IRAP) [1]. There is a high degree of overlap between the distribution of IRAP and GLUT4. It has been shown that IRAP is co-localized with GLUT 4 in the mouse hippocampus [18]. hBRS-3 was shown to modulate the plasma

insulin concentration [30]. Agonist of CRF receptor(s) urocortin 3 elevates insulin and glucagon secretion [29]. Finally, the existence of functional link between hemorphins and β -endorphin was reported [34]. It has also been shown that Ca^{2+} /calmodulin (CaM)-dependent protein phosphatase calcineurin is a key enzyme underlying the molecular mechanisms of hemorphins action in the brain and immune system [4]. Very recently we have demonstrated that LVV-H3 recovers increased calcineurin activity in plasma and brain of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats *in vivo* [37]. Calcineurin was reported to control gene expression of several biologically active proteins, including cytokines (tumour necrosis factor alpha ($\text{TNF}\alpha$), IL-2, IL-4, etc.) via dephosphorylation and nuclear translocation of NFATc (nuclear factor of activated T cell) family members [39]. It is necessary to underscore that calcineurin participates in insulin and insulin-like growth factor-I (IGF-1) genes expression as well [2, 28]. It should be noted that calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic β -cell growth and function [24]. Hemorphin-7 containing peptides concentrations were shown to be down regulated in plasma of patients with diabetes and cancer [16, 20]. It should be emphasized that hemorphins are inhibitors of dypeptidyl peptidase IV (DPPIV) and angiotensin-converting enzyme (ACE) [15, 42]. It is known that inhibitors of both ACE and DPPIV have been already used as both anti-diabetic and anti-tumor drugs [17, 25, 31, 40]. These facts support the view that hemorphins, demonstrating anti-tumour properties [6, 10, 32, 35], have also good prospects for applied medicine as anti-diabetic drugs. Very recently it has been shown that LVV-H3 recovers the immune-neuroendocrine changes in STZ-induced diabetic rats, demonstrating homeostatic response to STZ-induced diabetes [37].

Taking into account all of aforementioned, we considered advisable to study if LVV-H3 has a capacity to induce anti-diabetic properties by lowering blood glucose concentrations in STZ-induced diabetic rats. In the experiments synthetic LVV-H3 was used.

Thus, the goals of the present study were:

- to determine if LVV-H3 may demonstrate plasma glucose-lowering effect in STZ-induced diabetic rats and to study the molecular mechanisms underlying this effect;
- to reveal the changes in the expression levels of some proteins regulated in the brain of diabetic rats by treatment with LVV-H3, using quantitative proteome analysis approaches.

Materials and Methods

In the experiments male rats (Wistar line) were used, weighing 180–220g at the time of experiment. Rats provided by UNESCO Chair-Life Science International Postgraduate Educational Center (LSIPEC, Yerevan, Armenia), 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. The animals were kept at 22° C on a 12 h light-dark cycle. Diabetes was induced by single intraperitoneal (i.p.) injection of STZ (60 mg/kg) (Sigma-Aldrich, Inc. USA), made in fresh 0.1 M citrate buffer, pH 4.5. Blood samples were collected under halothane anesthesia from the tail vein for measurement of glucose concentrations, by using the GlucoPlus glucometer (GlucoPlus Inc., Canada). Animals were considered diabetic if they had plasma 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 (n=10 per group): 1) untreated diabetic group; 2) LVV-H3-treated diabetic group. The untreated diabetic group received i.p. injection of vehicle, while the second group received daily a single i.p. injection of synthetic LVV-H3 (1mg/kg), dissolved in saline. The rats in control group (n=5) received i.p. injection of an equivalent volume (0.5 ml) of 0.9% w/v saline. The effect of LVV-H3 on plasma glucose level was determined using blood samples collected 1h, 2h and 24 h after injection. We have also studied i.p. injection of different doses of LVV-H3 (0.1 mg/kg, 0.5mg/kg, 1mg/kg, 2mg/kg) to examine if LVV-H3 acts in dose-dependent manner.

β -endorphin-like immunoreactivity (BER). Determination of BER was performed (2h after hemorphin injection) by using Beta-Endorphin (Rat) ELISA commercial kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., USA) according to manufacturer's recommendation. For determination of the role of μ -opioid receptors (MOR) in glucose-lowering effect of hemorphins MOR antagonist naloxone (2mg/kg) (Sigma Aldrich Inc. USA) was i.p. injected to rats 30 min before i.p. injection of LVV-H3.

Sample preparation. For preparation of brain samples from control rats, STZ-induced diabetic rats and hemorphin-treated diabetic rats the brains were homogenized with 6M Guanidine-HCl and 0.1 M HEPES containing buffer, pH 8.5 with protease inhibitors (0.5 mM PMSF, 1 μ M pepstatin, 100 μ M leupeptin, 1 μ g/ml aprotinin). The homogenate was sonicated 3 times 10 sec with 30 sec intervals. After incubation 1 h at room temperature the homogenate was centrifugated for 35 min at 100 000 $\times$ g and the supernatant was frozen at -70° C until use.

Protein labelling by ICPL isotopes and mass spectrometry. In order to reveal the proteins that are differently regulated in STZ-induced diabetic rat

brain under the treatment with hemorphin the ICPL (isotope-coded protein label) technology was used in its triplex version. Isotopic labelling of proteins with ICPL was done according to the method of Schmidt et al. [38]. Brain proteins of 3 rats (from each of the 3 groups, received different treatment: vehicle, STZ and STZ+hemorphin, was taken 1 rat) pooled and labelled with the light, medium and heavy version of ICPL label (ICPL0, ICPL4 and ICPL10 respectively). The labelled samples were mixed together. An aliquot (50 µg protein) was digested by combination of endoproteinase Glu-C (5 µg in 50 mM Tris buffer, pH 8.0, 5 h incubation at 25°C) and trypsin (1 µg in 50 mM Tris buffer, pH 8.0 at 37 °C overnight). Then the sample was acidified by adding TFA to the final concentration 1%. The resulting peptides were separated by reversed phase HPLC and analyzed online by ESI-MS and MS/MS using ORBITrap mass spectrometer. The experiments were repeated 3 times. Data were analyzed using ICPLQuant software [12].

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

Results and Discussion

After i.p. administration of LVV-H3 into fasting STZ-induced diabetic rats at doses 1mg/kg, it has been observed a significant decrease in plasma glucose concentrations from $28,86 \pm 1,6$ mmol/l to $18,08 \pm 2,3$ mmol/l. The mentioned dose was selected as optimal after finding that the decrease in plasma glucose concentrations took place in dose-dependent manner (Fig.1), and we did not observe any essential differences in glucose lowering effect of LVV-H3 injection at doses 1mg/kg or 2 mg/kg in 2 h. It should be noted that glucose level reached the plateau after 1h by using i.p. injections of both doses (1mg/kg and 2 mg/kg). It is worth to mention that in case of LVV-H3 injection at doses 0.5 mg/kg, 1mg/kg and 2 mg/kg some glucose-lowering effect of LVV-H3 was observed in 24 h as well (Fig.1). In parallel to plasma glucose-lowering effect,

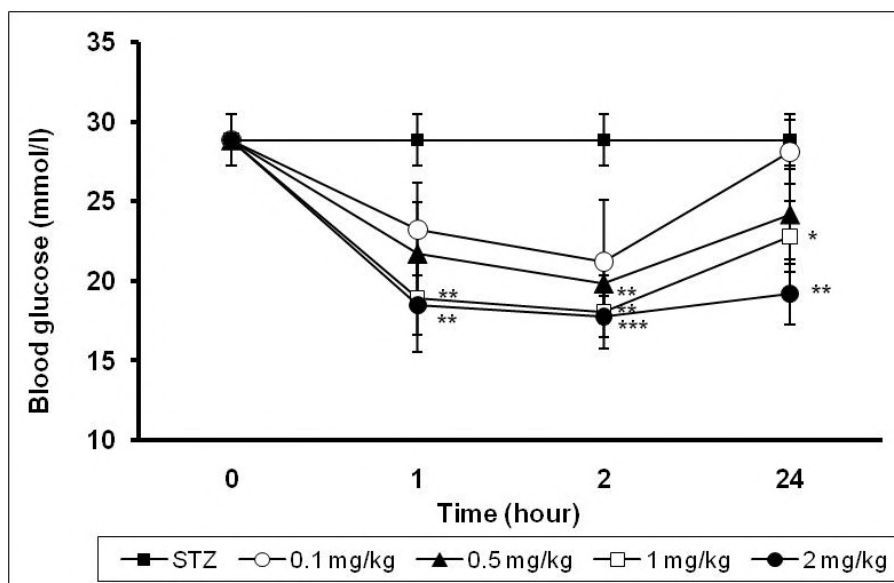


Fig.1. Time courses of changes in plasma glucose concentrations in fasted STZ-diabetic rats after i.p. administration of different doses of LVV-H3.
 $p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$ -significantly different from group received single i.p. injection of STZ (60 mg/kg) (one-way ANOVA).

LVV-H3 induced an increase in plasma β -endorphin-like immunoreactivity (BER) (Fig.2). As one can see, LVV-H3 completely recovered the plasma BER

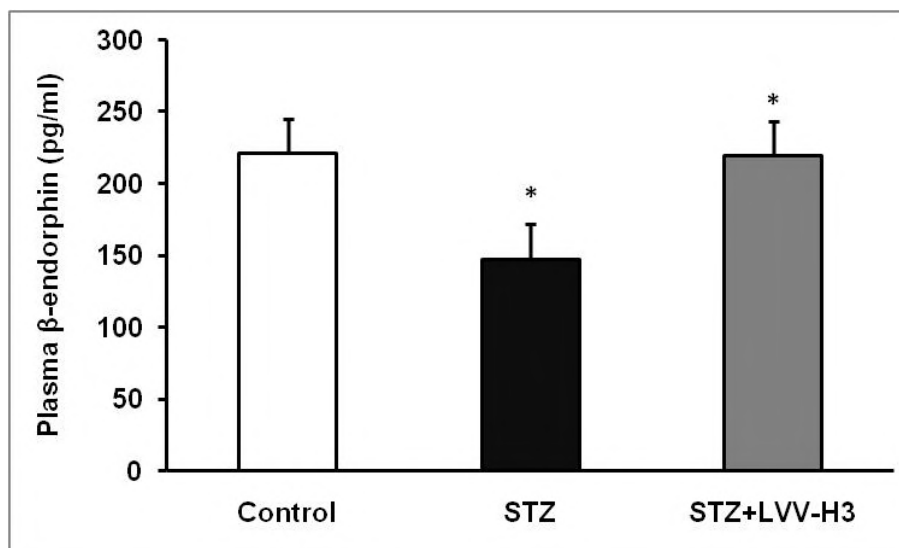


Fig.2. The influence of treatment of diabetic rats with LVV-H3 (1mg/kg) on plasma level of β-endorphin-like immunoreactivity.

* $p < 0.05$ -significantly different from control group for STZ group and from STZ group for LVV-H3 treated group (one-way ANOVA).

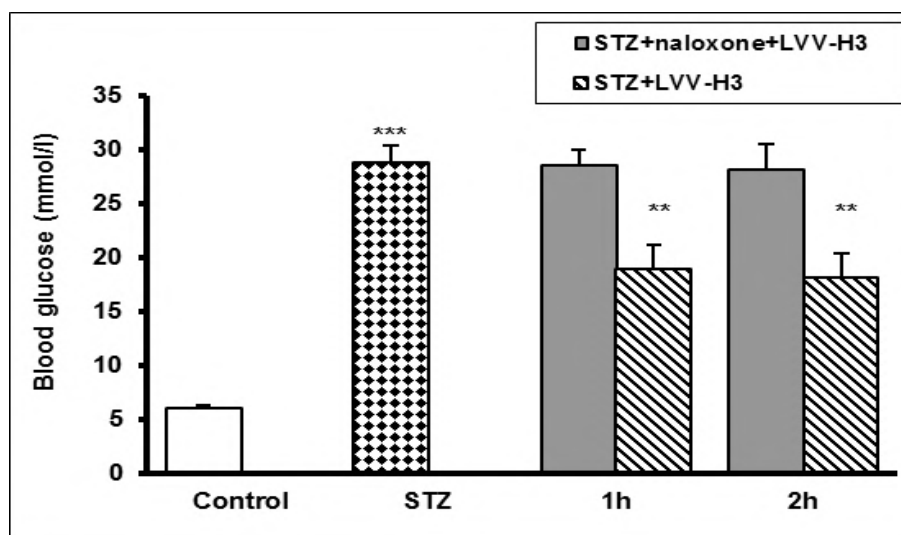


Fig.3. Effect of μ-opioid receptor antagonist naloxone on LVV-H3-induced changes in plasma glucose levels in STZ-induced diabetic rats.

*** $p < 0.001$ -significantly different from control group, received 0.9% w/v saline, for STZ group; ** $p < 0.01$ -significantly different from STZ group for groups received i.p. injection of LVV-H3 (one-way ANOVA).

level in diabetic rats. The i.p. administration of MOR antagonist naloxone completely abolished the plasma glucose-lowering effect of LVV-H3 (Fig.3). Thus, the data obtained in the present study demonstrated that hemorphin induces a decrease in plasma glucose concentrations of STZ-induced diabetic rats by activation of MOR and stimulation of β -endorphin release from pituitary gland into circulation. It should be noted that earlier it has been demonstrated the functional link between hemorphin activity and release of β -endorphin in physiological conditions [23, 34]. It is necessary to emphasize that metformin, which was successfully used in clinical treatment of type 2 diabetes, caused a significant parallel increase in insulin sensitivity and plasma β -endorphin level in human subject [14].

Recently, we have found out that calcineurin *in vivo* is involved in the molecular mechanisms of hemorphins action in pathophysiology of severe diseases (stress, cancer and diabetes) [6-7, 37]. Earlier, in 1992 we showed that hemorphins modulate the activity of Ca^{2+} /CaM-dependent enzyme activity, including calcineurin, by binding to CaM, demonstrating concentration-dependent biphasic response to enzymes activity *in vitro* [4-5, 8]. Moreover, taking into account our data obtained, we came to the conclusion that hemorphins may modulate brain calcineurin activity not only by binding with catalytic CaM-binding subunit A, but also by binding with regulatory subunit B [8], which is well known to contain 35% structural homology with CaM. Interestingly, mice with β -cell-specific deletion of calcineurin regulatory subunit B1 (CNB1), develop age-dependent diabetes characterized by decrease in β -cell proliferation and mass, reduced pancreatic insulin content and hypoinsulinemia [24].

By using LC-ESI mass spectrometric analysis CNB1 was found as regulated protein by LVV-H3 in diabetic rat brain. Rats received i.p. injection with STZ only demonstrated up-regulation (1.62 fold) of CNB1 expression level. In diabetic rat brain treated with i.p. administration of LVV-H3 the expression level of CNB1 became close to the expression level of CNB1 in healthy rat brain (1.1 fold). Thus, LVV-3 recovers the expression level of CNB1, acting as homeostatic agent. It should be noted that among the regulated proteins in diabetic rat brain was also found FK-506-binding protein-1A (up-regulated in STZ-treated rat brain – 1.62 fold) and partially down-regulated under the treatment of LVV-H3 (1.2 fold up-regulation). Interestingly, chronic FK506 treatment revealed the diabetogenic effect of

immunosuppressant therapy involving FK506 [28]. The carcinogenic potential of tacrolimus (FK506) was also reported [9]. Next protein, regulated in diabetic rat brain under the treatment with LVV-H3, was S-100 calcium-binding protein A13 (S-100A13). This protein was down-regulated in diabetic rat brain (0,635 fold). The expression level of S-100A13 was changed under the treatment of diabetic rats with LVV-H3 and became close to the expression level of this protein in healthy rats brain (up-regulation 1,125 fold). Importantly, the involvement of

S-100A13 in pathophysiology of tumor was also reported [27]. It should be noted that there is a functional link between S-100A13 and synaptotagmin-1, a Ca^{2+} sensor, that couples local rise in Ca^{2+} to neurotransmitter release [19]. It has been shown that S-100A13 regulates the release of p40 synaptotagmin 1 [13], which was proposed to be involved in pathophysiology of diabetes [21]. Importantly, synaptotagmin 1 also was found to be regulated in diabetic rat brain under the treatment with LVV-H3 (data not shown).

At present, epidemiologic evidence suggests that cancer incidence is associated with diabetes as well as certain diabetes risk factors and treatment. The question arises whether diabetes treatment influences the risk of cancer or cancer prognosis. Because hemorphins exhibit anti-cancer effect [6, 10, 32, 35] and taking into consideration the data obtained in present study, pointing out on their anti-diabetic effect, it is suggested that they have good prospects for applied medicine for creation of new effective complex anti-diabetic drugs without side effect.

Поступила 25.07.11

References

1. Albiston A.L., McDowall S.G., Matsacos D., Sim P., Clune E., Mustafa T., Lee J., Mendelsohn F.A.O., Simpson R.J., Connolly L.M., Chai S.Y. Evidence that angiotensin IV (AT4) receptor is the enzyme insulin-regulated aminopeptidase. *J. Biol.Chem.*, 2001, 276:48623-48626.
2. Alfieri C.M., Evans-Anderson H.J., Yutzey K.E. Developmental regulation of the mouse IGF-I exon 1 promoter region by calcineurin activation of NFAT in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2007, 292:C1887-C1894.
3. Barkhudaryan N. In vivo microdialysis is a tool to study the mechanism of interaction between LVV-hemorphin-7 and brain serotonergic system. *Proc. Int. Conf. "Biotechnology and health" & DAAD Alumni seminar, Yerevan, 2005*, p.32-42.
4. Barkhudaryan N., Gambarov S., Gyulbayazyan T., Nahapetyan K. LVV-hemorphin-4 modulates Ca^{2+} /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., Oberthuer W., Lottspeich F., Galoyan A. Structure of hypothalamic coronar-constrictory peptide factors. *Neurochem. Res.*, 1992, 17:1217-1221.

6. *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.
7. *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.
8. *Barsegian K., Barkhudaryan N., Galoyan A.* The investigation of the effect of native and synthetic coronaro-constrictory peptide factors on Ca²⁺, calmodulin-dependent phosphoprotein phosphatase activity. *Neurokhimiya (RAS & NAS RA)*, 1992, 11:141-149.
9. *Becker J.C., Houber R., Vetter C.S., Bröcker E.* The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer*, 2006, 6, p. 7-12. doi.10.1186/1471-2407/6/7.
10. *Blishchenko E.Yu., Sazonova O.V., Kalinina O.A., Moiseeva E.V., Vass A.A., Karelin A.A., Ivanov V.T.* Anti-tumor effect of valorphin in vitro and in vivo. Combined action with cytostatic drugs. *Cancer Biology & Therapy*, 2005, 4:118-124.
11. *Brantl V., Gramsch C., Lottspeich F., Mertz R., Jaeger K.H., Herz A.* Novel opioid peptides derived from hemoglobin: Hemorphins. *Eur. J. Pharmacol.*, 1986, 125:309-310.
12. *Brunner A., Keidel E-M., Dosch D., Kellermann J., Lottspeich F.* ICPLQUANT—a software for nonisobaric labeling proteomics. *Proteomics*, 2010, 10:315-320.
13. *Carreira C.M., La Vallee T.M., Tarantini F., Jackson A.* S100 A13 is involved in the regulation of fibroblast growth factor-1 and p40 synaptotagmin-1 in vitro. *J. Biol.Chem.*, 1998, 273, p.22224-22231.
14. *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.
15. *Cohen M., Fruitier-Arnaudin I., Piot J.M.* Hemorphins: substrate and/or inhibitors of dipeptidyl peptidase IV. Hemorphins N-terminus sequence influence on the interaction between hemorphins and DPPIV. *Biochimie*, 2004, 86:31-37.
16. *Cohen M., Fruitier-Arnaudin I., Sauvan R., Birnbaum D., Piot J.M.* Serum levels of hemorphin-7 peptides in patients with breast cancer. *Clin.Chim. Acta*, 2003, 337:59-67.
17. *Demuth H.-U., McIntosh C.H.S., Pederson R.A.* Type 2 diabetes – Therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005, 1751:33-44.
18. *Fernando R.N., Albiston A.L., Chai S.Y.* The insulin-regulated aminopeptidase IRAP is colocalised with GLUT 4 in the mouse hippocampus—potential role in modulation of glucose uptake in neurones? *Eur. J. Neurosci.*, 2008, 28:588-598.
19. *Fernandez-Chacon R., Koningstorfer A., Gerber S.H., Garsia J., Matos M.F., Stevens C.F., Brose N., Rizo J., Rosenmund C., Südhof T.C.* Synaptotagmin 1 function as a calcium regulator of release probability. *Nature*, 2001, 410, p.41-49.
20. *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.
21. *Gaspar J.M., Castilho A., Baptista F.I., Liberal J., Ambrosio A.F.* Long term exposure to high glucose induces changes in the content and distribution of some exocytotic proteins in cultured hippocampal neurons. *Neurosci.*, 2010, 171, p. 981-992.
22. *Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., Bergenstal R.M. Gapstur S.M., Habel L.A., Pollak M., Regensteiner J.G. Yee Douglas.* Diabetes and Cancer: A consensus report. *CA Cancer J. Clin.*, 2010, 60:207-221.

23. *Glamsta E.L., Morkrid L., Lantz I., Nyberg F.* Concomitant increase in blood plasma levels of immunoreactive hemorphin-7 and beta-endorphin following long distance running. *Regul. Pept.* 1993, 49:9-18.
24. *Heit J.J., Apelqvist A.A., Gu X., Winslow M.M., Nelson J.R. Kim S.K.* Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic β -cell growth and function. *Nature Letters*, 2006, 443:345-349.
25. *Kikkawa F., Kajiyama H., Shibata K., Ino K., Nomura S., Mizutani S.* Dipeptidyl peptidase IV in tumor progression. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005, 1751:45-51.
26. *Lammerich, H.-P., Busmann A., Kutzleb Ch., Wendland M., Seiler P., Berger C., Eickelmann P., Meyer M., Forssmann W.-G., Maronde E.* Identification and functional characterization of hemorphins VV-H-7 and LVV-H-7 as low-affinity agonists for the orphan bombesin receptor subtype 3. *Br. J. Pharmacol.*, 2003, 138:1431-1440.
27. *Landriscina M., Schinzari G., Di Leonardo G., Quirino M., Cassano A., D'Argento E., Lauriola L., Scerrati M., Prudovsky I., Barone C.* S100A13, a new marker of angiogenesis in human astrocytic gliomas. *J. Neurooncol.*, 2006, 251, p.9-15.
28. *Lawrence M.C., Bhat H.S., Watterson J.M., Easom R.A.* Regulation of insulin gene transcription by a Ca^{2+} -responsive pathway involving calcineurin and nuclear factor of activated T cells. *Mol. Endocrinol.*, 2001, 15:1758-1767.
29. *Li C., Chen P., Vaughan J., Lee K.-F., Vale W.* Urocortin 3 regulates glucose-stimulated insulin secretion and energy homeostasis. *PNAS*, 2007, 104:4206-4211.
30. *Matsumoto K., Yamada K., Wada E., Hasegawa T., Usui Y., Wada K.* Bombesin receptor subtype-3 modulates plasma insulin concentration. *Peptides*, 2003, 24:83-90.
31. *McFarlane S.I., Kumar A., Sowers J.R.* Mechanisms by which angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent diabetes and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 2003, 91 (suppl), 30H-37H.
32. *Mikhailova A.A., Belevskaya R.G., Kalyuzhnaya M., Fonina L.A., Liashenko V.A., Petrov R.V.* Myelopeptide-2 recovers interleukin-2 synthesis and interleukin-2 receptor expression in human T lymphocytes depressed by tumor products or measles virus. *J. Immunother.*, 2006, 29: 306-312.
33. *Moeller I., Lew R.A., Mendelsohn F.A.O., Smith A.I., Brennan M.E., Tetaz T.J., Chai S.Y.* The globin fragment LVV-Hemorphin-7 is an endogenous ligand for the AT4 receptor in the brain. *J. Neurochem.*, 1997, 68:2530-2537.
34. *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.
35. *Petrov R.V., Mikhailova A., Fonina L.A.* Bone marrow immunoregulatory peptides (myelopeptides): isolation, structure, and functional activity. *Biopolymers*, 1997, 43: 139-146.
36. *Ridinger K., Schäfer B.W., Durussel I., Cox J.A., Heizmann C.W.* S100A13. Biochemical characterization and subcellular localization in different cell lines. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, p.8686-8694.
37. *Sarukhanyan F., Barkhudaryan N.* LVVYPW regulates immune-neuroendocrine changes in pathophysiology of streptozotocin-induced diabetes. *Medical Sci.Armenia*, 2011, LI (2): 63-71.
38. *Schmidt A., Kellermann J., Lottspeich F.* A novel strategy for quantitative proteomics using isotope-coded protein labels. *Proteomics*, 2005, 5:4-15.
39. *Serfling E., Berberich-Siebelt F., Chuvpilo S., Jankevics E., Klein-Hessling S., Twardzik T., Avots A.* The role of NF-AT transcription factors in T cell activation and differentiation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1498:1-18.

40. *Yoshiji H., Kuriyama S., Fukui H.* Angiotensin-I-converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. Possible role of vascular endothelial growth factor. *Tumour Biol.*, 2002, 23:348-356.
41. *Zhao Q., Garreau I., Sannier F., Piot J.M.* Opioid peptides derived from hemoglobin: Hemorphins. *Biopoly.*, 1997, 43:75-98.
42. *Zhao Q., Sannier F., Garreau I., Guillochon D., Piot J.M.* Inhibition and inhibition kinetics of angiotensin converting enzyme activity by hemorphins, isolated from a peptic bovine hemoglobin hydrolysate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 204:216-223.

The authors have declared no conflict of interest.

Кальцинейрин и μ -опиоидные рецепторы вовлечены в молекулярные механизмы антидиабетического эффекта LVVYPW

Н.А. Бархударян, Ф.П. Саруханян, Й. Келлерманн, Ф. Лотшпайх

Получены новые данные о глюкозопонижающем эффекте LVVYPW (LVV-геморфин-3, LVV-H3) в плазме у стрептозотоцин (STZ)-индуцированных диабетических крыс. После внутрибрюшинной инъекции различных доз LVV-H3 STZ-индуцированным диабетическим крысам мы обнаружили дозозависимое снижение концентрации глюкозы в плазме. Параллельно было обнаружено повышение β -эндорфиноподобной иммунореактивности в плазме в ответ на внутрибрюшинную инъекцию LVV-H3 (1 мг/кг). Антагонист μ -опиоидных рецепторов (MOR) налоксон (2 мг/кг) полностью отменял глюкозопонижающий эффект геморфина. Так как недавно нами было показано регуляторное воздействие геморфинов на активность Ca^{2+} /кальмодулин (CaM)-зависимой протеинфосфатазы кальцинейрина в плазме и в мозгу у диабетических крыс, то мы заключили, что молекулярные механизмы глюкозопонижающего эффекта геморфина сложный процесс, включающий интеграцию Ca^{2+} /CaM/кальцинейрин сигнального пути с функцией MOR. Используя LC-ESI масс-спектрометрический анализ, было обнаружено, что в мозгу диабетических крыс LVV-H3 регулирует экспрессию таких белков как FK506-связывающийся белок 1, S-100-связывающийся белок A13.

Կալցինեյրինը և μ -օպիոիդ ռեցեպտորները ներգրավված են LVVYPW-ի հակադիաբետիկ ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմներում

**Ն.Հ. Բարխուդարյան, Ֆ.Պ. Սարուխանյան, Յ. Կելլերման,
Ֆ. Լոտշպալս**

Ստացված են նոր տվյալներ ստրեպտոզոտոցինով (STZ) խթանված դիաբետիկ առնետների պլազմայում LVVYPW-ի (LVV-հեմորֆին-3, LVV-H3)՝ գլյուկոզը նվազեցնող ազդեցության վերաբերյալ: LVV-H3-ի տարբեր դոզաների ներորոշայնային ներարկումից հետո հայտնաբերվել է պլազմայում գլյուկոզի կոնցենտրացիայի նվազում դոզակախյալ եղանակով: Միաժամանակ՝ LVV-H3-ի (1 մգ/կգ) ներորոշայնային ներարկումից հետո պլազմայում հայտնաբերվել է β -էնդոքսինանման իմունառեակտիվության աճ: μ -օպիոիդ ռեցեպտորների (MOR) անտագոնիստ նալոքսոնը (2 մգ/կգ) ամբողջությամբ վերացնում է հեմորֆինի գլյուկոզը նվազեցնող ազդեցությունը: Քանի որ վերջերս մենք ցույց ենք տվել հեմորֆինների կարգավորիչ դերը պլազմայի և ուղեղի Ca^{2+} /կալմոդուլին (CaM)-կախյալ պրոտեին ֆոսֆատազի կալցինեյրինի ակտիվության վրա դիաբետիկ առնետների մոտ, ապա մեր կողմից առաջ քաշվեց այն տեսակետը, որ հեմորֆինի գլյուկոզի կոնցենտրացիան նվազեցնող ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները բարդ պրոցեսներ են, որոնք ներառում են Ca^{2+} /CaM/կալցինեյրին ազդանշանային ուղիների ինտեգրացումը MOR-ի գործունեության հետ: Կիրառելով LC-ESI մաս-սպեկտրոմետրիկ անալիզը ցույց է տրվել, որ դիաբետիկ առնետների ուղեղում LVV-H3-ը կարգավորում է այնպիսի սպիտակուցների էքսպրեսիան, ինչպիսիք » γ FK506-կապվող սպիտակուց 1-ը, S-100- կապվող սպիտակուց A13-ը:

УДК 577.152+615.277+616.155.16

Hemorphin-7 regulates interleukin-2 promoter activity by Ca^{2+} /calmodulin/calcineurin/NFAT signaling pathway

O.V. Hunanyan

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

Keywords: hemorphin-7 (H-7), calcineurin, NF-AT, IL-2 promoter

Hemorphin-7 (YPWTQRF, H-7) is a member of the hemorphins family, an endogenous nonclassical opioid peptides derived from hemoglobin (Hb) [for review see Ref.17]. All hemorphins, whatever their source, originated 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 [12]. By using *in vivo* microdialysis in combination with electrospray mass spectrometry processing of H-7 from LVV-hemorphin-7 in rat brain and blood was shown [21]. It should be mentioned that cathepsin B participates in the generation of hemorphins-7, LVV-hemorphin-5 and hemorphins-5 from LVV-hemorphin-7 *in vitro*, acting both as dipeptidyl carboxypeptidase and endopeptidase [2]. H7 has been reported to be the most potent among the hemorphins in μ -opioid receptors (MOR) binding [26]. The MOR were reported to exert anti-inflammatory properties, and MOR agonists were claimed to be new therapeutic molecules for treating autoimmune and inflammatory diseases [19]. H-7 was reported to inhibit the acute inflammatory response to substance P (SP) by binding to MOR [20]. It was shown the small, but significant passage of hemorphin-7 across the blood-brain barrier [17]. Hemorphin-7 has a capacity to release β -endorphin from pituitary tissue into circulatory system [17] and, likewise β -endorphin, regulates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical (HPA) axis activity [8]. Ca^{2+} /calmodulin (CaM) – dependent protein phosphatase 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 other cytokines and regulatory proteins via dephosphorylation (activation) and nuclear translocation of NFAT (nuclear factor of activated T cell), family members [22]. NFAT transcription factors cooperate with AP-1(activator protein-1)

proteins (Jun/Fos) in DNA binding and transactivation, and this association results in stabilization of the NFAT-DNA interaction [15]. It should be emphasized that besides AP-1, other transcription factor NF κ B also plays a critical role in the induction of IL-2, TNF α and others cytokines genes [10]. Thus, AP-1 and NF κ B are partners of both NFAT and calcineurin by participation in the regulation of several cytokines and other proteins gene transcriptions. Importantly, the involvement of calcineurin and NF κ B in immunological synapse formation has also been reported [25]. Earlier it has been shown that 5 hemorphins (VVYPW, VVYPWT, LVVYPWT, VVYPWTQR, LVVYPWTQRF) isolated from bovine hypothalamus are able to modulate the brain calcineurin activity by binding to CaM, demonstrating concentration-dependent biphasic response to enzyme activity [9]. Later, using synthetic LVV-hemorphin-4 the same biphasic response was observed on lymphocytes calcineurin activity at the same concentration range as in case of its action on brain calcineurin activity [4]. Because recently it has been found out that H-7 affects DNA-binding activity of transcription factors NFAT AP-1 and NF κ B [5], it is suggested that H-7 may modulate lymphocytes calcineurin activity. Therefore one of the goals of the present work is to determine if H-7 is also able to modulate lymphocytes calcineurin activity. Hemorphins were shown to affect IL-2 synthesis in both physiological and pathophysiological conditions and IL-2 receptor expression in human T lymphocytes suppressed by tumor product [4, 16]. Therefore, the next goal of the present work is to examine if H-7 may regulate IL-2 promoter activity in stimulated human Jurkat T leukaemia cells. In the experiments synthetic H-7 was used.

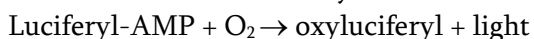
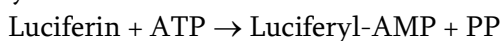
Materials and Methods

Calcineurin activity assay. Lymphocytes were isolated from fresh venous blood of healthy volunteers (35-40 yrs. old) by Ficoll-verografin gradient centrifugation (1.077 g/ml, 400g). Cells were cultured in RPMI 1640 medium (Sigma) and supplemented with 5% heat-inactivated fetal calf serum (FCS), 2 mM L-glutamine, and 1 mM sodium pyruvate. 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 7.6, 0.5 mM DTT, 1 mg/ml bovine serum albumin (BSA), 1 mM MgCl₂, 0.3 mM CaCl₂, 1 μ M MUP, 30 $\times$ 10⁶ lymphocytes (as enzyme preparation) and H-7 (at concentration ranging from 10⁻⁹ to 10⁻⁴M). After incubation at 32°C for 1 h with stirring, the reaction was stopped by

addition of 0.25 ml of 30%- trichloroacetic acid. After centrifugation at 5000x g, the pH of supernatant was adjusted to 8.0 by addition of 0.5 ml of 1 M Tris. The quantity of 4-methylumbelliferon (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. One unit of enzyme activity is defined as an amount of enzyme that caused formation of 0.1 nM of 4-MU at 32° C for 1 hr. When the mutual effect of H-7 and trifluoperazine (TFP) (10^{-4} M) on calcineurin activity was studied, they were preincubated with lymphocytes for 10 min at room temperature, then substrate was added. The same approach was used to study the effect of EDTA (10^{-3} M) on lymphocytes calcineurin activity.

Cells and Transient DNA Transfections. Human Jurkat T leukaemia cells were cultured in RPMI medium supplemented with 5% fetal calf serum. They were transfected by IL-2 promoter (300 bp)-luciferase-reporter gene construct. Jurkat T cells were placed into 6-well dish (1.5 ml of 5×10^5 suspension per well) and 5 µg of plasmid DNA was transfected into 5×10^5 Jurkat T cells in the presence of “SuperFect” transcription reagent (Qiagen) according to the manufacturer’s protocol. Then transfection plate was incubated for 5 hrs, at 37°C/5%CO₂. 1 hr before inducing the cells with TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13 acetate; 10 ng/ml final concentration) and ionomycin (0, 5 µM final concentration) cells were treated with H-7 (in concentrations range from 10^{-6} to 10^{-12} M). Cells were incubated for 20 hrs at 37°C/5%CO₂ and then harvested for luciferase activity.

Luciferase Assay. Luciferase catalyzes the release of light upon addition of luciferin and ATP. The relative luciferase activity was assayed and quantified by measurement of light production. The photon production by catalytic oxidation of luciferin occurs from an enzyme intermediate, luciferyl-AMP.



Relative luciferase activity was measured by luminometer (Berthold, Germany), using the dual luciferase reporter system from Promega.

Statistical analysis

The results were expressed as the means $\pm$ SEM. Data were analysed statistically by one-way ANOVA using GraphPad Prism 4 software. Statistical significance indicates $p < 0.05$.

Results and Discussion

To investigate the influence of synthetic H-7 on human blood lymphocytes calcineurin activity, peptide was used at concentrations of 10^{-9} to 10^{-4} M. Before using blood lymphocytes were lysated by 0.05 % Triton X-100. It should be noted that the incubation mixture did not contain exogenous CaM, because it is considered that lymphocytes contained sufficient for detection of

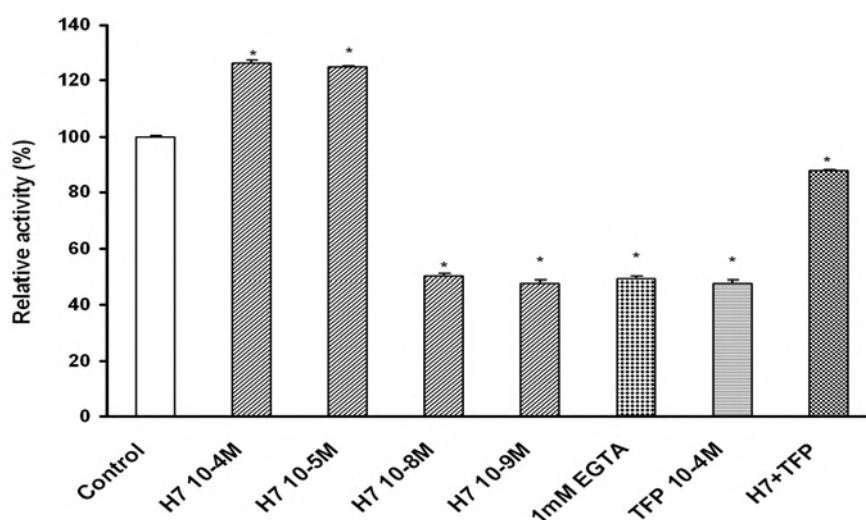


Fig.1 Effect of hemorphin-7 (H-7) on human blood lymphocytes total phosphatase activity. The phosphatase activity determined in incubation mixture, containing 50 mM Tris-HCl, pH 7.6, 0.5 mM DTT, 1 mg/ml BSA, 1 mM $MgCl_2$, 0.3 mM $CaCl_2$, $1\mu M$ 4-MUP, 30×10^6 lymphocytes at $32^\circ C$ for 1 h was taken as 100%. H-7, TFP ($10^{-4}M$) or EGTA (1mM) were preincubated with lymphocytes for 10 min at room temperature, then substrate was added. Data are presented as means $\pm$ SEM. * $p < 0.001$.

calcineurin activity amounts of endogenous CaM. Indeed as one can see in the presence of 1 mM EGTA the total phosphatase activity of blood lymphocytes decreases by 50,7% (Fig.1.). It has been shown that H-7 at concentrations 10^{-5} to 10^{-4} M increases the blood lymphocytes total phosphatase activity (25-26, 5%). The same peptide at concentrations of 10^{-9} – 10^{-8} M induces statistically significant inhibition of blood lymphocytes total phosphatase activity (52,3-45,5%) (Fig.1). Earlier it was demonstrated that hemorphins were bound with both N- and C-terminal domain of CaM demonstrating higher affinity to N-terminal domain [6]. It seems very likely that different K_d values for binding of hemorphins to N- and C-terminal domain of CaM may explain this concentration-dependent biphasic effect of hemorphins on calcineurin activity [6]. The mutual effect of TFP (CaM antagonist and calcineurin inhibitor) and H-7 on blood total phosphatase

activity has been studied. The results obtained have revealed that when the incubation mixture contains both hemorphin (in nM concentration) and TFP (10^{-4} M), a reduction of the inhibitory effect, caused by each of these compounds separately, takes place [4]. These results may be explained by our earlier finding pointing that hemorphins change the sensitivity of CaM to TFP and other its antagonists [3]. It is likely that the binding sites for hemorphins and TFP on the surface of CaM are different, but they influence each other within the ternary complex (CaM-hemorphin-TFP).

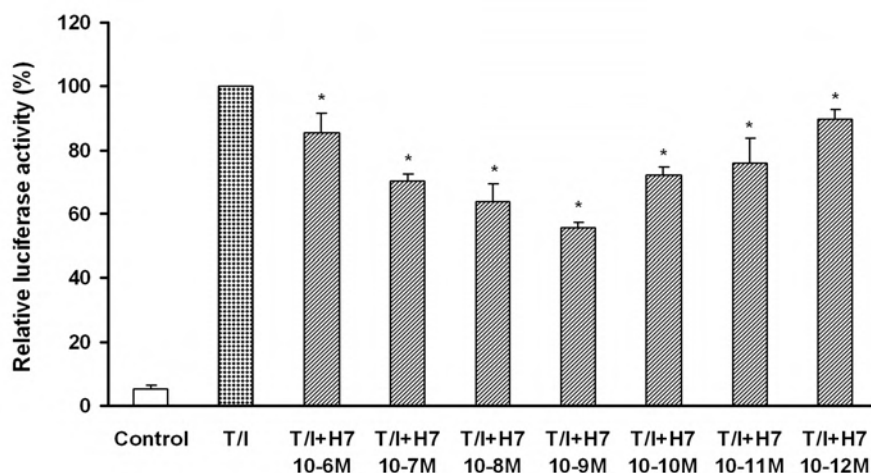


Fig.2. Hemorphin-7 negatively regulates IL-2 promoter activity in nM concentrations in human Jurkat T cells transfected with IL-2 promoter-luciferase reporter gene construct. Data are presented as mean $\pm$ SEM, * $p < 0.05$

All above mentioned indicates that modulation of total phosphatase activity of blood lymphocytes under the influence of H-7 is due to the activation/inhibition of lymphocytes calcineurin activity.

It has been demonstrated that H-7 in nM concentrations negatively regulates (by 44.5%) IL-2 promoter transcriptional activity (Fig.2). As it was mentioned above H-7 inhibits DNA binding activity of NFAT and AP-1 (by 38, 7 and 49,8% respectively) in nM concentrations [5]. It should be noted that activation of NFAT by calcineurin is sensitive to calcineurin inhibitors and immunosuppressive agents, such as cyclosporin A and FK506 [11]. Moreover, it is proposed that H-7 regulates IL-2 promoter activities by Ca^{2+} /CaM/ calcineurin/ NFAT signalling pathways. The ability of hemorphins to regulate transcriptional activity may explain their anti-cancer, anti-inflammatory and immunoregulatory properties [4, 7, 16, 20, 24].

It is known that NFAT proteins are activated under different stimuli that lead to increased intracellular calcium concentrations [22]. Besides

participation in cytokines gene expression properties, NFAT family members have been shown to regulate other genes related to cell cycle progression, cell differentiation and apoptosis, revealing a broader role for these proteins in normal cell physiology. However, it has been reported that NFAT family members participate in malignant cell transformation and tumorigenic processes as well [13-14, 23]. Importantly, calcineurin is also involved in pathophysiology of cancer [18]. It is proposed that hemorphins, demonstrate a wide spectrum of biological activity, likewise other neuropeptides. They serve as factors that switch on compensatory system in the organism. This is based on several mechanisms and implication of different signaling pathways in order to recover the homeostatic disturbance in the organism. Better understanding the mechanisms by which NFAT proteins can be regulated by members of endogenous protective system will be useful for development of a new generation of drugs without side effects for treatment of severe diseases, including cancer.

Поступила 31.08.11 г.

Հեմորֆին-7-ը կարգավորում է IL-2-ի պրոմոտերի ակտիվությունը Ca^{2+} /կալմոդուլին/կալցինեյրին/NFAT-կախյալ ազդանշանային ուղիներով

Օ. Վ. Հունանյան

Վերջերս ստացվել են տվյալներ, որոնք վկայում են այն մասին, որ հեմորֆին -7-ը (H-7) ընկճում է նՄ կոնցենտրացիաների տիրույթում ԴՆԹ-ի հետ տրանսկրիպցիոն գործոններ NFAT և AP-1-ի կապումը: Ինչպես հայտնի է, կալցինեյրինը մասնակցում է մի շարք ցիտոկինների, ներառյալ ինտերլեյկին-2-ի (IL-2) սինթեզի պրոցեսում՝ համագործակցելով նշված տրանսկրիպցիոն գործոնների հետ: Այդ իսկ պատճառով առաջին անգամ ուսումնասիրվել է H-7-ի ազդեցությունը լիմֆոցիտների կալցինեյրինի ակտիվության վրա: Բացահայտվել է, որ H-7-ը հանդիսանում է լիմֆոցիտների կալցինեյրինի ակտիվության կարգավորիչ՝ կապվելով կալմոդուլինի հետ: H-7-ը, ինչպես նախկինում ուսումնասիրված այլ հեմորֆինները, առաջացնում է դոզա-կախյալ հակառակ ազդեցություն կալցինեյրինի ակտիվության վրա: Հայտնաբերված է, որ այս պեպտիդը նՄ կոնցենտրացիաների տիրույթում ընկճում է կալցինեյրինի ակտիվությունը: Ցույց է տրված առաջին անգամ, որ H-7-ը նՄ կոնցենտրացիաների տիրույթում ընկճում է IL-2-ի պրոմոտերի տրանսկրիպցիոն ակտիվությունը Jurkat T-բջջերում: Այսպիսով, պարզաբանվել է, որ Ca^{2+} /կալմոդուլին/կալցինեյրին/NFAT-

կախյալ ազդանշանային ուղիները պատասխանատու են H-7-ի՝ IL-2-ի պրոմոտերի տրանսկրիպցիոն ակտիվության վրա կարգավորիչ ազդեցության համար:

Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ հեմորֆինները կարող են դասվել օրգանիզմի պաշտպանիչ համակարգի գործոնների շարքին, որոնց գլխավոր նպատակն է պահպանել օրգանիզմի դինամիկ հավասարակշռությունը, որը խանգարվում է տարբեր պաթոլոգիաների դեպքում, ներառյալ քաղցկեղը:

Геморфин-7 регулирует активность промотора IL-2 через Ca^{2+} /кальмодулин/кальцинейрин/NFAT сигнальные пути

О. В. Унанян

Недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что геморфин-7 (H-7) ингибирует в нМ концентрациях связывание транскрипционных факторов NFAT и AP-1 с молекулой ДНК. Как известно, кальцинейрин контролирует синтез ряда цитокинов (IL-2 и др.) на уровне транскрипции генов, взаимодействуя с указанными транскрипционными факторами. Поэтому в данной работе впервые было изучено влияние H-7 на активность кальцинейрина лимфоцитов крови человека. Обнаружено, что H-7 регулирует активность фермента путем связывания с кальмодулином, вызывая доза-зависимый разнонаправленный эффект на активность кальцинейрина. Показано, что при нМ концентрациях H-7 ингибирует активность кальцинейрина. Впервые обнаружено, что H-7 подавляет транскрипционную активность промотора IL-2 в Jurkat Т-клетках через Ca^{2+} /кальмодулин/кальцинейрин/NFAT сигнальные пути. Полученные данные позволяют заключить, что геморфины являются членами эндогенной защитной системой организма, главная цель которых восстановить гомеостаз, нарушенный при разных патологиях, включая злокачественные опухоли.

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, p. 103-107.
2. Barkhudaryan N. Hemorphins: Processing and possible mechanism of action in the brain and immune system. Proc. Int. Conf. Biochemical and Molecular-Biological Aspects of

- the Brain Immune System (A. Galoyan Ed.). Encyclopedia Publishing House, Yerevan, 2001, p.132-139.
3. *Barkhudaryan N., Barsegyan K., Avetisian N., Zakaryan T., Galoyan A.* The changes of the sensitivity of calmodulin against its antagonists under the influence of hypothalamic coronaro-constrictory peptide factors. *Neurokhimiya (RAS & NAS RA)*, 1992, 11, p.228-234.
 4. *Barkhudaryan N., Gambarov S., Gyulbayazyan T., Nahapetyan, K.* LVV-hemorphin-4 modulates Ca^{2+} /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., Hunanyan O.V., Gabrielyan A.V., Serfling E.* Hemorphin-7 regulates DNA-binding activity of NF-AT, AP-1 and NF- κ B transcription factors in stimulated Jurkat T cells, *Blood (Ministry Health RA)*, 2010, 10, p. 70-74.
 6. *Barkhudaryan N., Orosz F., Liliom K., Barsegyan K., Ovadi J., Galoyan A.* New data on binding of hypothalamic coronaro-constrictory peptide factors with calmodulin. *Neurokhimiya (RAS & NAS RA)*, 1991, 10, p.155-166.
 7. *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.
 8. *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, p. 925-933.
 9. *Barsegyan K., Barkhudaryan N., Galoyan A.* The investigation of the effect of native and synthetic coronaro-constrictory peptide factors on Ca^{2+} , calmodulin-dependent phosphoprotein phosphatase activity. *Neurokhimiya (RAS & NAS RA)*, 1992, 11, p.141-149.
 10. *Bondeson J., Sundler R.* Auranofin inhibits the induction of interleukin 1 β and tumor necrosis factor α mRNA in macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 1995, 50:1753-1759.
 11. *Crabtree G.R., Olson E.N.* NFAT signaling choreographing the social lives of cell. *Cell*, 2002, 109, p.S-67- S-79.
 12. *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, p.1060-1066.
 13. *Jauliac S., Lopez-Rodriguez C., Shaw L.M., Lawrence F., Brown F., Rao A., Toker A.* The role of NFAT transcription factors in integrin-mediated carcinoma invasion. *Nat.Cell. Biol.*, 2002, 4, p. 540-544.
 14. *Kim J.M., Voll R.E., Ko C., Kim D.-S., Park K.-S., Kim S.-Y.* A new regulatory mechanism of NF- κ B activation by I- κ B β in cancer cells. *J. Mol. Biol.*, 2008, 384, p.756-765.
 15. *Macian F., Lopez-Rodriguez C., Rao A.* Partners in transcription: NFAT and AP-1. *Oncogene*, 2001, 20, p. 2476-2489.
 16. *Mikhailova A., Belevskaya R.G., Kalyzhnaya M., Fonina L.A., Liashenko V.A., Petrov R.V.* Mielopeptide-2 recovers Intwerleukin-2 synthesis and intwerleukin-2 receptor expression in human T lymphocytes by tumor products or measles virus. *J. Immunother.*, 2006, 29, p.306-312.
 17. *Nyberg F., Sanderson K., Glamsta E.-L.* The hemorphins: a new class of opioid peptides derived from the blood protein hemoglobin. *Biopolymers*, 1997, 43, p. 147-156.
 18. *Padma S., Sowjanya A.P., Poli U.R., Jain M., Rao B.N., Ramakrishna G.* [Downregulation of calcineurin activity in cervical carcinoma](#). *Cancer Cell Int.*, 2005, 5, p. 7-12.
 19. *Philippe D., Dubuquoy L., Groux H., Brun V., Van Chuoi-Mariot M.T., Gaveriaux-Ruff C., Colombel J.-F., Kieffer B., Desreumaux P.* Anti-inflammatory properties of the μ

- opioid receptor support its use in the treatment of colon inflammation. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, p. 1329-1338.
20. *Sanderson K., Nyberg F., Khalil Z.* Modulation of peripheral inflammation by locally administered hemorphin-7. *Inflamm. Res.*, 1998, 47, p. 49-55.
 21. *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 Spectrom.*, 2003, 17, p. 838-844.
 22. *Serfling E., Berberich-Siebelt F., Chuvpilo S., Jankevics E., Klein-Hessling S., Twardzik T., Avots, A.*, The role of NF-AT transcription factors in T-cell activation and differentiation. *Biochim.Biophys. Acta*, 2000, 1498, p. 1-18.
 23. *Shen Q., Uray I.P., Li Y., Strecker T.E., Kim H.-T., Brown P.H.* The AP-1 transcription factor regulates breast cancer cell growth via cyclins and E2F factor. *Oncogene*, 2008, 27, p. 366-377.
 24. *Yamamoto Y, Kanazawa T, Shimamura M et al.* Inhibitory effects of spinorphin, a novel endogenous regulator, on chemotaxis, O_2^- generation, and exocytosis by N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP)-stimulated neutrophils. *Biochem. Pharmacol.*, 1997, 54, p.695-701.
 25. *Zeyda M., Geyeregger R., Poglitsch M., Weichhart T., Zlabinger G.J., Koyasu S., Hörl W.H., Stulnig T.M., Watschinger B., Saemann M.D.* Impairment of T cell interactions with antigen-presenting cells by immunosuppressive drugs reveals involvement of calcineurin and NF- κ B in immunological synapse formation. *J. Leukoc. Biol.*, 2007, 81, p.319-327.
 26. *Zhao Q., Garreau I., Sannier F., Piot J.M.* Opioid peptides derived from hemoglobin: Hemorphins. *Biopol. Peptide Sci.*, 1997, 43, p.75-98.

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

**Электрофизиологическое исследование
нейропротекторной эффективности синэстрола и
гидропонического дубровника на нейронах гиппокампа
после билатеральной овариоэктомии**

В.А.Чавушян¹, К.В.Симонян¹, А.М.Галстян²

¹Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА

*²Институт проблем гидропоники им. Г.С. Давтяна НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: синаптическая активность, овариоэктомия, нейродегенерация, синэстрол, гидропонический дубровник беловойлочный, нейропротекция

Центральная нервная система является одной из наиболее важных нерепродуктивных мишеней для женских половых гормонов. Специфические рецепторы к этим гормонам локализованы, в частности, в гиппокампе, коре, базальных ганглиях переднего мозга и других структурах головного мозга, подтверждая участие половых стероидов в контроле когнитивной функции и процессов памяти. Гормональный дисгомеостаз, обусловленный старением, повышает риск развития когнитивных нарушений. Эпидемические учения свидетельствуют, что эстрогензаместительная гормональная терапия (ЭЗГТ) у женщин редуцирует риск развития болезни Альцгеймера (БА) [21], и у пременопаузальных овариоэктомированных (ОВХ) женщин повышенный риск деменций Альцгеймеровского типа превентивруется ЭЗГТ [26]. За последние два десятилетия при лечения БА в клинике используются различные вариации ЭЗГТ [18], дающие противоречивые результаты, что свидетельствует о недостатке знаний в парадигмах лечения нейродегенеративных заболеваний. Расположение применяемых эстрогенов в ряду антиамилоидогенической активности таково: эстриол > эстрадиол = эстрон (синэстрол) >> и = тестостерон [16]. Наиболее ЭЗГТ премарином (Premarin, "Wyeth Pharmaceuticals"), а синтетический препарат синэстрол по эстрогенной активности равноценен эстрону (фолликулин). И в синэстроле, и в премарине основная форма эстрогенов – эстрон (> 50%) в виде сульфата, который с легкостью абсорбируется в кровь и конвертируется в эстрадиол –

активный эстроген женского организма. Эстрон – преобладающий эстроген у постменопаузальных женщин.

Отмечены позитивные когнитивные эффекты премарина при старении и поздней менопаузе у женщин [20]. Известно, что премарин способствует нейрональному росту в гиппокампе, коре и базальном переднем мозге [9], оказывает нейропротекторный эффект на моделях β -амилоидной и глутаматной токсичности [27], проявляет когнитивность-повышающий, седативный и просоциальные эффекты [3]. Однако остаются актуальными изучения по раскрытию механизмов и мишеней этих эффектов.

С другой стороны, показано, что в ряде растений семейства *Lamiaceae* – *Salvia triloba* L., *Melissa officinalis* L., *Teucrium polium* L., проявляющих антихолинэстеразную и антиоксидантную активность, *Teucrium polium* L. (дубровник беловойлочный) наиболее достойный кандидат для испытаний в качестве растительной альтернативы при терапии БА [4]. Нами выдвинута гипотеза о нейропротекторной эффективности дубровника беловойлочного при ОВХ-индуцированной нейродегенерации, основанной на флавоноидах в его составе (рутин, катехин, апигенин, лютеолин), некоторые из которых имеют эстрогеноподобную активность [23] и селективно связываются с эстрогеновыми рецепторами (ЭР) [14].

Перечисленные флавоноиды входят в состав гидропонического дубровника беловойлочного, отличающегося высоким содержанием флавоноидов (не менее 1,5%) и фенилпропаноидных гликозидов (не менее 3%) – основных функциональных составляющих фитопрепаратов [11].

Целью данного изучения явилось сравнительное электрофизиологическое исследование спайковой активности нейронов гиппокампа (НГ) крыс на стимуляцию энторинальной коры (ЭК) при ОВХ в плацебо-контроле и в условиях системного применения синэстрола и гидропонического дубровника беловойлочного.

Материал и методы

Синэстрол (Synoestrolum, “Биофарм”, Украина) по химическому строению отличается от стероидных эстрогенных гормонов, но по биологическим и лечебным свойствам близок к ним [2]. Синэстрол по эстрогенной активности равноценен эстрону (фолликулин): 1 мг синэстрола соответствует 10 000 ЕД.

Химический состав использованного в экспериментах гидропонического дубровника беловойлочного обогащен флавоноидными гликозидами (апигенин, лютеолин) и фенолгликозидами (вербаскозид, полиумозид, теуполиозид) [11]. За терапевтическую дозу водной фракции этанольного экстракта гидропонического дубровника беловойлочного нами приняты 5% от максимально переносимой дозы (400 мг/кг), что составляет 20 мг/кг [8], которую в/м в течение 3 недель начиная с 3-й недели после ОВХ получали крысы группы ОВХ+дубровник (n=6). Животные группы ОВХ+синэстрол (n=6) в течение 3 недель начиная с 3-й недели после ОВХ в/м получали синэстрол (0.1 мл 2%). Животные группы ОВХ плацебо-контроль (n= 6) в том же режиме получали стерильный бидистиллят.

В микроэлектрофизиологических исследованиях производили экстраклеточную регистрацию фоновой и вызванной спайковой активности единичных НГ (в норме n=157; в плацебо-контроле n=143; в группе ОВХ+дубровник n=186; в группе ОВХ+синэстрол n=202) при высокочастотной стимуляции (ВЧС) ипсилатеральной ЭК. В остром эксперименте животных обездвигивали дитилином (25 мг/кг в/б) и переводили на искусственное дыхание. Модель изолированного головного мозга крысы получали трансекцией спинного мозга (T2-T3) под местной новокаиновой анестезией. Раздражающий биполярный цилиндрический электрод вживляли в ЭК по стереотаксическим координатам AP-9, L±3.5, DV+4.0 мм, а стеклянный регистрирующий микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм многократно погружали в гиппокамп по координатам AP-3.2-3.5, L±1.5-3.5, DV+3.0-4.0 мм. ВЧС (100 Гц в течение 1сек) осуществляли током амплитудой 0,16 мА. В on-line режиме импульсный поток единичного НГ после селекции посредством амплитудного дискриминатора подвергался программному анализу, с последующим выводом перистимульных временных гистограмм (peri-event time histogram – PETH) (разработчик программы В.С. Каменецкий). Целью анализа является определение статистической достоверности различий межспайковых интервалов до, после и на время действия ВЧС (время тетанизации). Для решения этой задачи строятся гистограммы межспайковых интервалов, определяются основные параметры распределения спайкинга – средние значения частоты, моды, дисперсии для отдельных нейронов и/или усредненных по количеству испытаний для всей популяции. Традиционным методом проверки однородности двух независимых выборок являлся t-критерий Стьюдента. Для повышения надежности статистических оценок применяли также непараметрический метод проверки с использованием

двухвыборочного критерия Вилкоксона [1], учитывающего асимптотическую нормальность данного критерия и позволяющего сравнивать расчетные значения с табличными значениями стандартного нормального распределения. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности программно строили усредненные перистимульные гистограммы (PETH Average).

Результаты и обсуждение

Возбудительные / ингибиторные входы гиппокампа способны модулировать обработку информации в гиппокампальных сетях строгим детерминированием возбудимости, и тем самым оказывать влияние на пластичность и жизнеспособность нейронов [19]. Процесс синаптической пластичности (включая кратковременную и долговременную потенцию и депрессию), рассматриваемый как клеточный коррелят обучения / памяти и многих нейробиологических расстройств, сопровождаемых когнитивным дефицитом, проявляется аномальной синаптической функцией.

Согласно нашим экспериментальным данным, на ВЧС ЭК ответы в НГ проявлялись в виде тетанической потенции (ТП) и депрессии (ТД), посттетанической потенции (ПТП) и депрессии (ПТД) – принятых показателей синаптической пластичности. В группе интактных крыс (норма) характерные эффекты в многократных испытаниях достоверно воспроизводились как в отдельных нейронах, так и в пределах популяции, со следующим балансом комбинаций компонентов ответов: ТД+ПТД (67 из 157 – 42,7%), ТД+ПТП (64 из 157 – 40,8%) и ТП+ПТП (26 из 157 – 16,6%) (рисунок). В ОВХ группе выявлена следующая диспропорция в типах ответов НГ на ВЧС ЭК: ТД+ПТД (47 из 143 – 32,86%), ТД+ПТП (11 из 143 – 7,69%), ТП+ПТП (20 из 143 – 13,98%); доминирующие ареактивные единицы составляли 45,5% (65 из 143 НГ) (рис., В). Системное применение как синэстрола, так и дубровника беловойлочного обеспечивает резкое снижение числа ареактивных на ВЧС ЭК НГ (1% и 8% соответственно) (рис., В), что свидетельствует о восстановлении нейромедиаторной активности. Известно, что лютеолин в состоянии повышать базальную синаптическую трансмиссию и облегчать индуцирование долговременной потенции в зубчатой извилине гиппокампа крыс активацией протеина CREB (cAMP response element-binding), что указывает на потенциал лютеолина как терапевтический агент для протектирования синаптической функции и улучшения памяти при нейро-

дегенеративных нарушениях [25]. Изучения когнитивных эффектов лечения премарином на животных моделях демонстрируют изменения в гиппокампальных генах, сцепленных с пластичностью и когнитивной функцией [10]. Под воздействием ЭЗГТ при ОВХ повышается обучаемость у крыс (увеличение долговременной потенциации и плотности дендритных синапсов СА3-СА1 полей гиппокампа) [22].

Процентная доля НГ с тормозным типом ответов (ТД, ПТД, ТД+ПТД) уменьшается как в плацебо-контроле (от 42% в норме до 32,86%), так и в группах ОВХ+синэстрол и ОВХ+дубровник (21,78 и 28,49% соответственно) (рис., В). Процентная доля нейронов с возбудительным типом ответов (ТП, ПТП, ТП+ПТП) в плацебо-контрольной группе претерпевает наименьшие изменения – спад от 16,6% в норме до 13,98% к 6-й неделе ОВХ (рис., В), в то время как к 6-й неделе ОВХ дубровник обеспечивает резкое увеличение таковых (52,15%), а синэстрол – снижение (5,94%) (рис., В). К 6-й неделе число нейронов

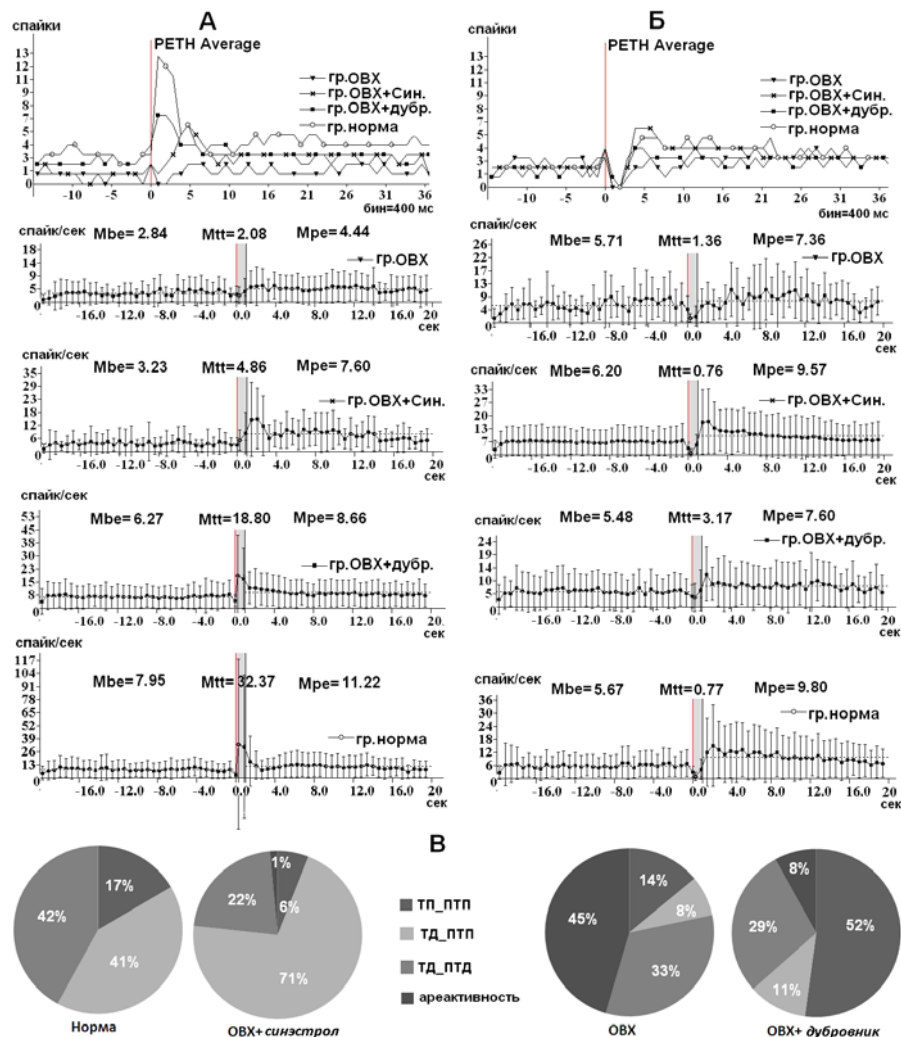


Рис. 1. Сравнительные усредненные перистимульные (PETN Average) гистограммы для возбуждательных (А) и ТД+ПТП (Б) эффектов в нейронах гиппокампа на высокочастотную стимуляцию энторинальной коры в группах OVX, OVX+синэстрол, OVX+дубровник и норма. Снизу – их же диаграммы средней частоты спайков с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до (Mbe) и 20 сек после (Mpe) ВЧС (в течение 1 сек – Mtt). Сокращения: be (before event) – временной отрезок до стимуляции, pe (post event) – временной отрезок после стимуляции, tt (time tetanization) – время ВЧС. В – процентное соотношение числа гиппокампальных нейронов с возбуждательными (ТП–ПТП), тормозными (ТД–ПТД) и ТД+ПТП типами ответов, а также ареактивных единиц в вышеуказанных экспериментальных группах

с ТД+ПТП типом ответов в плацебо-контрольной группе составляет 7,69%, т. е. минимальную долю всех зарегистрированных типов ответов; в группе ОВХ+дубровник тенденция спада таковых сохраняется (11,29%), в то время как в группе ОВХ+синэстрол число НГ с ТД+ПТП ответами увеличивается (70,79%), приближаясь к пропорции таковых в норме (рис., В).

У млекопитающих обнаружены три основные формы эстрогенов: эстрадиол, фолликулин (синэстрол) и эстриол; фолликулин (синэстрол) ослабляет контекстуальное обусловливание страха [5]. Премарин проявляет протекторные свойства при скополамининдуцированной амнезии регулированием уровней холинацетилтрансферазных протеинов в гиппокампе и коре [6]. Эстроген регулирует ГАМК- и глутаматные сигналы через нуклеарные и мембранные механизмы [17]. Возросший в последнее время интерес к флавоноидам синтетического и растительного происхождения обусловлен их модуляторной функцией на рецепторы ГАМК (А) в головном мозге [12]. Апигенин модулирует ГАМК-ергическую и глутаматергическую трансмиссию в культуре кортикальных нейронов: потенциал нейропротекторной активности обеспечивается антагонистическими эффектами на ГАМК и глутаматные каналы [15]. Известно, что флавоноиды повторяют свойства некоторых гормонов и нейромедиаторов [13], а апигенин стимулирует нейрогенез у зрелых грызунов [24].

Демонстрируемые на рисунке (А, В) сравнительные РЕТН Average и диаграммы средней частоты, построенные на основе анализа всего массива НГ с возбудительными (А) и ТД+ПТП (Б) типами ответов в норме и группах ОВХ, ОВХ+дубровник, ОВХ+синэстрол, свидетельствуют, что возбудительные ответы на время тетанизации (1 сек) в группе ОВХ+дубровник не восстановлены до нормы, но значительно более выражены по сравнению с таковыми в плацебо-контроле; в группе ОВХ+синэстрол к норме приближена выраженность ПТП (рис., А). Диаграммы средней частоты в каждой группе демонстрируют цифровые значения возбудительных ответов на время тетанизации (Mtt) и постстимульное время (Mpe) по сравнению со средней частотой фоновой / престимульной спайковой активностью (Mbe). В группе ОВХ+дубровник ТП ответы выражены в 2,9 раза ($18,8 : 6,27$) по сравнению со слабыми возбудительными постстимульными ответами ($4,44 : 2,84 = 1,5$ раза) в группе ОВХ, однако, не восстановлены до таковых, более выраженных в норме ($32,45 : 8,11 = 4$ раза). Отсутствие ответов на время ВЧС свидетельствует о нарушениях в процессах

нейромедиации и, наоборот, определенное воспроизведение частотного стимула – показатель восстановления нейромедиаторного статуса в группе ОВХ+дубровник. В группе ОВХ+синэстрол более выражены ПТП ответы ($7,6 : 3,23 = 2,4$ раза) по сравнению с ТП ($4,86 : 3,23 = 1,5$ раза) (рис., А). В популяциях нейронов с ТД+ПТП ответами таковые в группе ОВХ+синэстрол составляют 70,79%. РЕТН Average и диаграммы средней частоты демонстрируют выраженность ТД ($6,20 : 0,76 = 8$ раз) и ПТП ($9,57 : 6,2 = 1,5$ раза) в группе ОВХ+синэстрол, близкую к таковым в норме ($5,67 : 0,77 = 7,4$ раза и $9,8 : 5,67 = 1,7$ раза соответственно).

В заключение, нейропротекторный / регуляторный эффект синэстрола более выражен, поскольку дефицит синаптической активности (по сравнению с нормой) в нейронной цепи ЭК – гиппокамп компенсируется увеличением доли / числа нейронов с ТД+ПТП ответами, с соответствующим норме балансом типов ответов. В то же время уменьшению числа ареактивных нейронов в группе ОВХ+дубровник, способствует резкое увеличение доли возбуждательных ответов.

И наконец, полученные результаты считаем необходимым оценивать с учетом современных исследований, сфокусированных на время- и дозозависимых эффектах (в частности нейрогенез и уровни синаптических протеинов) разных типов эстрогенов на гиппокампальную пластичность [5]. Отмечается также необходимость учета вовлечения фактора «критических окон» в ЭЗГТ: так, пролонгированная депривация овариальных гормонов изменяет способность ЭЗГТ регулировать уровни протеинов ЭР в областях головного мозга, ассоциированных с когнитивной функцией [7]. В этом контексте представленные результаты могут пролить свет на выявление механизмов воздействия синэстрола и дубровника беловойлочного в регулировании ОВХ-индуцированных нейродегенеративных расстройств.

Поступила 19.07.11

**Երկկողմանի օվարիումէկտոմիայից հետո սինէստրոլի եւ
հիդրոպոնիկ մարիամախոտի նյարդապաշտպան
արդյունավետության էլեկտրաֆիզիոլոգիական
ուսումնասիրությունը հիպոկամպի նեյրոններում**

Վ. Ա. Չավուշյան, Կ. Վ. Միմոնյան, Հ. Մ. Գալստյան

Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների հիմքում, կապված ծերացման հետ, հորմոնային խանգարումը վճռական դեր է խաղում: Երկկողմանի օվարիոմեկտոմիան (ՕՎԷ) Էգ առնետների մոտ, առաջարկվել է որպես փորձարարական մոդել, որը կրծողների նյարդային համակարգում առաջացնում է նեյրոդեգեներացիա և ընդօրինակում է հետմենոպաուզային շրջանի կանացի օրգանիզմի համակարգային խանգարումները: Էստրոգենային փոխարինող թերապիայի մոլեկուլային մեխանիզմների բացահայտման գործընթացներում կարևոր դեր ունի Էստրոգենի միջոցով սինապսային կարգավորումը: Սինէստրոլը (սինթետիկ Էստրոգեն) կովալենտ կապով բարձր արդյունավետությամբ և ընտրողականությամբ կապվում է Էստրոգենային ռեցեպտորների հետ: Ֆիտոֆլավոնոիդների նկատմամբ բարձր հետաքրքրությունը պայմանավորված է սինապսային գործընթացների մեխանիզմներում նրանց միջամտությամբ՝ վերարտադրելով որոշ հորմոնների և նյարդափոխարիչների հատկությունները: Նպատակ ունենալով հարստացնել մարիամախոտի (*Teucrium polium* L.) քիմիական կազմը ֆլավոնոիդներով և ֆենիլգլիկոլիդներով՝ այն կուլտիվացվել է հիդրոպոնիկ պայմաններում: Ներկա աշխատանքի նպատակն է՝ երկկողմանի ՕՎԷ պայմաններում գնահատել սինէստրոլի և մարիամախոտի համեմատական ազդեցությունները առնետի հիպոկամպի սինապսային հաղորդման, պլաստիկականության և բջջի վերապրման գործընթացներում: Էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրությունները իրականացվել են հիպոկամպի առանձին նեյրոնների սեպային ակտիվության արտաբջջային գրանցման պայմաններում՝ ի պատասխան իպսիլատերալ էնտորինալ կեղևի բարձր հաճախականությամբ գրգռման հետևյալ խմբերում. 1) ինտակտ ալբինո առնետներ, 2) ՕՎԷ 6 շաբաթ անց (պլացեթո ստուգիչ), 3) ՕՎԷ 6 շաբաթ անց (3 շաբաթ անց սինէստրոլ 0.1մլ 2%, ն/մ), 4) ՕՎԷ 6 շաբաթ անց (3 շաբաթ անց մարիամախոտ 20 մգ/կգ, ն/մ): Ինտակտ առնետների մոտ դրդիչ և արգելակիչ պատասխանների տեսակները հետևյալն են՝ տետանիկ պոտենցիալացիա (ՏՊ) համակցված պոստտետանիկ պոտենցիալացիայի (ՊՏՊ) հետ (ՏՊ+ՊՏՊ – 17%), տետանիկ դեպրեսիա (ՏԴ) համակցված պոստտետանիկ դեպրեսիայի (ՊՏԴ) հետ (ՏԴ+ՊՏԴ – 42%) և տետանիկ դեպրեսիա պոստտետանիկ պոտենցիալացիայի հետ (ՏԴ+ՊՏՊ 41%): ՕՎԷ 6 շաբաթ անց հիպոկամպի CA1 և CA3 դաշտերում գերակշռում են առեակտիվ նեյրոնները (45%)՝ ի պատասխան իպսիլատերալ էնտորինալ կեղևի բարձր հաճախականությամբ գրգռման: Մյուս նեյրոնները բնութագրվում են ցածր հաճախականությամբ և դրդունակությամբ՝ ՏԴ+ՊՏԴ – 33%, ՊՏՊ – 14 %, ՏԴ+ՊՏՊ – 8 %, ՏՊ – 0 %:

Մեր տվյալները վկայում են, որ ՕՎԷ նվազեցնում է հիպոկամպի սինապսային ակտիվությունը և ձախողում է նորմալում առկա դրդիչ և արգելակիչ պատասխանների հաշվեկշիռը: ՕՎԷ+սինեստրոլ և ՕՎԷ+մարիամախոտ խմբերում պատասխանների մասնաբաժինը հետևյալն է՝ ՏՊ+ՊՏՊ – 6 և 52%, ՏԴ+ՊՏԴ – 22 և 29%, ՏԴ+ՊՏՊ – 71 և 11% և առեակտիվ միավորներ 1 և 8% համապատասխանաբար:

Սինեստրոլը և մարիամախոտը խթանում են կեղև – հիպոկամպ նեյրոնային շղթաների վերակազմավորումը՝ կարգավորելով խախտված սինապտիկ ակտիվությունը, ինչպես նաև ռեակտիվ և առեակտիվ միավորների հաշվեկշիռը:

Electrophysiological study of neuroprotective efficiency of sinestrol and hydroponic *Germander* on hippocampal neurons after bilateral ovariectomy

V. A. Chavushyan, K. V. Simonyan, H. M. Galstyan

On the basis of neurodegenerative diseases associated with ageing hormonal disbalance plays a decisive role. Bilateral OVX in female rats, suggested as an experimental model, causes neurodegeneration in the nervous system of rodents and imitates systemic disorders in postmenopausal women's organism. Synaptic modulation by estrogen is essential to understand the molecular mechanisms of estrogen replacement therapy. Sinestrol (a synthetic estrogen) covalently labels estrogen receptors with high efficiency and selectivity. Increased interest in phytoflavonoids is stipulated by its modulator intervention in functioning of synaptic mechanism, by replication of properties of some hormones and neurotransmitters. For the purpose of enrichment of chemical composition by flavonoids and phenilglycosides of *Teucrium polium L. (Germander)* it was cultivated in hydroponic condifions. The aim of the present work was to determine the comparative action of *Sinestrol* and *Germander* on rats' hippocampal synaptic transmission, plasticity, and cell survival in condition of estrogen deprivation induced by bilateral OVX. Electrophysiological studies by extracellular recording of hippocampal single-neuronal spike activity under high-frequency stimulation (HFS) of ipsilateral entorhinal cortex (EC) were performed on: 1) intact albino rats, 2) after 6 weeks of OVX (placebo-control), 3) after 6 weeks of OVX (after 3 weeks i/m injection of Sinestrol, 0.1ml 2%), 4) after 6 week of OVX (after 3 weeks i/m injection of *Germander*, 20 mg/kg). In intact rats the type of excitatory and inhibitory

responses are as follows: tetanic potentiation (TP) in combination with posttetanic potentiation (PTP) (TP+PTP 17%), tetanic depression (TD) in combination with posttetanic depression (PTD) (TD+PTD 42%) and TD conjoined with PTP (TD+PTP 41%). After 6 weeks of OVX dominates areactivity in neurons of CA1 and CA3 fields of hippocampus (45%) in response to HFS EC. The other neurons were characterized by low repeatability and excitability: TD+PTD - 33%, PTP -14 %, TD+PTP - 8 %, TP - 0 %. Our data suggest that OVX reduces hippocampal synaptic activity and failures the balance of excitatory and inhibitory responses of norm. In OVX+*Sinestrol* and OVX+*Germander* groups the proportion of effects are as follows: TP+PTP – 6 and 52%, TD+PTD – 22 and 29%, TD+PTP – 71 and 11% and areactive units – 1 and 8% respectively. *Sinestrol* and *Germander* promote the reorganization of neuronal circuitries of cortex-hippocampus by modulation of anomalous synaptic activity as well as the balance of areactive and reactive units.

Литература

1. Орлов А. И. Прикладная статистика. М., 2004.
2. Сущевич Л. В. Краснова И. А. Лактионова О. Е. Заместительная гормональная терапия после тотальной овариэктомии. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2000, 2, с. 55-60.
3. Alicia A. Wolf and Cheryl A. Frye Conjugated equine estrogen enhances rats' cognitive, anxiety, and social behavior. Neuroreport, 2008, 19, 7, p. 789–792.
4. Bahramikia S., Ardestani A., Yazdanparast R. Protective effects of four Iranian medicinal plants against free radical-mediated protein oxidation. Food Chemistry, 2009, p. 37-42.
5. Barha C.K., Galea L.A. Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus. , 2010, 1800, 10, p.1056-1067.
6. Bohacek J., Beal A.M., Daniel J. M. Long-term ovarian hormone deprivation alters the ability of subsequent oestradiol replacement to regulate choline acetyltransferase protein levels in the hippocampus and prefrontal cortex of middle-aged rats. J. Neuroendocrinol., 2008, 20, p. 1023–1027.
7. Bohacek J., Daniel J.M. The ability of oestradiol administration to regulate protein levels of oestrogen receptor alpha in the hippocampus and prefrontal cortex of middle-aged rats is altered following long-term ovarian hormone deprivation. J. Neuroendocrinol., 2009, 21, 7, p. 640-647.
8. Chavushyan V. A., Simonyan K. V., Galstyan H. M. Toxicity studies of Teucrium polium Lamiaceae growing in nature and in culture. The second international symposium “BIOPHARMA-2010: from science to industry” Yerevan, Armenia, May 17-20, 2010, p.11.

9. *Diaz Brinton R., Chen S., Montoya M., Hsieh D., Minaya J., Kim J., Chu H.P.* The women's health initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiol. Aging*, 2000, 21, p. 475–496.
10. *Engler-Chiurazzi E., Tsang C., Nonnenmacher S., Liang W.S., Corneveaux J. J., Prokai L., Huentelman M. J., Bimonte-Nelson H. A.* Tonic Premarin dose-dependently enhances memory, affects neurotrophin protein levels and alters gene expression in middle-aged rats. *Neurobiol. Aging*, 2011, 32, 4, p. 680–697.
11. *Galstyan H. M., Revazova L. V., Topchyan H. V.* Digital indices and microscopic analyses of wild growing and overgrowing of *Teucrium polium* L. in hidroponic conditions. *The New Armenian Medical Journal*, 2010, 4, 3, p. 104.
12. *Hanrahan J. R., Chebib M., Johnston G. A.* Flavonoid modulation of GABA(A) receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 2011, 163, 2, p. 234–245.
13. *Havsteen B. H.* The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 2002, 96, 2-3, p. 67–202.
14. *Jarry H., Spengler B., Porzel A., Schmidt J., Wuttke W., Christoffel V.* Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones. *Planta Med.*, 2003, 69, 10, p. 945–947.
15. *Losi G., Puia G., Garzon G., de Vuono M.C., Baraldi M.* Apigenin modulates GABAergic and glutamatergic transmission in cultured cortical neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, 502, 1-2, p. 41–46.
16. *Morinaga A., Hirohata M., Ono K., Yamada M.* Estrogen has anti-amyloidogenic effects on Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, 359, 3, p. 697–702.
17. *Moura P. J., Petersen S. L.* Estradiol acts through nuclear- and membrane-initiated mechanisms to maintain a balance between GABAergic and glutamatergic signaling in the brain: implications for hormone replacement therapy. *Rev. Neurosci.*, 2010, 21, 5, p. 363–380.
18. *Mulnard R. A.* Methodological issues in estrogen treatment trials for Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, 1052, p. 173–181.
19. *Otmakhova N. A., Lewey J., Asrican B., Lisman J. E.* Inhibition of perforant path input to the CA1 region by serotonin and noradrenaline. *J. Neurophysiol.*, 2005, 94, 2, p. 1413–1422.
20. *Sherwin B. B., Henry J. F.* Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front. Neuroendocrinol.*, 2008, 29, p. 88–113.
21. *Simpkins J. W., Singh M.* More than a decade of estrogen neuroprotection. *Alzheimers Dement.*, 2008, V. 4 (1 Suppl 1), p. 131–136.
22. *Smith C. C., McMahon L. L.* Estrogen-induced increase in the magnitude of long-term potentiation occurs only when the ratio of NMDA transmission to AMPA transmission is increased. *J. Neurosci.*, 2005, 25, p. 7780–7791.
23. *Tang X., Zhu X., Liu S., Nicholson R.C., Ni X.* Phytoestrogens induce differential estrogen receptor beta-mediated responses in transfected MG-63 cells. *Endocrine*, 2008, 34, 1-3, p. 29–35.
24. *Taupin P.* Apigenin and related compounds stimulate adult neurogenesis. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2009, 19, 4, p. 523–527.
25. *Xu B., Li X.X., He G.R., Hu J.J., Mu X., Tian S., Du G.H.* Luteolin promotes long-term potentiation and improves cognitive functions in chronic cerebral hypoperfused rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2010, 627, 1-3, p. 99–105.

26. *Yao J., Irwin R., Chen S., Hamilton R., Cadenas E., Brinton R.D.* Ovarian hormone loss induces bioenergetic deficits and mitochondrial β -amyloid. *Neurobiol. Aging.*, 2011 Apr 22.
27. *Zhao L., Brinton R. D.* Select estrogens within the complex formulation of conjugated equine estrogens (Premarin) are protective against neurodegenerative insults: implications for a composition of estrogen therapy to promote neuronal function and prevent Alzheimer's disease. *BMC Neurosci.*, 2006, 7, p. 24.

Влияние альфа-кетоглутарата на окисление сукцината и Ca^{2+} -динамику в митохондриях сердца

Г.Г. Саакян, И.Р. Саакян, Л.Ф. Шердукалова

*Институт хирургии “Микаелян”,
0052, Ереван, ул. Асратяна, 9*

Ключевые слова: митохондрии сердца, Ca^{2+} -регуляция, сукцинат, α -кетоглутарат, трансаминирование

Ca^{2+} -сигнал посылается митохондриям от экстраклеточных Ca^{2+} -сигналов. Важно отметить, что сигнал поступает не непрерывно, а циклически, в зависимости от функциональных стимулов: реципрокных гормонов и циклических нуклеотидов, сАТФ/сGTP [10, 12, 17], сокращения-расслабления мышц [6, 7, 17, 23]; он инициирует циклическую активацию Ca^{2+} -чувствительных митохондриальных ферментов, ионных каналов, предупреждает перегрузку Ca^{2+} [7, 8, 10, 15, 17]. Допускается, что митохондрии имеют свои системы Ca^{2+} -контроля [17, 18]. В качестве таковой мы рассматриваем феномен трансаминирования (ТА), принимая во внимание чувствительность к изменению концентрационных соотношений, участвующих в ТА субстратов, α -кетоглутарата (α -КГЛ) и глутамата (ГЛУ), и активность сукцинатзависимого (СЗ) накопления Ca^{2+} в митохондриях [3, 4, 20]. В работе приводятся данные по изучению указанного феномена в митохондриях сердечной мышцы в норме и условиях патологии сердца.

Материал и методы

Использовались сердца интактных животных (собаки, кролики, крысы), из которых выделяли митохондрии [1] или изготавливали (у крыс линии Вистар) гомогенаты [3]. Исследовали состояния с гипоксией/ишемией миокарда в острой и хронической стадиях. Модель 1 вызывали у собак (массой 10-16 кг) путем перфузии сердца донорской кровью (с объемной скоростью 60 мл/мин на 1 кг массы, 30-40 мин, $T=30^{\circ}\text{C}$). Собак распределили в три группы: контрольную (без каких-

либо осложнений) – *а*, группу с развитием гемацидоза и спонтанной фибрилляции – *б* и/или остановки сердца – *в*. Модель 2 (теофиллин-адреналиновый миокардит) вызывали у кроликов (массой 3-3,5 кг) [5]. Часть из них лечили α -КГЛ: ежедневно в течение первых и последних 12 дней (с интервалом между ними в 10 дней) патологии в краевую вену уха вводили раствор Na соли α -КГЛ (рН 7,4) по 50 мг на 1 кг массы. Контролем служили кролики без миокардита и с таковым без терапии α -КГЛ. Измеряли (под наркозом) показатели силы сокращения (max систолического – СД и конечного диастолического давления – КДД) в левом желудочке. Затем сердце и печень быстро извлекали и переносили в буферную смесь на льду. В модели 1 исследовали фосфорилирующее окисление, в модели 2 – флуоресценцию NADH митохондрий и ультраструктуру кардиомиоцитов. Учитывали падеж животных.

Митохондриальные функции измеряли с помощью следующих методов: *дыхание* – полярографическим способом с помощью платинового электрода; *скорость синтеза АТФ* – по убыли H^+ (защелачивание среды) с помощью водородного электрода. Ввели также новый тест для оценки эффективности синтеза АТФ, как отношение скорости убыли H^+ к скорости стационарного уровня рН; *окислительно-восстановительное превращение NADH* – по его флуоресценции (366-450 нм); *поглощение Ca^{2+}* – по противофазному изменению H^+/Ca^{2+} обмена с помощью H^+ -электрода. $CaCl_2$ добавляли порциями до спонтанного выброса из митохондрий. Сумма поглощенных катионов характеризует Ca^{2+} -емкость.

Ультраструктуру кардиомиоцитов изучали с помощью электронного микроскопа ЭВМ-100 ЛМ при ускоряющем напряжении 75 кВ.

В качестве субстрата окисления использовали сукцинат в различной комбинации с α -КГЛ, ГЛУ, оксалоацетатом (ОАА), фосфоенолпируватом (ФЕП), малатом – природными источниками ОАА, ингибиторами активности трансаминаз –сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -кетоглутаратдегидрогеназы (α -КГЛДГ), аминоксиацетатом (АОА), малонатом и арсенитом соответственно. Состав сред инкубации для тканевых препаратов, а также концентрация добавленных субстратов и активаторов дыхания (ADP, 2,4-динитрофенола – DNP) указаны в подписях к рисункам. Измерения проводили в течение не более 30-40 минут с момента получения препаратов при 23°C. Белок измеряли методом Лоури. Результаты обрабатывали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Представлены результаты по дозозависимому притормаживающему влиянию α -КГЛ на окисление сукцината, поддерживаемое им дыхание (табл. 1), уровень NADH (рис. 1) и Ca^{2+} -емкость (рис. 2, табл. 2) в митохондриях и гомогенатах сердечной мышцы. Приведены сравнительные данные по влиянию субстратов ТА, α -КГЛ и ГЛУ на вышеуказанные СЗ реакции.

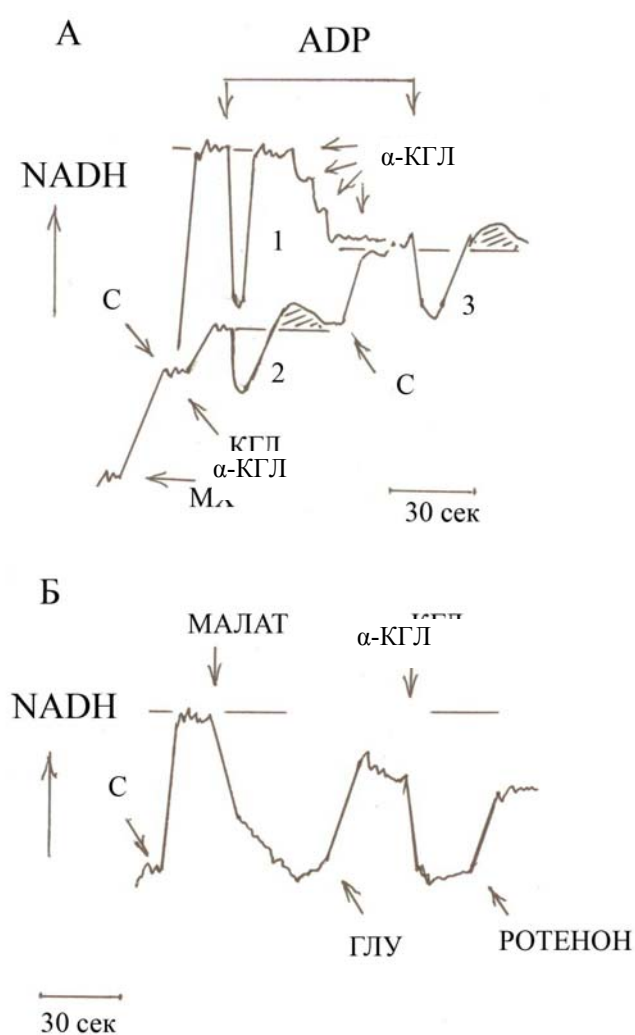


Рис. 1. А – притормаживающее действие α -кетоглутарата (α -КГЛ) на поддерживаемый окислением сукцината (С) уровень NADH в митохондриях

сердца; Б – смена между окислением-восстановлением NADH во взаимодействии с накоплением-убылью оксалоацетата в митохондриях сердца.

Условия инкубации: среда инкубации общим объемом 1 мл содержит: сахарозы 250 мМ, KCl 60 мМ, KH_2PO_4 1,5 мМ, Tris-буфера 1,5 мМ, pH 7,4. А – митохондрии из сердца собаки. Флуоресценция NADH на сукцинате (С) 4 мМ (1), α -КГЛ 6 мМ (2), сукцинате и α -КГЛ (3). Последовательно, после обратимого восстановления NAD (на воздействие ADP), добавлено: α -КГЛ по 3мМ четыре раза для (1), сукцинат 4 мМ (для 2) и ADP (для 1 и 2), что соответствует кривой (3). Везде ADP 200 мкМ; Б – митохондрии из сердца кролика. Последовательно добавлено: сукцинат 4 мМ, малат, ГЛУ, α -КГЛ по 6 мМ и ротенон 2 мкМ

Таблица 1

Ограничение α -кетоглутаратом дыхания на сукцинате в митохондриях интактного сердца собаки

Субстрат окисления, мМ	Скорость дыхания в метаболических состояниях, нмоль O_2 /сек на мг белка. Прирост дыхания, %				Показатели сопряженности	
	V_2	V_{ADP}	V_4	V_{DNP}	$\text{ДК} - V_3 / V_4$	P/O
1. С 4, (n=9)	$2,4 \pm 0,1$ 100%	$7,6 \pm 0,28$ +217	$2,6 \pm 0,14$ +4	–	2,9	2,2
2. С+ ГЛУ 2, (n=8)	$*2,7 \pm 0,1$ +12	$8,2 \pm 0,45$ +242	$2,9 \pm 0,1$ +21	$9,7 \pm 0,4$ +304	2,9	2,5
3. С+ α -КГЛ 3, (n=7)	$*2,1 \pm 0,14$ – 13	$6,2 \pm 0,25$ +158	$2,0 \pm 0,2$ – 17	$7,1 \pm 0,3$ +196	3,0	3,0
4. С+ α -КГЛ 6, (n=7)	$*1,7 \pm 0,07$ – 29	$4,9 \pm 0,5$ +100	$1,6 \pm 0,06$ – 33	$6,5 \pm 0,1$ +171	3,1	3,9
5. С+ α -КГЛ 9, (n=5)	$*1,3 \pm 0,01$ – 46	$4,6 \pm 0,12$ +86	$1,2 \pm 0,05$ – 50	$5,1 \pm 0,2$ +113	3,8	4,0
6. α -КГЛ 6/9, (n=9)	$*1,2 \pm 0,05$ – 42	$4,9 \pm 0,26$ +104	$1,2 \pm 0,01$ – 46	$5,2 \pm 0,1$ +116	4,1	4,1

7. ГЛУ 6, (n=9)	*1,3 ± 0,05 – 46	4,9 ± 0,05 + 104	1,3 ± 0,05 – 42	–	3,8	3,6
--------------------	------------------------	---------------------	--------------------	---	-----	-----

Примечание. Условия инкубации те же, что на рис.1. Скорости дыхания на добавленном сукцинате 4 мМ (1), сукцинате и ГЛУ 2 мМ (2), сукцинате и α-КГЛ по 3, 6 и 9 мМ (3, 4 и 5), α-КГЛ 6/9 мМ (6) и ГЛУ 6 мМ (7). Везде ADP по 200 мкМ, 2,4-динитрофенол (DNP) по 30 мкМ. Субстраты добавлены до внесения в среду (по 1,35 мг) белка митохондрий (МХ). Прирост дыхания соотнесен к скорости дыхания на добавленном сукцинате, принятой за 100%.

*p = 0,01 к скорости дыхания на добавленном сукцинате

Табл. 1 демонстрирует *притормаживающее действие α-кетоглутарата на поддерживаемое окислением сукцината дыхание и уровень NADH в митохондриях сердца у собаки*. Видно, что α-КГЛ последовательно (с нарастанием дозы от 3 до 6/9 мМ) притормаживает дыхание на сукцинате в состоянии без активатора и стимуляции ADP и DNP, приближая его к уровню дыхания при моноокислении α-КГЛ; усиливает сопряжение дыхания с накоплением энергии, что выражается относительно к сукцинату повышением показателей дыхательного контроля (ДК) на 31% и P/O на 81%. В отличие от α-КГЛ, ГЛУ активирует окисление сукцината без заметного изменения значений P/O и ДК (табл.1 [3, 4]). Заметим, что значения ДК и P/O при окислении только ГЛУ одинаково с α-КГЛ высокие. Сходное дыханию ограничение α-КГЛ видим по другим СЗ реакциям (см. ниже).

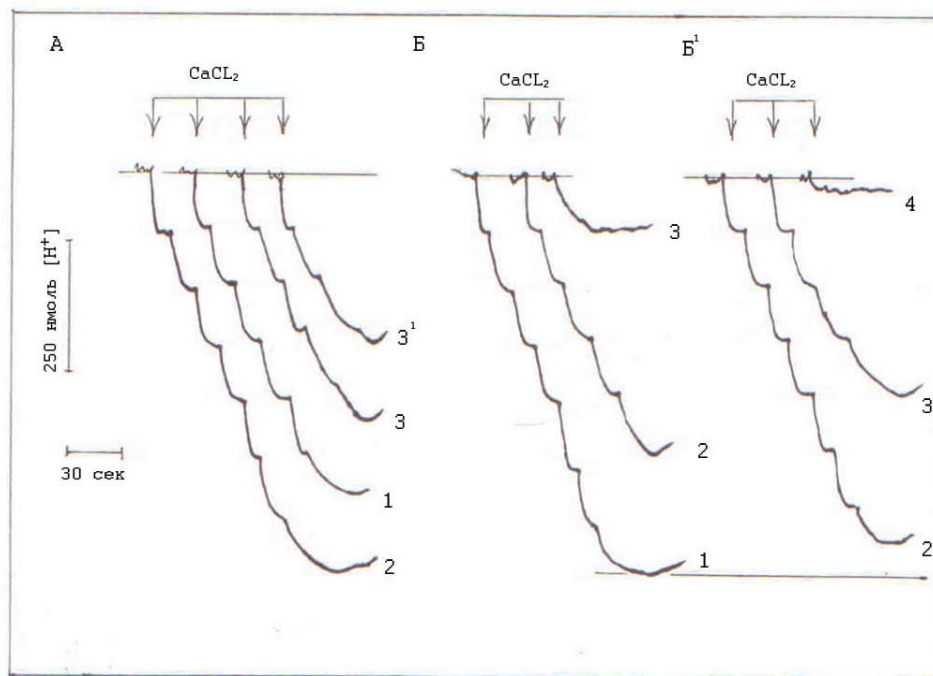


Рис. 2. Притормаживающее действие α -кетоглутарата и оксалоацетата на поддерживаемое окислением сукцината поглощение Ca^{2+} в митохондриях сердца собаки. Обращение торможения глутаматом, углубление аминоксисацетатом.

Среда инкубации: общий объем 2 мл. Представлена Ca^{2+} -емкость на добавленном: А – сукцинате 4мМ (1), сукцинате и α -КГЛ 3 мМ или ОАА 1,5 мМ (2), сукцинате и α -КГЛ 6мМ или ОАА 3 мМ (3); Б, Б¹ – на добавленных сукцинате, α -КГЛ 6 мМ и ГЛУ 10 мМ (1), сукцинате, α -КГЛ 6 мМ, ГЛУ 10 мМ и АОА 2 мМ (2), сукцинате, α -КГЛ 6 мМ, ГЛУ 10 мМ, АОА 2мМ, малонате 2 мМ и арсените 1 мМ (3)

Таблица 2

Ограничение α -кетоглутаратом и фосфоенолпируватом стимулированного глутаматом накопления Ca^{2+} на сукцинате в митохондриях сердца у животных (крысы, кролики). Торможение накопления Ca^{2+} аминоксисацетатом(АОА) и малонатом

	Ca^{2+} -емкость, нмоль H^+ на мг белка
	Субстрат окисления, мМ

Препарат	1. С4	2. С + ГЛУ1	3. С+ГЛУ1	4. С+ГЛУ10	5. С+ ГЛУ10 +АОА 2	6. С+ГЛУ10 +АОА 2+малонат2
Гомогенат сердца крысы (n = 11)	203 ± 25	*389 ± 15 100%	+ α-КГЛ10			
			251 ± 24 - 32	*329 ± 15 - 16	187 ± 20 - 52	*99 ± 5 - 74
			+ФЕП1			
			248 ± 28 - 36	*344 ± 28 - 9	184 ± 17 - 53	*89 ± 7 - 77
МХ сердца крысы (n = 2)	-	314 100%	180 - 43	-	113 - 64	-
МХ сердца собаки (n = 9)	137 ± 7	*241 ± 7 100%	+ α-КГЛ6			
			159 ± 13 - 34	*215 ± 5 - 11	127 ± 3 - 53	*42 ± 6 - 83
			+ФЕП1			
			147 ± 4 - 39	*239 ± 3 - 1	119 ± 7 - 51	*37 ± 2 - 85

Примечание. % соотношен к Ca^{2+} -емкости на добавленном сукцинате и глутамате (С+ГЛУ), (принятой за 100%), для 3, 4, 5 и 6 (вторые строчки). Условия инкубации те же, что на рис. 2.

*p = 0,01 к Ca^{2+} -емкости на добавленном сукцинате

Из данных рис.1 А видно, что α-КГЛ дозозависимо уменьшает (32-38%) поддерживаемый окислением сукцината уровень флуоресценции NADH, изменяет характер обратимого (на воздействие ADP) превращения NAD, приближая к таковому для моноокисления α-КГЛ (короткая амплитуда, замедленная фаза, некоторая избыточность восстановления). Данными рис. 1 Б представлена ритмическая смена восстановления –окисления NADH на сукцинате в ответ на последовательное внесение в среду малата, ГЛУ, α-КГЛ и ротенона, где ГЛУ восстанавливает вызванное малатом окисление NADH, α-КГЛ отменяет это действие, ГЛУ – окисляет NADH, что обращается ротеноном. Очевидно соответствие между колебанием уровня NADH и таковым (отводом- генерацией) эндогенного ОАА.

Рис. 2 демонстрирует *притормаживающее действие α-кетоглутарата на поддерживаемое окислением сукцината поглощение Ca^{2+} . Имеется сходство во влиянии на поглощение Ca^{2+} α-кетоглутарата, фосфоенолпирувата и оксалоацетата.* Из данных рис. 2 видно также, что

α -КГЛ дозозависимо уменьшает (17-39%) СЗ накопление Ca^{2+} и сокращает время удержания катиона в митохондриях сердца. Это действие для 3 и 6 мМ α -КГЛ сходно с таковым для 1,5 и 3 мМ ОАА, легко отменяется превышающими (9 мМ) дозами ГЛУ и подавляется под влиянием ингибиторов: АОА (46%), малоната+арсенита (93%).

Применение нового приема – изменения концентрационного соотношения ГЛУ и α -КГЛ в диапазоне 1 : 10 мМ, позволило выявить высокую чувствительность к этому изменению показателя Ca^{2+} -емкости в сердцах животных (табл. 2). Из данных табл. 2 следует, что Ca^{2+} -емкость при концентрационном преобладании (10 : 1) α -КГЛ над ГЛУ уменьшается

(34%), сходно действует и ФЕП. Тормозящее поглощение Ca^{2+} действие α -КГЛ, ФЕП и ОАА (рис. 2) избытком (10мМ) ГЛУ обращается. И последовательно углубляется в ряду ингибиторов: АОА (19%) и малоната (30%).

Торможение α -кетоглутаратом гиперактивации окисления сукцината и усиление сопряжения с накоплением энергии при нарушении функции сердца у собак. На рис. 3 сравниваются кривые дыхания (на сукцинате, сукцинате и α -КГЛ, сукцинате, α -КГЛ и ГЛУ) для митохондрий желудочков с разным течением перфузии сердца: неосложненной (а), после спонтанной фибрилляции (б) или остановки сердца (в).

Из данных рис. 3 явствует, что α -КГЛ притормаживает гиперактивное дыхание на сукцинате, ускоряет переход в отрегулированное состояние при фибрилляции и стимулирует дыхание при его спаде – остановке сердца. Тормозящее действие α -КГЛ на окисление сукцината отменяет ГЛУ.

Эффект курсовой терапии α -КГЛ при модельном миокардите у кроликов. Из данных рис. 4 видно, что терапия α -КГЛ приводит к росту выживаемости (от 0-40% до 100%), стабилизации сократительной функции миокарда (значение СД/КДД у леченой группы составило 120/1 против 91/7 в группе без лечения, в контроле = 0, $p=0,01$), нормализации амплитуды и фазы окислительно-восстановительного превращения NADH в митохондриях сердца и печени. В кардиомиоцитах замечены скопления мелких митохондрий вокруг активного ядра, множество рибосом, по сравнению с таковыми у нелеченых животных.

Проведенные исследования на митохондриях и гомогенатах мышцы сердца в норме и условиях патологии сердца у животных (табл. 1 и 2, рис. 1-3) подтверждают роль ТА в переключении окисления между субстра-

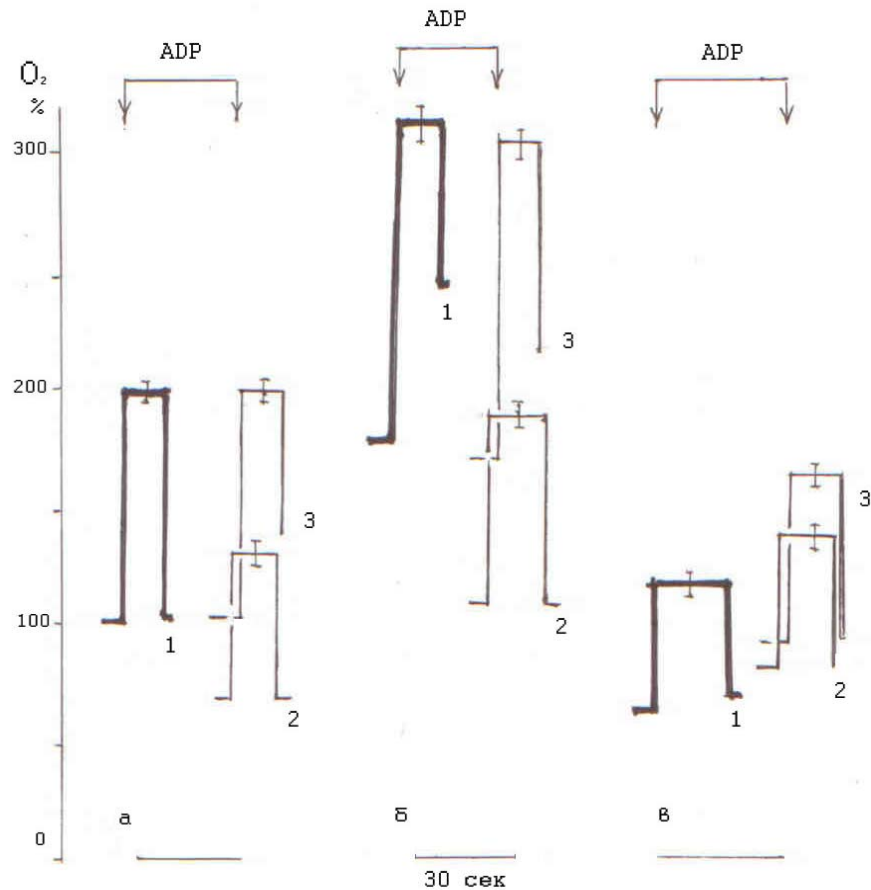


Рис. 3. Сопрягающее действие α -кетоглутарата на поддерживаемое окислением сукцината дыхание митохондрий желудочков в условиях фибрилляции и остановки сердца у собак.

Митохондрии из сердца собак. Перфузия сердца: без осложнений (в венозной крови: $pH=7,3$, $BE=2$, $PO_2=45$ и $HbO_2=63$ mmHg) (а); в условиях гипоксии/гемацидоза ($pH=7,27-7,0$, $BE= -5-11$, $PO_2=45-55$, $HbO_2=63-34$ mmHg) и фибрилляции желудочков (б) или остановки сердца (в). Везде (а, б, в) дыхание на добавленном сукцинате 4 mM (1), сукцинате и α -КГЛ 6 mM (2), сукцинате, α -КГЛ и ГЛУ 10 mM (3). Субстраты добавлены до внесения в среду (по 1,35 - 1,5 мг) белка митохондрий. Скорость дыхания на добавленном сукцинате в контроле (равная 3,0 нг-ат. O_2 /сек на мг белка) принята за 100%. Полярограммы – в виде диаграмм. Среда инкубации: см. рис 1.

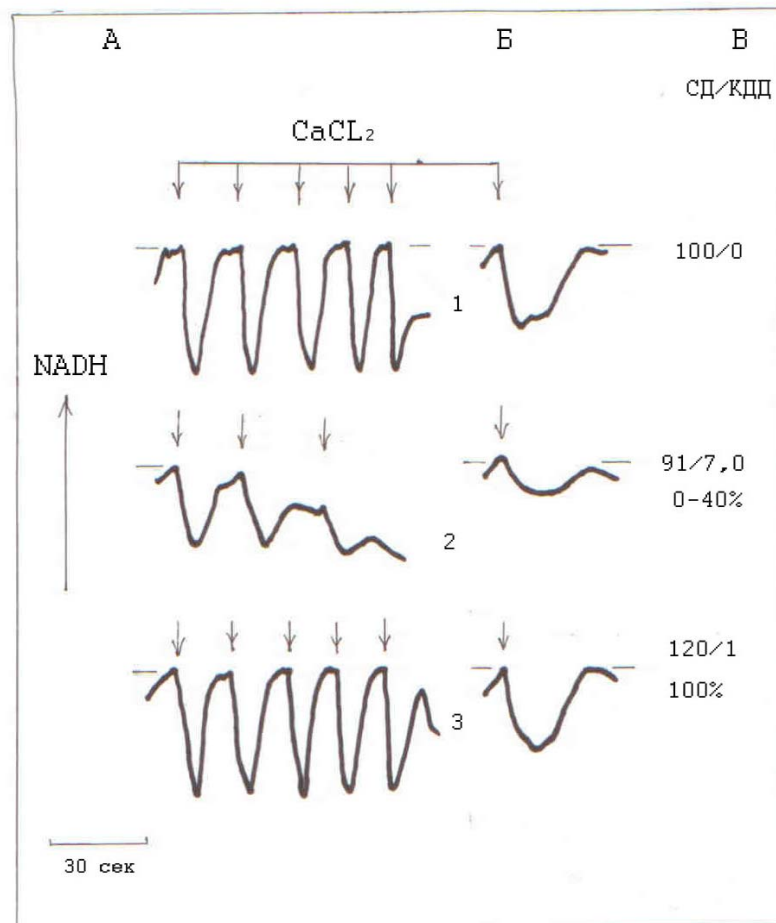


Рис.4. Эффект введенного α -кетоглутарата на метаболизм и функцию миокарда в организме при экспериментальном миокардите у кроликов

Митохондрии из сердца (А), печени (Б) кроликов: intactных (1), с миокардитом – без лечения (2) и терапией α -КГЛ (3). СД/КДД мм Нг и выживаемость % (В). Везде флуоресценция NADH на добавленном сукцинате 4 мМ с последовательным внесением CaCl_2 по 100 нмоль.

Среда инкубации: см. рис 1.

тами ЦТК, сукцинатом и α -КГЛ и, опосредовано, Ca^{2+} -динамики, представленной ранее [3, 4]. Важно отметить, что окисление сукцината и СЗ накопление Ca^{2+} под действием α -КГЛ и ГЛУ, субстратов, участвующих в ТА, изменяется реципрокно. При этом α -КГЛ дозозависимо притормаживает окисление сукцината, ГЛУ отменяет это торможение, что свя-

зывается с влиянием ОАА, его попеременным отводом-накоплением в реакции ТА. Это подтверждается данными по сходству в тормозящем окислении сукцината действия α -КГЛ с таковым ОАА, малата, ФЭП, эндогенных источников ОАА и вероятностью обращения, реактивации торможения ГЛУ, чувствительной к влиянию ингибитора активности трансаминаз – АОА (рис.1,Б, рис. 2, табл. 2 [4]).

Рассматриваемые в работе данные подтверждают, что сукцинат окисляется с большей интенсивностью, чем только α -КГЛ или ГЛУ – сходные по моноокислению, но реципрокные по влиянию на окисление сукцината (табл. 1 [3, 4]). *Показано, α -КГЛ дозозависимо притормаживает поддерживаемые окислением сукцината скорости дыхания без активатора и в присутствии ADP, DNP от 13 до 46% (табл.1), уровень NADH от 10 до 38% (рис.1), уменьшает Ca^{2+} -ёмкость от 17 до 38-43%, а также сокращает время удержания Ca^{2+} (рис.2) до характерного для моноокисления α -КГЛ уровня и усиливает энергетический контроль дыхания. Это выражается относительно к сукцинату – увеличением Р/О от 2,2 до 4,0 и ДК от 2,9 до 3,6 (табл.1); избыточным (после синтеза АТР) восстановлением NAD (рис.1); четким оперативным переходом от активного защелачивания среды к стационарному уровню рН с превышением ($21 \pm 6,0$) значения отношения их скоростей над Р/О ($4,0 \pm 0,1$); ограничением накопления - удержания Ca^{2+} (рис. 2, табл. 2). Повидимому, все эти особенности действия α -КГЛ, могут указывать на повышение его вклада в окисление сукцината.*

Проведенные исследования показывают (рис. 3), что в условиях гемацидоза и гипоксии миокарда переход к доминирующему окислению α -КГЛ выражается обратимым (под влиянием ГЛУ) торможением гиперактивного дыхания на сукцинате, спровоцированного фибрилляцией, или слабой активацией (при спаде дыхания). Проявляется гомеостазирующее свойство метаболита. Гибкая смена субстратами ТА активации – торможения окисления сукцината подтверждает адаптивное значение этого феномена.

Известно, что общий пул и ток интермедиатов ЦТК адаптивно при сокращении мышц увеличиваются, а в покое – уменьшаются, но концентрации, неравномерные для отдельных интермедиатов ЦТК, для α -КГЛ и сукцината – реципрокные: истощению одного соответствует нарастание второго [14, 22]. Есть мнение, что сукцинат – «природное топливо» для активной работы, α -КГЛ – для отдыха [1].

В процессе активной работы анионы ЦТК выходят в цитозоль, включаются в разные циклы и вновь, альтернативными путями, по ветвям анаплеротической сети возвращаются на «круги своя»,

восполняют их убыль [16, 18, 19, 21, 24]. Как показано на примере напряженно работающего сердца, доставка малата из пирувата через маликэнзим [21] и отвод α -КГЛ (обходным маршрутом, через аспартаттрансаминазу [1, 8, 11]) прямо к α -КГЛДГ, компенсирует субстратный и энергетический дефицит, повышается показатель dP/dt [19, 21]. В то же время с ускорением притока α -КГЛ и активацией (под влиянием α -КГЛ и Ca^{2+}) α -КГЛДГ усиливается сигнал к утилизации α -КГЛ и накоплению сукцината.

Установлено, что α -КГЛ, в зависимости от концентрации притормаживает активность ферментов метаболизма ОАА, приводит к его удержанию в матриксе митохондрий и увеличению ингибирующего влияния на активность СДГ – к отмене окисления сукцината. Однако утилизация

α -КГЛ делает вероятным расходование ОАА и переключение, *доминирование в окислении сукцината.*

Итак, в роли «переключателя» окисления между сукцинатом/ α -КГЛ выступает субстрат ТА – ОАА, с присущим ему свойством взаимодействовать с активным центром реципрокных дегидрогеназ – СДГ [1] и α -КГЛДГ [13], вызывать их перемежающуюся (в унисон ТА – «водителю ритма») инактивацию с последующим накоплением, «автоматической заправкой» субстрата и усилением сигнала к окислению (самообновлению): “Eadem mutate resurgo” – *измененная, я воскресаю той же.*

Заметим, что α -КГЛ и сукцинат не антагонисты, напротив, как две составляющие одной метаболической системы они дополняют, потенцируют (по принципу «реципрокного альтруизма») действие друг друга. Ритмичность наполнения – окисления сукцината/ α -КГЛ, по-видимому, может влиять на Ca^{2+} -сигнализацию и формирование Ca^{2+} -ответов в митохондриях, т.е. стать механизмом увеличения концентрации и кинетики перемещения Ca^{2+} в систоле и уменьшения в диастоле [6, 7, 9] – основой гибкой и надежной работы сердца.

В работе показано (рис. 4), что корректирующее действие физиологических доз α -КГЛ сопряжено с новообразованием митохондрий кардиомиоцитов; с оптимизацией энергетического метаболизма в сердце и печени; стабилизацией сократительной функции миокарда: понижением КДД, повышением СД (нормализацией СД/КДД); уменьшением падежа животных.

Кардиогепатопротекторное свойство низких доз α -КГЛ, таковое и сукцината [2, 5], связываем с рецепторопосредуемым действием этих

метаболитов, направленным на устранение недостаточности метаболической регуляции.

Таким образом, реципрокное управление, трансаминирования потоками метаболитов ЦТК ответственно за *переключение* окисления между

α -КГЛ /сукцинатом (убыли - восполнения субстратов, инактивации-реактивации дегидрогеназ, отмены - возобновления окисления) и, опосредовано, за Ca^{2+} -динамику в митохондриях сердца в норме и условиях его патологии. Это управление основано на циклическом превращении (убыли-регенерации) ОАА в реакции ТА, свойстве ОАА взаимодействовать, вызывать попеременную инактивацию реципрокных дегидрогеназ (СДГ и α -КГЛДГ) и накопление - окисление субстрата. Через это управление усовершенствуется регуляция и координация направления Ca^{2+} -токов в митохондриях по пути, заданному энергетическими и сигнальными запросами клеток, сохраняется энергетический и Ca^{2+} -гомеостаз, что обеспечивает защиту миокарда от повреждений [4].

Допускаем, что трансаминирование является важным звеном в механизме поддержания циклической работы сердца. Это подтверждают регуляторные физиологические эффекты на введение в организм малых доз α -КГЛ (рис. 4) и/или сукцината [2, 5], внося вклад в изучение механизмов регуляции работы сердца на субклеточном уровне.

Поступила 18.03.11

α - կետոգլյուտարաթթվի ազդեցությունը սաթաթթվի օքսիդացման և Ca^{2+} -ի դինամիկայի վրա սրտի միտոքոնդրիումներում

Հ.Հ. Սահակյան, Ի.Ռ. Սահակյան, Լ.Ֆ. Շերդուկալովա

Ցույց է տրվել արանսամիեացման մասնակցությունը օքսիդացման պրոցեսներում՝ մասնավորապես թրթնջկաքացախաթթվի ազդեցության ներքո սրտամկանի միտոքոնդրիումներում նորմայում և ախտաբանական վիճակներում փոխադարձ դեհիդրոգենազների ակտիվության փոխարկմանը, սաթաթթվի ու α -կետոգլյուտարաթթվի միջև կուտակման-օքսիդացման հարաբերության փոփոխմանը: Տրանսամիեացման սուբստրատները՝ գլյուտամինաթթուն և α -կետոգլյուտարաթթուն փոխադարձ ազդեցություն ունեն սաթաթթվից կախյալ շնչառու-

թյան ակտիվության և Ca^{2+} -ի կուտակման վրա: α -գետոգլյուտարաթթուն դոզակախյալ ձեռով արգելակում է այդ ակտիվությունը և ուժեղացնում շնչառության էներգետիկ հսկումը, իսկ գլյուտամինաթթուն վերացնում է α -կետոգլյուտարաթթվի ազդեցությունը: α -կետոգլյուտարաթթվի ցածր կոնցենտրացիաները ազդակային ֆունկցիա են կատարում օրգանիզմում ֆիզիոլոգիական պրոցեսների ակտիվացման մեջ, կրճատում են կենդանիների անկումը: Քննարկվել է տրանսամինացման դերը Ca^{2+} -ի դինամիկայի կարգավորմանը և սրտի ցիկլիկ աշխատանքի պահպանմանը:

The influence of α -ketoglutarate on the succinate oxidation and Ca^{2+} -dynamics in heart mitochondria

H. G. Sahakyan, I. R. Saakyan, L.F. Scherdukalo

It is shown the participation of transamination in oxidative processes of switching activity of the reciprocal dehydrogenases by oxaloacetate and accumulation -oxidation between succinate and α -ketoglutarate in myocardial mitochondria of the animals in normal and pathological conditions. The substrates of transamination glutamate and α -ketoglutarate have influence, on the succinate-dependent respiration activity reciprocally: α -ketoglutarate has dose-dependent inhibitory effect on this activity and enhances energy control of respiration. On the other hand, glutamate neutralizes such effect of α -ketoglutarate.

It was elucidated that low concentrations of ketoglutarate performs signal function in activation of such physiological processes as energy production, biogenesis of mitochondria, contraction function of myocardium. The role of transamination in control of Ca^{2+} -dynamics and support of heart cyclic work is considered.

Литература

1. Кондрашова М.Н. Вопр. биол. мед. фарм. химии, 2002, 1, с.7-12.
2. Микаелян А.Л., Саакян И.Р., Шердукалова Л.Ф., Карапетян Т.Д. Эксп. клин. Гастроэнтер., 2006, 5, с. 82-85.
3. Саакян И.Р., Саакян Г.Г. Биомед. химия, 2006, 52(3), с.287-297.
4. Саакян Г.Г., Саакян И.Р. Биомед. химия, 2008, 54(6), 696-705.
5. Саакян И.Р., Шердукалова Л.Ф. Мед.наука Армении НАН РА, 2006, 4, с.63-65.
6. Beutner G., Sharma V.K., Lin L., Ryu S-Y., Dirksen R.T., Sheu S.-S. Biochim. Biophys. Acta, 2005, 1717, p.1-10.

7. *Chen X., Zharig X., Kubo H., Harris D.M., Mills G.D., Moyer J., Berretta R., Potts S.T., Marsh J.D., Houser S.R.* Circ. Res., 2005, 11, p.100-1017.
8. *Contrera, L. and Satrustegu, J.* J. Biol. Chem, 2009, 284, p.7091-7099.
9. *Denton R.M., McCormack J.G.* Annu. Rev. Physiol., 1990, p.52, 451-456.
10. *Duszyński J., Koziel R., Brutkowski W., Szczepanowska J., Zablocki K.* Biochim. Biophys. Acta, 2006, 1757, p.380-387.
11. *Fahien L.A., Komiotek E.N., MacDonald M.J., Fibich B., Mandic M.* J. Biol. Chem., 1988, 263(22), p.10687-10697.
12. *Fischmeister R., Castro L.R.V., Abi-Gerges A. et al.* Circ. Res., 2006, 13, p.816-828.
13. *Frank, R.A.W., Price, A.J., Northrop, F.D., Perham, R.N., Luisi, B.F.* J. Mol. Biol., 2007, 368, p.639-651.
14. *Gibala M.J., Gonzalez-Alonso J., Saltin B.* J. Physiol., 2002, 545(2), p.705-713.
15. *Gutierrez J., Ballinger S.W., Darley-Usmar V.M., Landar A.* Circ. Res., 2006, 99, p.924-932.
16. *Hakimi. P., Yang J., Casadesus G., Massillon D., Tolentino-Silva F., Nye C.K., Cabrera M.E., et al.* J. Biol. Chem., 2007, 282(45), p.32844-328455.
17. *Lee C-H., Kuo K-H., Dai J. and van Breemen C.* Can. J. Physiol. Pharmacol., 2005, 83, p.733-741.
18. *Ozaki T., Vamash T., and Ishiguro S.* (2011) Archiv Biochem. Biophys. 507(2), p.254-261.
19. *Russell R.R. and Taegtmeier, H.* Am. J. Physiol., 1991, 261(30), p.H1756-H1762.
20. *Saakyan I.R., Kondrashova M.N.* Mitochondrion, 2002, 1(6), p.525.
21. *Sack M.N.* Circ. Res., 2009, 104(6), p.717-719.
22. *Sharma N., Okere, I.C. Brunengraber D.Z., McElfresh T.A., King K.L., Sterk J.P., Hung H., Chandler M.P., Stanley W.C.* J. Physiol., 2005, 562(2), p.593-603.
23. *Shimamoto Y., Suzuki M., Ishiwata S.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 2008, 366, p.233-238.
24. *Wu F., Yang F., Vinnakota K.C. and Beard D.A.* J. Biol. Chem., 2007, 282(34), p.24525-24537.

**Патогенетическая обоснованность иммуно- и
липидокорригирующей терапии статинами и оценка их
сравнительной эффективности в ранние сроки
нестабильной стенокардии**

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

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

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, маркеры воспаления,
статины

По литературным данным последних лет, в основе возникновения атеросклероза лежат два взаимосвязанных процесса: нарушение метаболизма и транспорта липидов (ЛП) и воспалительные явления в сосудистой стенке, индуцированные хроническими бактериальными и вирусными инфекциями, вероятно, при посредстве аутоиммунных механизмов [10, 26, 27]. Признается, что воспалительная реакция артериальной стенки не только играет ведущую роль в появлении и развитии атеросклеротических изменений в коронарных артериях, но и активно способствует ослаблению капсулы атеросклеротической бляшки, появлению разрывов и эрозий на ее поверхности. Эти изменения, дестабилизирующие атеросклеротическую бляшку, и лежат в основе обострений ИБС – острого коронарного синдрома (ОКС), нестабильной стенокардии (НС) и инфаркта миокарда (ИМ) [2, 16].

Считается, что после острого ИМ С-реактивный белок (С-РБ) вызывает воспаление в ишемическом миокарде через активацию комплемента, который может через различные механизмы приводить к сосудистому и миокардиальному повреждению [9, 20], вызывать аритмию и провоцировать дисфункцию сократимости и коронарную вазоконстрикцию [28]. При этом увеличение концентрации ИЛ-6 и С-РБ, наблюдаемое с первых часов возникновения НС, является независимым предиктором ИМ и смерти как в краткосрочном, так и в

долгосрочном прогнозе заболевания [17], дающим важную дополнительную информацию о стратификации больных по риску неблагоприятных исходов и коррекции проводимой терапии [32]. Обобщая вышеизложенное, можно считать установленным, что повышенный уровень С-РБ не только способствует риску появления ИБС у здоровых людей, но и является предиктором неблагоприятного течения и неблагоприятных исходов у больных с ОКС, НС [12, 15, 28].

Ряд эпидемиологических и клинических исследований последних лет подтвердил способность статинов снижать риск возникновения ИБС, а у лиц с развившейся ИБС – улучшать клиническое течение, предотвращать развитие осложнений инфаркта миокарда [3, 23, 24, 30]. Статины являются наиболее мощным средством снижения сердечно-сосудистой смертности и, будучи препаратами первого выбора, используются при первичной и вторичной профилактике атеросклероза, о чем свидетельствует убедительная доказательная база [11, 12].

В настоящее время применение статинов при ОКС не вызывает сомнений, на что указывает консенсус Американской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации кардиологов, согласно которому рекомендовано назначать статины при ОКС, вне зависимости от уровня холестерина, в течение 1-4 дней при поступлении в стационар, с целью достижения уровня ЛПНП $<100\text{мг/дл}$ ($<2,6\text{ммоль/л}$) – уровень доказательности I-B [8]. Вышеотмеченные исследования также свидетельствуют, что статины различаются по гиполипидемической активности и некоторым фармакологическим свойствам – длительности пребывания в кровотоке, растворимости в жирах, путям удаления из организма, позволяя предполагать, что выраженность и скорость наступления многих эффектов разных статинов также неодинаковы. При этом важно отметить, что аторвастатин по предотвращению развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) имеет преимущества перед другими статинами [12, 33]. Эти данные согласуются с результатами исследования Ray K., C. Cannon et al. [24]. Авторы исследования IDEAL связывают эффективность статинов в снижении риска развития ССО на ранних этапах лечения именно с ранним появлением плеiotропных эффектов, в том числе с улучшением сосудодвигательной функции эндотелия, еще до появления гиполипидемического эффекта.

С этими данными согласуются и наши исследования, в которых отмечена высокая эффективность применения аторвастатина в дозах 80 мг в ранние сроки НС и особенно при комбинации с модуляторами

ренин-ангиотензиновой системы и антиагрегантами различного механизма действия, вне зависимости от изменений показателей липидного спектра [6]. В более ранних работах нами проведен также сравнительный анализ эффективности аторвастатина и правастатина при ОКС и убедительно показано преимущество положительного влияния аторвастатина на все изучаемые параметры, в том числе маркеры воспаления, уже в ранние сроки НС. Эти данные совпадают с данными таких исследований, как PROVE-IT-TIMI-22, в которых на большом фактическом материале проведено прямое сравнение эффективности аторвастатина и правастатина у пациентов с ОКС и показано, что на фоне терапии аторвастатином комбинированный риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на 16% ниже, чем в группе, леченной правастатином. При этом аторвастатин в существенно большей степени снижал у больных уровень атерогенных ЛПНП, проявляя лучший клинический эффект, что, по мнению авторов, связано с выраженным гиполипидемическим действием препарата [34].

В связи с вышеотмеченным представляет особый интерес новый препарат розувастатин, относящийся к синтетическим статинам четвертого поколения. В ряде исследований, в сравнении с другими препаратами этой группы, показано более выраженное гиполипидемическое действие эквивалентной дозы розувастатина [29].

Он оказывал достоверно более выраженное влияние, чем аторвастатин, на уровень ХЛПНП. На фоне его приема было отмечено снижение уровня С-РБ и других показателей воспаления [5]. Однако в ряде исследований эта динамика констатировалась не у всех пациентов с ОКС, и хотя снижение концентрации С-РБ на фоне приема розувастатина в дозе 10 и 20 мг превышало эффект аторвастатина в тех же дозах на 6-13%, эти различия не были достоверны.

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной эффективности воздействия аторвастатина в дозе 80 мг/сут, розувастатина (крестор, «Astra Zeneka», Великобритания) в дозе 20 мг/сут на липидный спектр, факторы воспаления, клинико-функциональные параметры сердца, а также на развитие конечных точек при раннем краткосрочном применении у больных с НС.

Материал и методы

Обследованы 52 больных с НС (средний возраст 57,2±2,1). Изучались показатели ЭКГ, холтеровского суточного ЭКГ мониторингирования с

помощью монитора «САС-282» с последующей компьютерной обработкой данных. Эхокардиографические исследования проводились на эхокардиографах «Aloka SSD-710», «Picker International 7000», «Hewlett Packard Sonos 1000». Липиды крови определялись с помощью наборов реактивов фирмы «HUMAN» в лаборатории биохимии НИИ кардиологии. Маркеры воспалительной активности С-РБ и ИЛ-6 определялись в лаборатории иммунологии НИИ кардиологии методом ELISA на анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием коммерческих наборов.

Обследование больных проводилось в день поступления, а также в динамике на 3, 7, 17-21-й день лечения. Клиническая оценка заболевания по результатам лечения и развитию конечных точек проводилась с использованием разработанной нами оценочной шкалы. Статистически значимым считалось $p < 0,05$. Больные были рандомизированы на 2 группы (первая – 26 и вторая – 26 больных). Больные I основной группы получали розувастатин, 20 мг/сут; больные II контрольной – аторвастатин, 80 мг/сут. Первую дозу препаратов больные получали в первые 24 ч с момента приступа ангинозной боли, послужившего причиной госпитализации. Дальнейший прием лекарств осуществлялся ежедневно вечером после ужина до выписки больных из стационара, вплоть до 60-го дня болезни. Всем больным назначалась стандартная антиангинальная терапия с применением нитратов, β -адреноблокаторов, антикоагулянтов, антагонистов кальция, аспирина, клопидогреля, модуляторов РААС в общепринятых дозах.

Результаты и обсуждение

Исходные средние величины С-РБ и ИЛ-6 в обеих группах существенно не различались. По представленным данным (табл.1) видно достоверное понижение величин С-РБ и ИЛ-6 в обеих группах больных, с существенными различиями в сроках снижения в группе получающих розувастатин в дозе 20мг/сут. Достоверное снижение концентрации ИЛ-6

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра и маркеров воспаления при НС под влиянием терапии розувастатином и аторвастатином

Показа-	I группа	II группа
---------	----------	-----------

тели	исход	3-й день	7-й день	17-21-й день	исход	3-й день	7-й день	17-21-й день
ОХ, Δ%	6,52±0,25	5,48±0,14 -16%*	5,35±0,17 -18%*	5,16±0,19 -21%*	6,51±0,26	6,48±0,24	5,41±0,18 -17%*	5,21±0,17 -20%*
ЛПНП Δ%	4,11±0,15	3,46±0,14 -16%*	3,25±0,16 -21%*	2,78±0,17 -32,5%*	4,12±0,16	4,11±0,15	3,47±0,14 -16%*	3,30±0,14 -20%*
ТГ Δ%	2,73±0,03	2,65±0,02 -3%*	2,60±0,03 -5%*	2,24±0,04 -18%*	2,72±0,12	2,72±0,11	2,67±0,11 -2%	2,45±0,10 -10%*
ЛПВП Δ%	1,15±0,02	1,23±0,03 +7%*	1,26±0,08 +10%*	1,31±0,03 +14%*	1,15±0,02	1,14±0,01	1,15±0,02	1,20±0,02 +5%*
С-РБ Δ %	9,5±0,3	7,1±0,2* -25%*	5,9±0,3* -38%*	2,9±0,3* -70%*	9,5±0,3	9,4±0,2	8,7±0,2* -8%*	4,7±0,3* -49%*
ИЛ-6 Δ%	36,5±3,1	15,4±2,2 -58%*	13,3±2,1 -65%*	8,2±1,8 -78%*	36,4±0,5	36,5±0,6	34,2±0,4* -6%*	17,8±0,4* -45%*

*p<0,05 в сравнении с исходными величинами

и С-РБ в отмеченной группе выявлено у большинства больных с первых суток и у всех больных – на 3-и сутки заболевания на 58 и 25% и на 17-21-й день на 78 и 70% соответственно. В группе леченных аторвастатином (80 мг/сут) отмеченная динамика со стороны ИЛ-6 и С-РБ наблюдалась у большинства лишь на 7-е сутки заболевания и у всех пациентов на 17– 21-й день заболевания на 45 и 49% соответственно.

Механизм снижения содержания С-РБ под влиянием статинов, по-видимому, связан с ослаблением экспрессии семейства интерлейкинов (ИЛ-6), обладающих провоспалительной направленностью действия, снижением уровня растворимого CD40L протеина, связанного с фактором некроза опухолей-α (ФНО-α).

При этом показано, что провоспалительный цитокин ФНО-α, ухудшающий функцию эндотелия и индуцирующий образование эндотелиальными клетками молекул адгезии, может быть ингибирован в макрофагах при терапии статинами, приводя к снижению антиадгезивных и антикоагуляционных свойств эндотелия [25].

В табл. 1 наряду с динамикой воспалительных маркеров представлены изменения липидного спектра при терапии аторвастатином и розувастатином.

Изучение липидных показателей с позиций одновременного анализа маркеров воспаления обусловлено тесной взаимосвязью нарушений липидного обмена и воспалительных проявлений в сосудистой стенке, играющих ведущую роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, обострении ИБС, НС [10, 17, 27].

Как видно, исходные показатели уровней липидов крови у больных 2 групп почти не различались. Через 72 часа в группе больных, получающих розувастатин 20 мг/сут, было достигнуто достоверное снижение уровня общего ХС, ТГ и ХЛПНП на 16, 3, 16%, соответственно, а к 7- и 21-м суткам снижение было еще более выраженным. Анализ липидного спектра в группе больных, получавших аторвастатин (80 мг/сут), выявил аналогичную динамику со стороны вышеотмеченных липидных показателей с 7-х суток заболевания, за исключением уровня ТГ, который существенно снижался в группе больных, леченных розувастатином. В исследовании оценивалось также влияние лечения аторвастатином (80 мг) и розувастатином (20 мг) на уровень ХЛПВП. В I группе больных, получавших розувастатин, через 72 часа наблюдалось достоверное повышение уровня ХЛПВП на 7 и 14% к концу госпитального периода наблюдения у всех пациентов.

Во II группе достоверные положительные изменения этого показателя на 17-21-й день лечения всего на 5% установлены лишь у 35% больных.

Данные литературы о влиянии аторвастатина на уровень ХЛПВП неоднозначны. Есть сообщения, что этот статин в дозе 80 мг/сут может снижать даже уровень ХЛПВП, хотя в многоцентровых работах с обследованием большого количества больных эти данные не нашли подтверждения. В считающемся классическим исследовании CURVES лечение аторвастатином сопровождалось достоверным повышением уровня ХЛПВП на 3-9%, что согласуется с результатами нашего исследования. Роль ЛПВП заключается не только в обратном транспорте атерогенных липидов из тканей для их метаболизации, но и в участии в восстановлении сосудорасширяющего компонента эндотелиальной функции [32]. Установлено, что для нормализации выработки NO требуется не только снижение уровня ХЛПНП, но и преимущественное увеличение концентрации ХЛПНП. Считается, что статины могут улучшать функцию эндотелия непосредственно и опосредованно. При этом доказано, что снижение уровня ХЛПВП улучшает функцию эндотелия, а высокий уровень ЛПНП, ингибируя выделение эндотелием тканевого активатора плазминогена и

активность NO-синтазы, снижает фибринолитическую активность крови и синтез простациклина, чем усиливает риск тромбообразования [31].

Уровень атерогенных липидов тесно связан с уровнем регуляторов иммунного ответа, что подтверждает их участие в прогрессировании коронарной недостаточности. При оценке связи между показателями липидного состава плазмы и иммунного профиля у больных с НС установлена прямая зависимость между уровнем ХЛПНП и ФНО- α абсолютным числом лимфоцитов [25]. При одновременном определении уровней маркеров системного (С-РБ и фибриноген) и местного (ИЛ-18 и VCAM-1) воспаления, а также противовоспалительного маркера ИЛ-10 и ХЛПВП оказалась, что наибольшее прогностическое значение имеет противовоспалительное звено [17]. Достоверная обратная корреляция выявлена между изменениями уровней С-РБ и ХЛПВП ($r=0,24$; $p=0,03$) [33].

Вместе с тем статины могут оказывать прямое благоприятное воздействие на эндотелий и без влияния на липидный состав крови [6]. Улучшение нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия считают одним из главных плеiotропных эффектов статинов, предотвращающих патологический вазоспазм и обеспечивающих расширение коронарных сосудов, которое может развиваться уже через 24 ч после приема разовой дозы статина [31, 34]. Влияние терапии статинами на сосудодвигательную функцию эндотелия связывают с их способностью повышать синтез NO эндотелиальными клетками путем стабилизации матричной РНК eNOS, а также увеличения активности eNOS в результате фосфорилирования с участием протеинкиназы-В эндотелиальных клеток [19, 22]. Уровень метаболитов оксида азота прямо коррелировал с уровнем С-РБ ($p=0,38$) [7, 13].

Сравнивались больные, леченные в первые 24 часа после поступления, с больными, получавшими терапию статинами через 24 часа после поступления. Исходы при выписке во второй группе были хуже по уровню диастолического АД, ЧСС [13].

Доказано, что окислительный стресс плазмы крови тесно связан с ее липидсодержащими структурами, в которых происходят основные реакции свободнорадикального окисления [22]. В ходе статинотерапии ингибируется образование супероксид-анион-радикала в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий, что сопряжено с редукцией супероксидзависимых нитритных оксидантов. Антиоксидантные свойства статинов предотвращают инактивацию NO

супероксидным анионом и образование токсического пероксинитрита в клетках эндотелия, способствуя повышению биодоступности NO [6].

Вышеприведенные литературные данные о патогенетических механизмах воздействия статинов при НС и особенно эффективности действия розувастатина согласуются с данными наших исследований [15, 35], подтверждая обоснованность их применения в ранние сроки заболевания.

При анализе данных ЭКГ мониторингирования у больных с НС использованы общепринятые критерии ишемии миокарда: преходящая или стойкая депрессия сегмента ST более 1 мм, с инверсией или без инверсии зубца Т, инверсия зубца Т более 1 мм с наличием сохранного зубца R, глубокие, негативные, симметричные зубцы Т в передних грудных отведениях; среднее суммарное количество и продолжительность эпизодов болевой и безболевой депрессии сегмента ST, а также средняя суммарная степень болевой и безболевой депрессии сегмента ST. Динамика суммарных показателей продолжительности ишемических эпизодов за сутки в исследуемых группах представлена в виде диаграммы (рис.).

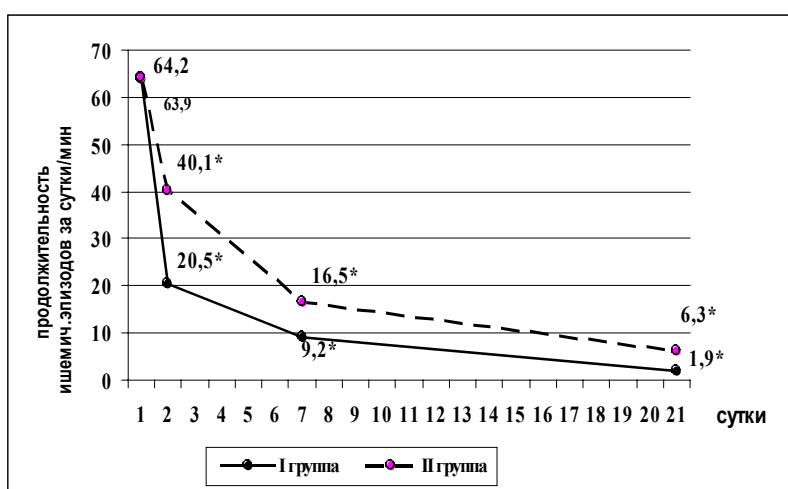


Рисунок. Динамика данных суточного холтеровского мониторингирования при

НС под влиянием терапии розувастатином и аторвастатином,

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными величинами

Как видно из представленных данных, в обеих группах отмечается положительная динамика суточного ЭКГ мониторингирования в сравнении с исходными данными, которая проявляется достоверным уменьшением средних суммарных показателей продолжительности ишемических эпизодов за день, выраженных в мин/сутки. Уже на исходе первого дня

заболевания они достигают значительных изменений в обеих группах, нарастая к 7-му дню с констатацией положительной динамики к 17-21-му дню заболевания. При этом наилучшие результаты отмечены в группе больных, получающих розувастатин.

Вышеотмеченная закономерность наблюдалась у 51% больных II контрольной группы и у 70% больных I группы, получающих розувастатин. При этом у 60% больных I основной группы уже на исходе первого дня полностью исчезли эпизоды депрессии сегмента ST, а в группе лечения аторвастатином отмеченная динамика изменения сегмента ST наблюдалась лишь у 51% больных.

Ранее в наших работах отмечено, что нарушение сократимости сердца является чувствительным тестом ишемии миокарда, одним из диагностических критериев риска развития тромбоза, острого ИМ и смерти, особенно в тех случаях, когда ЭКГ данные оказываются малоинформативными. В этой связи нами изучены показатели сократительной функции сердца в исследуемых группах.

Таблица 2

Динамика показателей эхокардиографии при ИС под влиянием терапии розувастатином и аторвастатином

Показатели	Группа	Данные	
		1-й день	17-21-й дни
Е/А	I	0,74±0,03	1,02±0,03*
	II	0,75±0,04	0,96±0,03*
КСО	I	91,2±2,5	52,3±2,8*
	II	91,3±2,7	52,3±3,5*
КДО	I	166,2±3,1	141,1±3,1*
	II	164,4±3,5	152,1±4,1*
ФВ	I	43,4±3,2	57,1±3,5*
	II	44,2±2,5	51,4±2,5*
ИЛС	I	1,5±0,01	1,2±0,01*
	II	1,4±0,01	1,3±0,01*

*p<0,05 в сравнении с исходными величинами

Как видно из представленных данных, в момент поступления больных в стационар на пике острой ишемии миокарда выявлены значительные патологические изменения эхокардиографических параметров (снижение Е/А, ФВ, увеличение ИЛС, КСО, КДО), свидетельствующие о систоло-диастолической дисфункции сердца.

Под влиянием лечения наблюдалась положительная динамика

эхокардиографических параметров, проявляющаяся уменьшением КСО, КДО, ИЛС, увеличением ФВ, Е/А. Следует подчеркнуть положительную динамику со стороны КСО, КДО, ИЛС уже на исходе первых суток, особенно в группе больных, леченных розувастатином. На 17-21-е сутки отмечено дальнейшее достоверное улучшение эхокардиографических параметров, в том числе увеличение показателей Е/А, ФВ, с наилучшими результатами в I группе больных.

С учетом активного участия воспалительного компонента в дестабилизации атеросклеротической бляшки, развития эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, а также с целью выяснения патогенетических взаимосвязей между воспалительным процессом и функциональным состоянием сердца, нами проведено сопоставление маркеров воспаления с эхокардиографическими и холтеровскими ЭКГ показателями, с выявлением корреляционных взаимосвязей. Выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между повышенным уровнем С-РБ с КДО ($r=+0,75, p<0,0001$), КСО ($r=+0,36, p<0,0406$), ФВ ($r=-0,45, p<0,005$), ИЛС ($r=+0,55, p<0,0001$), Е/А ($r=-0,52, p<0,001$), а также степенью депрессии сегмента ST ($r=-0,56, p<0,0001$). Наши данные совпадают с результатами исследований других авторов [35], и во многом проясняя ведущую роль воспалительного компонента в патогенезе НС, обосновывают необходимость раннего применения статинов в адекватных дозировках при данной патологии. Вышеотмеченные закономерности находят свое подтверждение при оценке клинического течения и развития конечных точек у больных с НС (табл.3).

Таблица 3

Оценка клинического течения НС под влиянием терапии розувастатином и аторвастатином

Клиническая оценка		I группа (розувастатин, 20 мг)	II группа (аторвастатин, 80 мг)
Полный эффект	исчез. приступов СН	18	12
Хороший эффект	уменьш. приступов СН и таб. нитрогл. в 2 раза и более	4	2
Удовлетворительный эффект	уменьш. приступов СН и таб. нитрогл. менее 2 раз	2	1
Отсутствие эффекта	сохранение статуса	0	0
	Ухудшение ВПС-возвр. приступов.с повтор. ишемией	0	1
	развитие ИМ	0	1
	нарушение ритма	0	1
	потребность в реваскуляризации	0	0

		повторные госпитализации	0	1
		смерть	0	1

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения статинов и особенно розувастатина в ранние сроки НС, что согласуется с обобщенными данными ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. При этом ранняя интенсивная терапия статинами, со снижением уровней ЛПНП в крови более чем на 40%, ассоциировалась с уменьшением кардиоваскулярных осложнений в течение 17-21-го дня госпитализации, а снижение относительного риска развития конечных точек в первой группе составило 32% ($p=0,01$), по сравнению со второй группой. Терапия розувастатином способствовала также значительному снижению риска развития внутригоспитальных осложнений в сравнении с группой больных, леченных аторвастатином.

Обобщая вышеизложенное, можно с большой долей вероятности отметить, что эффективное влияние статинов на липидный спектр, особенно на воспалительные маркеры, зависит от клинического состояния пациента (степени выраженности воспалительного процесса, т.е. высоких уровней С-РБ и ИЛ-6), а также применяемой дозы препарата, что согласуется с данными других исследований [10]. При этом эффективность терапии розувастатином по сравнению с аторвастатином выше, особенно в группе больных с тяжелым клиническим течением НС и соответственно более высокими показателями воспалительных маркеров (С-РБ $>9,3$ мг/л, ИЛ-6 >36 пг/мл) и существенными атерогенными сдвигами липидного спектра. Отмеченный эффект ранней интенсивной липидснижающей терапии, по всей вероятности, связан со снижением ФНО- α , ИНФ- γ в стимулированных Т-лимфоцитах через 72 часа после лечения розувастатином в дозе 20 мг и через 7 суток после лечения аторвастатином, что свидетельствует о важной роли быстрой иммуномодуляции [21]. Таким образом, статины дают, по-видимому, иммуносупрессивный эффект путем ингибирования синтеза ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-6 в активированных Т-лимфоцитах. При этом целевого значения (ниже 100 мг/дл или 2,6 ммоль/л) на 60-й день лечения достигли 97% больных в группе розувастатина и 77% больных в группе аторвастатина. Переносимость розувастатина оказалась очень высокой. Не было достоверных различий ни по повышению печеночных ферментов, ни по риску развития миопатий.

Выводы

1. Признание важной патогенетической роли иммунного воспаления и взаимосвязи с уровнем атерогенных липидов обосновывает разработку методов лечения НС с использованием статинов, обладающих антиатерогенной и противовоспалительной активностью.

2. Принципиально важно, что применение розувастатина в дозе 20 мг в ранние сроки НС способствует значительному и быстрому снижению маркеров воспаления (С-РБ и ИЛ-6) и нормализации липидного спектра у большинства больных с первых суток и у всех больных к концу 3-х суток заболевания.

3. Применение аторвастатина в дозе 80 мг в сутки в ранние сроки НС уступает действию розувастатина в дозе 20 мг по срокам и эффективности воздействия на маркеры воспаления и липидный спектр.

4. Отличительным и важным признаком воздействия розувастатина в дозе 20мг по сравнению с действием аторвастатина в дозе 80 мг на показатели липидного спектра при НС является повышение ЛПВП и снижение уровня триглицеридов.

5. Эффективность применения статинов находится в прямой зависимости от клинического состояния больного, величины атерогенности липидного спектра и выраженности воспалительного компонента (высоких уровней С-РБ и ИЛ-6), а также от конкретно применяемого статина и величины его дозы.

6. Раннее применение аторвастатина и розувастатина способствует быстрой стабилизации НС, проявляющейся положительной динамикой холтер-ЭКГ показателей ишемии миокарда, улучшением показателей диастолической и систолической функции сердца.

7. Выявлены корреляционные взаимосвязи между маркерами воспаления и показателями функционального состояния сердца, что объясняет ключевую роль воспалительного компонента в патогенезе НС и диктует необходимость применения статинов, обладающих иммуномодулирующими и липидокорректирующими эффектами.

8. Раннее краткосрочное применение розувастатина (20 мг/сут) и аторвастатина (80 мг/сут) благоприятно влияет на клиническое течение заболевания и развитие конечных точек с преимущественным эффектом в группе больных, леченных розувастатином.

9. Ведущая роль воспалительно-липидного дистресса в дестабилизации атеросклеротической бляшки, характеризующаяся высоким риском кардио-сосудистых осложнений, требует немедленной интенсивной липидо-иммуномодулирующей коррекции статинами.

Быстрота наступления эффекта особенно важна для больных с НС, у которых в течение первых недель от начала обострений сохраняется высокий риск повторных ишемических атак.

Поступила 16.05.11

**Ստատիստիկական- և լիպիդակարգավորող պաթոգենետիկ
հիմնավորված թերապիայի համեմատական
արդյունավետության գնահատումը անկայուն ստենոկարդիայի
վաղ շրջանում**

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

Կատարվել է ատորվաստատինի և ռոզուվաստատինի կիրառման ազդեցության համեմատական ուսումնասիրություն բորբոքային մարկերների, լիպիդների, Հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, սրտի ֆունկցիոնալ պարամետրերի, հիվանդության կլինիկական ընթացքի և վերջնակետերի զարգացման հիման վրա: Ռոզուվաստատինի վաղ կիրառումը ատորվաստատինի համեմատ դրականորեն է ազդել C-ռեակտիվ սպիտի և ինտերլեյկին-6-ի մակարդակների, ինչպես նաև լիպիդային սպեկտրի վրա: Ռոզուվաստատինի կիրառումը ատորվաստատինի համեմատությամբ դրականորեն է ազդել Հոլտեր-մոնիտորային ցուցանիշների, սիստոլիկ *արտամղման ֆրակցիայի* և դիաստոլիկ ֆունկցիաների "E/A" վրա: Զգալիորեն լավացել է հիվանդության կլինիկական ընթացքը և վերջնակետերի զարգացումը:

**Evaluation of comparative effectiveness of pathogenetically approved
immunomodulatory and antilipidaemic therapy with statins in early stage
unstable angina**

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

A short-term clinical comparative study was conducted for evaluation of the efficacy of rosuvastatin 20 mg/day and atorvastatin 80 mg/ day in reducing the levels of serum lipids, inflammatory markers and morbidity and mortality rates in patients with unstable angina(UA) in hospital period. Interleukin-6 (IL-6), highsensitivity C-reactive protein (C-RP) and lipid profiles total cholesterol(TC), low- density lipoprotein cholesterol(LDL-C), TG, HDL were measured four times during hospitalization (0, 72 hours, 7th day, 21t days) before and after statin therapy. The rezults obtained showed that rosuvastatin compared with atorvastatin demonstrates higher effectivity in reducing IL-6, CRP, on parameters of Holter monitoring, Echocardiography (EDV, ESV, EF, ILC, E/A), clinical status and endpoints.

Литература

1. *Логачев и соавт.* Кардиология, 2007, 6, с. 25-26.
2. *Azar R. et al.* Am. Heart J., 1996; 132: 1101-1106.
3. *Azar R.R., McKay R.G., Kiernan F.L. et al.* Am. J. Cardiol., 1997;80:1476-8
4. *Berk B.C. et al.* Am. J. Cardiol., 1990; 65: 168-172.
5. *Betteridge D.J., Gibson M.* Atherosclerosis, 2004 ; 5: Suppl: 107-108.
6. *Bustos C., Hernandez-Presa M.A., Ortego M. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1998; 32:2057-2064.
7. *Gollstein J.L., Brown M.S.* Nature, 1990;343:425-430.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur. Heart. Journal, 2007;28;1627.
9. *Hamilton K.K., Hattori R. Esmo C. T., Simps P. J.* Biol. Chem., 1990, 265: 3809-3814.
10. *Hanson G.K.* Curr. Opin. Lipidol., 1997; 8: 301-311.
11. *Haverkate F. et al.* Lancet, 1997; 349: 462-466.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study. Lancet, 2002;360:7-22.
13. *Homeister J. W., Saton P., Lucchesi B.R.* Circ. Res., 1992; 71: 303-319.
14. *Kuller L. et al.* Am. J. Epidemiol., 1996; 144: 537-547.
15. *Lagrand W. K., Visser C.A., Hermens W.T. et al.* Circulation, 1999,100: 96-102.
16. *Libby P.* Circulation, 1995; 2844-2850.
17. *Lindahl B. et al.* N. Engl. J. Med., 2000 ;343 :1139-47.
18. *Linnamaki E., Leinonen M., Mattila K.* Circulation, 1993;87:1130-4.
19. *Liuzzo G., Biasucci L.M., Rebuzzi A. G. et al.* Circulation, 1996, 94: 2373-2380.
20. *Mathey D., Schofer J., Schafer H.S. et al.* Eur. Heart. J., 1994, 15: 418-423.
21. *Nakashima Y., Toyokawa T., Tanaka S. et.al.* Atherosclerosis, 1996 ;127 :43-47.
22. *Pahan K., Sheikh F.G., Namboodiri A.M. et al.* J. Clin. Invest., 1997;100:2671-2679.
23. *Pannitteri G., Marino B., Campa P.P. et al.* Am. J. Cardiol., 1997;80:623-5.
24. *Ray K., Cannon C. , Morrow D. et al.* Eur. Heart. J., 2007; 28:806-13.
25. *Ridker P. M., Cushman M., Stamper M. S. et al.* Circulation, 1998, 97: 425-428.
26. *Ross R.* Nature, 1993; 362: 801-809.
27. *Ross R.* N. Engl. J. Med., 1999; 340: 115-126.
28. *Schiffer B. et al.* Circulation, 2000 ;101 :1372-8.
29. *Schuster H., Fox J. C.* Exp. Opin. Pharmacother., 2004; 5: 1187-1200.
30. *Schwartz G.G. Ollson A.G., Ezekowitz M.D. et al.* JAMA, 2001; 285:13: 1711-1718.
31. *Tamai O., Matsuoka H., Itabe H. et al.* Circulation, 1997; 95:76-82.
32. *Thompson S.G. et al.* N. Engl. J. Med., 1995;332 :635-41.
33. *Verheugt F.W.A.* Lancet, 1999;353:Suppl II:20-23.
34. *Worthylake R.A., Lemoine S., Watson J.M. et.al.* J. Cell. Biol., 2001;154:147- 160
35. *Young B. et al.* Pathology, 1991; 23: 118-124.

Պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաների ժամանակային դինամիկայի կենսաառիթմոլոգիական վերլուծությունը

Ն.Է. Թադևոսյան, Է.Գ. Գևորգյան, Լ.Գ. Վահանյան,
Ի.Գ. Թադևոսյան, Է.Գ. Կոստանյան

*ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ս. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
375028, Երևան, Օրբելի եղբ. փողոց, 22*

Բանալի բառեր. ֆունկցիոնալ վիճակ, ռեֆլեքսամետրիկ թեստ, ռիթմիկ ընթացք, պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաներ, դինամիկ շարք, կենսաառիթմեր, հաճախականային պարբերություններ, կարճատև տիրույթ, սպեկտրային և ավտոկոռելյացիոն վերլուծություն

Մարդու գլխուղեղի ֆունկցիոնալ վիճակի (ՖՎ) ուսումնասիրությունը վերջին ժամանակներս առանձնակի կարևորություն է ստացել: Օրգանիզմը գտնվում է միջավայրի փոփոխական պայմաններին անընդհատ վերահարմարվելու վիճակում: Այս գործընթացն անհնարին կլիներ առանց ուղեղի կարգավորիչ համակարգերի ոչ միայն հիերարխիկ կոորդինացված փոխհարաբերությունների, այլ նաև ժամանակային ճշգրիտ համագործակցության: Հայտնի է, որ կարգավորիչ և կարգավորվող համակարգերին բնորոշ է տատանողական բարդ դինամիկան, որն ի դեպ, եթե վերաբերվում է օրգանիզմի ՖՎ-ին, ապա խիստ զգայուն է նրա այս կամ այն փոփոխությունների նկատմամբ:

Ներկայումս հաստատված է, որ կենսաառիթմը հանդիսանում է օրգանիզմի կենսագործունեության անխախտելի հատկանիշներից մեկը: Տարբեր հաճախականության և ամպլիտուդի տատանումները, որոնք, որպես կանոն, ենթարկվում են հետադարձ բացասական կապի սկզբունքին, բնութագրում են ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների մեծ մասի դինամիկան [2, 4, 8, 10]:

Կենսաառիթմերի վերաբերյալ հսկայական նյութ է կուտակված: Սակայն ուսումնասիրությունների ճնշող մեծամասնությունը վերաբերվում է համեմատաբար մեծ պարբերությամբ՝ ժամային, օրական, ամսական ռիթմերին, այն դեպքում, երբ ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների կարճատև տատանումների տիրույթը, մասնավորապես վայրկյան

յանային, դեկավայրկյանային և բուսական պարբերությունների միջակայքում, մնում է գրեթե չհետազոտված [1, 2, 4, 5, 7, 8, 10]:

Հոգեֆիզիոլոգիական գործընթացների տատանողական դինամիկայի առանձնահատկությունների պարզաբանման նպատակով աշխատանքում ուսումնասիրվել են ռիթմիկ ընթացքով պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաների (ՏՀՌ) ժամանակային ցուցանիշների (գաղտնի շրջանի) կենսառիթմիոլոգիական բնութագրերը, դրանք որպես ուղեղի ՖՎ-ի գնահատման ինֆորմատիվ չափանիշներ օգտագործելու նկատառումներով: Հարկ է նշել, որ մեզ հայտնի գրականության մեջ հիմնականում ուսումնասիրված են տեսաշարժողական (սենսամոտոր) գործընթացի ֆունկցիոնալ ցուցանիշները, սակայն կենսառիթմիոլոգիական բնութագրերը, որոնք հանդիսանում են հոգեֆիզիոլոգիական գործառնությունների կարևորագույն հատկանիշներից մեկը, գրեթե ուսումնասիրված չեն:

Նյութը և մեթոդները

ՖՎ-ի գնահատման առկա մեթոդները օժտված չեն բարձր զգայունությամբ և կարող են հայտնաբերել ՖՎ-ի միայն առավել արտահայտված փոփոխությունները: Հավաստի տվյալներ ստանալու համար անհրաժեշտ է կիրառել ՖՎ-ի համակարգչային ախտորոշման ավելի զգայուն և հուսալի մեթոդներ, որոնք հնարավորություն կտան բացահայտել նոր ֆիզիոլոգիական չափորոշիչներ և ինֆորմատիվ ցուցանիշներ: Ներկայացվող աշխատանքն իրականացվել է լաբորատորիայում մշակված ուղեղի ՖՎ-ի գնահատման ավտոմատացված համակարգի՝ ապարատաճրագրային կոմպլեքսի միջոցով, որը հնարավորություն է տվել ցուցաբերել համալիր մոտեցում, տարբեր մեթոդներով ստացված արդյունքների համադրությամբ [3]:

Հետազոտություններն իրականացվել են 17-19 տարեկան, գործնականորեն առողջ 163 ուսանողների մոտ, օրվա միևնույն ժամին (ժամը 14⁰⁰–16⁰⁰): Որոշվել է հետազոտվողների տագնապայնության մակարդակը Թեյլորի թեստի միջոցով: Կիրառվել է հայտնի *պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաների ժամանակը* ռեֆլեքսամետրիկ թեստի [6, 9] համակարգչային մշակումը [3]: Թեստում ազդակ է հանդիսացել էկրանի կապույտ ֆոնի վրա հայտնվող դեղին գույնի քառակուսին (3x3 սմ. չափսի), որը ներկայացվել է ռիթմիկ, 1 վրկ. ինտերվալով, ազդակների քանակը՝ 128, թեստի տևողությունը 3 րոպե: Թեստի ավարտից հետո, պատասխան ռեակցիաների դինամիկ շարքի վերլուծությամբ ստացվել է ՏՀՌ-ի ժամանակի բաշխման հիստոգրամը, ըստ որի հաշվարկվել են ստանդարտ ցուցանիշները, ինչպիսիք են տեսա-

շարժիչ ռեակցիաների գաղտնի շրջանների միջին արժեքը (M), միջին արժեքի ստանդարտ շեղումը՝ դիսպերսիան (SD), թեստի կատարման ընթացքում հոգնածության մակարդակը բնութագրող ցուցանիշը (DYN) և ինտեգրալ ցուցանիշը՝ ԿՆՀ ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսը (IFS): Տատանողական բաղադրիչների բացահայտման նպատակով մաթեմատիկական (սպեկտրային, ավտոկոռելյացիոն) վերլուծության են ենթարկվել գաղտնի շրջանների դինամիկ շարքերը: Ուսումնասիրվել են վայրկյանային, դեկավայրկյանային և րոպեական տիրույթի տատանողական բաղադրիչները, որոնք դիտարկվել են մինչև 10վրկ, 10-30վրկ, 30-60վրկ, 60 և ավելի պարբերությամբ ժամանակային տիրույթներում: Պարզաբանվել են տատանողական տարբեր բաղադրիչների միջև նկատվող կոռելյացիոն, գծային ռեգրեսիոն կապերի առանձնահատկությունները: Ստացված տվյալները ստատիստիկ համադրման են ենթարկվել ոչ միայն միմյանց հետ, այլև նույն գործառույթների ավանդական վերլուծության մեթոդներով ստացվող ցուցանիշների հետ: Արդյունքների արժանահավատությունը որոշվել է ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտության արդյունքները դիտարկվել են ըստ ՏՀՌ-ի գաղտնի շրջանի միջին արժեքի առանձնացված երկու խմբերում (խմբերի կազմումը կատարվել է *պերսենտիլ* ֆունկցիայի օգնությամբ): Առաջին խմբում ընդգրկվել են թեստային առաջադրանքը լավ, հաջողված կատարողները, որոնք ունեցել են գաղտնի շրջանի համեմատաբար փոքր արժեքներ, աչքի են ընկել պատասխան ռեակցիայի մեծ արագությամբ, ինչն արտացոլել է հոգեֆիզիոլոգիական գործընթացի իրականացման արդյունավետությունը: Թեստային առաջադրանքը համեմատաբար անհաջող կատարողները ընդգրկվել են երկրորդ խմբում (աղ. 1): Երկու խմբերի համեմատական վերլուծությունը ցույց տվեց, որ I խմբի հետազոտվողների մոտ՝ M-ը (208.15 ± 18.62) արժանահավատ ($p < 0.001$) փոքր է II խմբի համապատասխան ցուցանիշից (285.41 ± 49.51), մինչև ժամանակ այն արտահայտվել է զգալիորեն փոքր դիսպերսիայով: Այսպես, առաջին խմբի դիսպերսիայի ցուցանիշը (SD), որը մենք պայմանականորեն անվանում ենք փոփոխականության ցուցանիշ, 26 %-ով նվազ է II խմբի նույն ցուցանիշից:

Աղյուսակ 1

Տեսողական ազդակների ռիթմիկ ներկայացմամբ տեսաշարժիչ
ռեակցիաների ստանդարտ և ռիթմոլոգիական մի շարք ցուցանիշների
միջխմբային առանձնահատկությունները ($M \pm \sigma$)

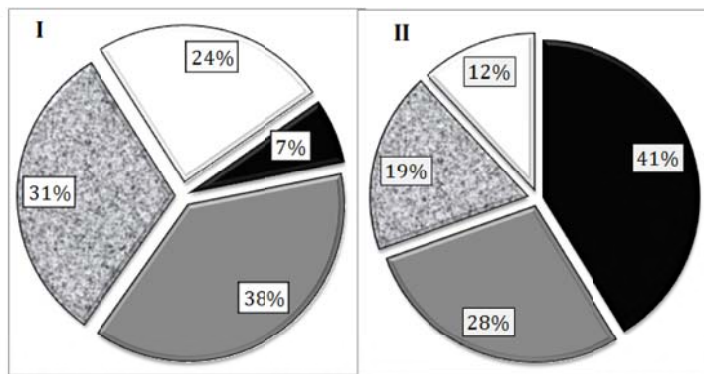
Ցուցանիշ	I խումբ (n=78)	II խումբ (n=80)	P
TEYLOR (պ.մ.)	20.71±6.29	22.6±6.47	-
M (մվրկ)	208.15±18.62	285.41±49.51	***
SD (մվրկ ²)	49.84±13.45	67.39±20.49	***
IFS (պ.մ.)	1.83 ±0.31	1.59± 0.32	*
DYN (պ.մ.)	5.24 ±19.77	17.51±33.14	**
EPS	6.99±1.94	9.30±3.79	***
Dom-PS (վրկ)	26.62±17.65	36.81±21.14	**
Dom-SDP (վրկ ²)	0.243±0.099	0.285±0.112	***
Per. > 60 (վրկ)	0.030±0.015	0.044±0.023	***
Per. -30-60 (վրկ)	0.025±0.008	0.030±0.011	**
Per. -10-30 (վրկ)	0.019±0.003	0.020±0.004	-
Per. < 10 (վրկ)	0.014±0.002	0.013±0.002	***
ACF-(r=0)	31.13±24.42	58.92±43.27	***

Ծանուցում. Հապավումների բացատրությունները նայել տեքստում; n – հետազոտվածների քանակը; p-խմբերի միջև արժանահավատությունը ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի.

*** - $p < 0.001$, ** - $p < 0.01$, * $p < 0.05$ համապատասխանաբար:

Մեր հետազոտություններից հայտնի է, որ միջին արժեքի մեծ դիսպերսիան, այլ կերպ ասած, հոգեֆիզիոլոգիական գործընթացներում փոփոխականության առավել արտահայտվածությունը զուգակցվում է թեստային առաջադրանքի կատարման ցածր արդյունավետության հետ և հակառակը, ինչը, մեր կարծիքով, արտահայտում է տվյալ հոգեֆիզիոլոգիական ակտը կարգավորող ֆունկցիոնալ համակարգերի համեմատաբար լավ կամ վատ վիճակը: Այդ փաստերը առավել ծավալուն ներկայացվել են մեր նախորդ աշխատանքներում [11,12]: Միննույն ժամանակ M-ը և SD, ըստ էության, միջինացված ցուցանիշներ են և պատկերացում չեն տալիս իրականացվող հոգեֆիզիոլոգիական ակտի ընթացքի վերաբերյալ: Այդ իսկ պատճառով, այդ գործընթացների տատանողական դինամիկայի առանձնահատկությունների ուսումնասիրության նպատակով, կատարվել է պատասխան ռեակցիաների դինամիկ շարքերի սպեկտրային և ավտոկոռելյացիոն վերլուծություն: Վերհանվել են կարճատև տիրույթի (վայրկյանային, դեկավայրկյանային, բոպեական) տատանողական բաղադրիչները: Աղյուսակ 1-ի տվյալներից նկատում ենք, որ I խմբի մոտ, II-ի համեմատությամբ, նշանակալիորեն և արժանահավատ փոքր են

հաճախականային սպեկտրի արդյունավետ տիրույթը (EPS), գերակայող հաճախականային տիրույթը (Dom-PS), գերակայող միջին հզորությունը (Dom-SDP), ինչպես նաև ավտոկորելյացիոն ֆունկցիայի գործակիցը (ACF), որը ցույց է տալիս ՏՇՌ-ի տատանման հիմնական պարբերությունը: Այս ցուցանիշների նվազ արտահայտվածությունը վկայում է, որ առաջին խմբի մոտ առկա է արագ տատանումների գերակայություն: Աղյուսակում 60 վրկ և ավելի; 30-60; 10-30; 10 վրկ և ավելի ցածր պարբերությամբ (Per...) տատանողական բաղադրիչները ներկայացված են ըստ ՏՇՌ-ի գաղտնի շրջանի սպեկտրային խտությունների միջին հզորության: Երկու խմբերի համեմատական վերլուծությունը ցույց տվեց արժանահավատ տարբերություններ տարբեր տիրույթի տատանողական բաղադրիչների միջև: Երկրորդ խմբի մոտ ավելի արտահայտված են 30-60 և 60վրկ և ավելի պարբերությամբ բաղադրիչների, այսպես կոչված *դանդաղ տիրույթի* տատանումների, միջին հզորությունը: Առաջին խմբի մոտ դանդաղ տիրույթի տատանումների հզորությունը փոքր է, մինևույն ժամանակ նկատելի է 10-30, 10 և ավելի ցածր պարբերությամբ՝ *արագ տիրույթի* տատանումների առավելությունը: Հաճախականային սպեկտրում տատանողական բաղադրիչների մասնաբաժինների դրսևորման առանձնահատկությունները ներկայացված են նկ. 1-ում: Ինչպես երևում է դիագրամից՝ առաջին խմբի մոտ զգալիորեն արտահայտված են *արագ տիրույթի* տատանումները (10-30 - 31% և <10 - 24% համապատասխանաբար): Երկրորդ խմբի մոտ ակնհայտորեն գերակշռում են *դանդաղ տիրույթի* տատանումները (30-60 - 28% և > 60 - 41%):



Նկ. 1 Հաճախականային սպեկտրում պարբերական բաղադրիչների մասնաբաժինները հաշվարկված ըստ սպեկտրում նրանց տեսակարար կշռի, արտահայտված տոկոսներով: I; II – առաջին և երկրորդ խմբեր.
Նշանակումներ. ■ >60վրկ; ■ 30-60վրկ; ■ 10-30վրկ; □ <10վրկ
սպեկտրային խտությունների հզորությունները տատանման պարբերությունների համապատասխան տիրույթներում:

Ինչպես վերը նշվեց, առաջին խումբը երկրորդի համեմատությամբ թեստային առաջադրանքը կատարել է համեմատաբար լավ, նրանց մոտ ցածր է եղել M-ը և SD, ցածր է տագնապայնության (TEYLOR) մակարդակը, 30 %-ով փոքր է հոգնածության դինամիկան (DYN) արտահայտող ցուցանիշը: Այս ցուցանիշների փոքր արժեքները վկայում են առաջին խմբի հետազոտվողների ֆունկցիոնալ վիճակի համեմատաբար լավ մակարդակի մասին, որը հաստատվում է նաև ֆունկցիոնալ վիճակի բարձր ինդեքսով (IFS): Ուշագրավ է, որ առաջին խմբի ցուցանիշների նման դրսևորման դեպքում սպեկտրային պատկերում գերակշռում են արագ տիրույթի տատանումները: Հակառակ պատկերն է երկրորդ խմբի մոտ, որն աչքի է ընկնում նշված ֆիզիոլոգիական ցուցանիշների բարձր արժեքներով, ֆունկցիոնալ վիճակի ցածր ինդեքսով և դանդաղ տիրույթի տատանողական բաղադրիչների գերակայությամբ: Այսինքն, նկատելի է ֆունկցիոնալ վիճակի և տատանողական բաղադրիչների կապվածություն, որի բնույթը և դետեմինացիան բացահայտելու նպատակով իրականացվել է կոռելյացիոն և ռեգրեսիոն վերլուծություն: ՏՇՌ-ի ստանդարտ գնահատման միավորի (ինտեգրալ ցուցանիշ՝ IFS) և սպեկտրային բաղադրիչների կոռելյացիայի գործակիցները բերված են աղ. 2-ում:

Աղյուսակ 2

Տեսաշարժիչ ռեակցիաների գաղտնի շրջանի սպեկտրային ու ավտոկոռելյացիոն բնութագրերի և ստանդարտ գնահատման միավորի կոռելյացիոն կապերը հետազոտվածների խմբերում

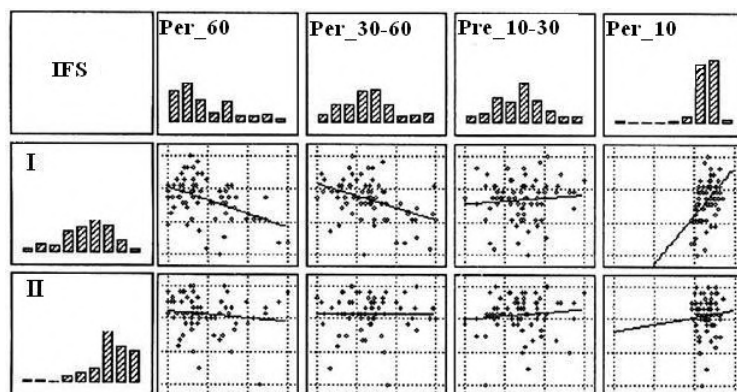
Ցուցանիշ	I խումբ IFS	II խումբ IFS
Per. > 60 (վրկ)	-0.12	0.14
Per. -30-60 (վրկ)	-0.18	0.01
Per.-10-30 (վրկ)	0.10	-0.08
Per. < 10 (վրկ)	0.26*	-0.18
EBS	-0.29*	-0.17
ACF (r = 0)	0.38*	0.23

Ծանուցում. IFS - թեստի արդյունավետ կատարման ստանդարտ գնահատման միավոր; հապավումների բացատրությունը նայել տեքստում; ներկայացված են Պիրսոնի գծային կոռելյացիայի գործակիցները; (*) – գործակիցները արժանահավատ են $p < 0.05$ մակարդակում ըստ Մոյլո-Սենտի t չափանիշի:

ՊՏՇՌ գաղտնի շրջանների արագ և դանդաղ, ինչպես նաև ACF և EBS տատանողական բաղադրիչների և ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսի կոռելյացիոն կապերը ունեն երկկողմ ուղղվածություն, ընդ որում կոռելյացիայի բացասական նշանի փոփոխումը դրականի դանդաղ

ռիթմերից արագներին անցնելու դեպքում, դրսևորվում է բավականին հստակ և, ամենայն հավանականությամբ, օրինաչափ բնույթ է կրում: Դանդաղ ռիթմերից արագներին անցնելիս միջանկյալ տիրույթ են հանդիսանում 10-30վրկ պարբերությամբ տատանումները՝ զերոին մոտ կոռելյացիայի գործակիցներով:

Կարևոր է համարվում այն փաստը, որ ուսումնասիրվող թեստի ստանդարտ գնահատման միավորի և տատանողական դինամիկայի արագ ու դանդաղ բաղադրիչների միջև բացահայտված կոռելյացիայի ուղղվածությունները սերտորեն կապված են թեստավորման ընթացքում փորձարկվողների ընթացիկ ՖՎ-ի հետ: Ընդ որում, կոռելյացիայի գործակիցների բացարձակ արժեքները հիմք են տալիս ենթադրել, որ դանդաղ ռիթմերի առկայությունը հոգեֆիզիոլոգիական ցուցանիշների ժամանակային դինամիկայում, հավանաբար, հանդիսանում է հետագոտվողների գլխուղեղի ՖՎ-ի ցածր մակարդակի հատկանիշ (II խումբ), այն դեպքում երբ արագ ռիթմերը, հաշվի առնելով դրական կոռելյացիայի գործակիցների համեմատաբար բարձր արժեքները առաջին խմբում, ամենայն հավանականությամբ վկայում են լավ ՖՎ-ի մասին:



Նկ. 2. Թեստի ստանդարտ գնահատման միավորի և արագ ու դանդաղ կենսատիթմերի փոխկապվածության ռեգրեսիոն կորերի մատրիցա: Աբսցիսների առանցքում պատկերված են կենսատիթմերի ժամանակային բնութագրերը: Օրդինատների առանցքը ներկայացնում է թեստի ստանդարտ գնահատականները:

Ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսի և տարբեր պարբերությամբ տատանողական բաղադրիչների ռեգրեսիոն կապերի առանձնահատկությունները երկու խմբերում պատկերված են նկ. 2-ում: Ինչպես երևում է նկարից, արագ ու դանդաղ կենսատիթմերի և խմբերի ֆունկցիոնալ

վիճակի ինդեքսի կապվածությունը ունի նմանատիպ ուղղվածություն, ընդ որում, դանդաղ ռիթմերի կապվածությունը ստանդարտ միավորի հետ արտահայտվում է բացասական կամ հակադարձ ուղղվածությամբ՝ տրենդով, այն դեպքում, երբ նրանց կապը արագ կենսատիթմերի հետ կրում է դրական բնույթ: Միևնույն ժամանակ առաջին խմբի մոտ դանդաղ և արագ տատանումները և համապատասխանաբար բացասական և դրական ուղղվածության տրենդները ավելի արտահայտված են: Հավանաբար, այս միտումն արտահայտում է ուղեղային մեխանիզմների կազմակերպման ընդհանրական հատկանիշները, որոնք ապահովում են ընթացիկ գործունեության համար ուղեղի ֆունկցիոնալ պատրաստականությունը:

Այսպիսով պարզ դարձավ, որ

- գործնականորեն առողջ հետազոտվողների հոգեֆիզիոլոգիական ակտիվության ժամանակային կազմակերպման պատկերում մաթեմատիկական վերլուծությամբ վերհանված կարճատև տիրույթի կենսատիթմոլոգիական ցուցանիշները, որպես գլխուղեղի ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատման ֆիզիոլոգիական չափորոշիչներ, ունեն տեղեկատվության բավականին բարձր մակարդակ
- ռիթմիկ ընթացքով տեսաշարժիչ ռեակցիաների կենսատիթմոլոգիական կառուցվածքում արագ և դանդաղ տիրույթի տատանումների գերակշռումը կարող է վկայել կենտրոնական նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակի համապատասխանաբար բարձր և ցածր մակարդակի մասին:

Поступила 05.05.11

Биоритмологический анализ временной динамики простых зрительно-моторных реакций

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

Исследования , выполненные на практически здоровых студентах, показали, что выявленные в паттернах (картине) временной организации зрительно-моторных реакций биоритмологические показатели краткосрочного диапазона (секундные, декасекундные и минутные) довольно информативны и могут служить надежным физиологическим критерием в оценке функционального состояния нервной системы. Установлено, что преобладание быстрых (с

периодичностью <10; 10-30 сек) или медленных (с периодичностью 30-60; >60сек) колебаний в частотном спектре может свидетельствовать соответственно о высоком или низком уровне функционального состояния мозга.

Biorhythmological analysis of temporal dynamics of simple visual-motor reactions

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

Studies conducted among practically healthy students showed that bio-rhythmological indicators of short range (second, deca-second and minute), discovered in patterns of temporal organization of visual-motor reactions, are quite informative and could become a reliable physiological criterion in the assessment of the functional state of the nervous system. It is determined that the prevalence of fast (with a periodicity of <10; 10-30 sec) or slow (with a periodicity of 30-60; >60sec) fluctuations of the frequency spectrum may testify to correspondingly high or low level of the functional state of the brain.

Գրականություն

1. *Алякринский Б.С.* Адаптация в аспекте биоритмологии. В кн.: Проблемы временной организации живых систем. М, 1979.
2. *Геворкян Э.Г.* Отражение функционального состояния мозга в биоритмологических характеристиках центрального управления сомато-вегетативными и психофизиологическими функциями. В сб.: Современные аспекты радиационной медицины и ожогов. Ереван, 2003.
3. *Геворкян Э.Г., Оганесян Н.М.* Оценка функционального состояния мозга с помощью компьютерных технологий диагностики. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 1, с.106-110.
4. *Геворкян Э.Г.* О флуктуациях функциональной активности мозга человека. Международная научная конференция «Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы» Ереван, 2009.
5. *Доскин Д.А., Куинджи Н.Н.* Биологические ритмы растущего организма. М., 1989.
6. *Зайцев А.В., Скорик Ю.А.* Математическое описание распределение времени сенсомоторных реакций. Физиология человека, 2002, т.28, 4, с. 123-126.
7. *Карп В.П., Катинас Г.С.* Математические методы исследования биоритмов. В кн.: Хронобиология и хрономедицина. Руководство. М., 1989.
8. *Комаров Ф.И.* (ред.) Хронобиология и хрономедицина. Руководство. М., 1989.

9. *Лоскутова Т.Д.* Время реакции как психофизиологический метод оценки функционального состояния центральной нервной системы. В кн.: Нейрофизиологические исследования в экспертизе трудоспособности. Л., 1978.
10. *Степанова С.И.* Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М., 1986.
11. *Татевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г., Малоян В.А., Айрапетян Н.А.* Исследование динамики показателей вербальной краткосрочной памяти для оценки функционального состояния мозга. Мед. наука Армении НАН РА, 2010, т. L, 2, с. 109-118.
12. *Татевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г., Малоян В.А.* Сравнительный анализ показателей простых зрительно-моторных реакций на аритмичное и ритмичное предъявление сигналов. Мед. наука Армении НАН РА, 2010, т. L, 4, с. 56-65.

**Վարժարանականների սրտի ռիթմի ինտեգրալային
ցուցանիշների փոփոխությունները քննական սթրեսի
պայմաններում և դրանց շտկումը կենսաբանորեն
ակտիվ հավելումով**

**Է.Ս.Գևորգյան, Ս.Մ. Մինասյան, Լ.Է. Ղուկասյան,
Ն.Ն. Քսաջիկյան**

*Երևանի պետական համալսարան, կենսաբանության ֆակուլտետ,
մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, ք. Երևան, Ալեք Մանուկյան 1*

Բանալի բառեր. ուսումնական ծանրաբեռնվածություն, սրտի ռիթմ,
քննաշրջան, սթրեսային իրավիճակ, սրտի ռիթմի
ինտեգրալային ցուցանիշներ, բուսական ծագման
կենսաակտիվ հավելումներ, ՏԲՆության գանձեր՝ հա-
կասթրեսային թեյ

Ուսումնական ծրագրերի բարդացումը, հաղորդվող տեղեկա-
տվության որակական և քանակական աճը, համակարգչային ուսուց-
ման ներդրումը, թերշարժունության տևական շրջանները, ոչ լիարժեք
սնունդը, ժամանակի սղությունը, քննաշրջանի ընթացքը նպաստում
են օրգանիզմի հոմեոստազը կարգավորող մեխանիզմների մշտական
լարվածության: Ուսումնական գործընթացի ճիշտ կազմակերպման
պայմաններում առողջ օրգանիզմում վեգետատիվ ֆունկցիաները
պահպանվում են կայուն մակարդակի վրա շնորհիվ ինքնակար-
գավորման մեխանիզմների գործունեության: Սակայն երկարատև,
անընդհատ կրկնվող սթրեսածին գործոնների ազդեցությամբ օրգա-
նիզմում զարգանում է մարմնավեգետատիվ խանգարումներով ուղե-
կցվող հուզական գերլարվածություն, որն ազդում է վարքի, սիրտ-
անոթային և այլ վեգետատիվ ռեակցիաների վրա [8]: Քննության
ժամանակ դիտվում է սթրեսի ֆիզիոլոգիական, վեգետատիվ, մարմ-
նական և հոգեբանական արտահայտումների մի ամբողջ համալիր:
Վերջինս նպաստում է օրգանիզմի հոմեոստազի համակարգերի գեր-
լարվածությանը, ներ- և միջհամակարգային փոխհարաբերություն-
ների ներդաշնակության խախտմանը, դառնում վեգետատիվ ապա-
գործառության ձևավորման պատճառ: Ուստի ժամանակակից դպրոց

առանձնահատուկ սրությամբ է կարևորում ավագ դասարանցիների ուսումնական գործունեության օպտիմալացման խնդիրը, ուսումնադաստիարակչական աշխատանքի կազմակերպումը, որոնք կնպաստեն սովորողների առողջության պահպանմանն ու ամրապնդմանը [5-7,10]:

Քննությունների հանձման սթրեսային բարդ իրավիճակներում սիրտ-անոթային համակարգի գործառական վիճակի ամրապնդման, օրգանիզմի դիմադրողականության բարձրացման, առողջության պահպանման նպատակով անհրաժեշտ է կատարելագործել կանխարգելման միջոցառումները, ինչը կբացառի սովորողների առողջական վիճակի զգալի կորուստները և կնպաստի ուսուցման գործընթացի արդյունավետության բարձրացմանը:

Գիտական գրականության մեջ կան տվյալներ բուսական ծագման կենսաակտիվ հավելումների (ԿԱՀ) օգտագործման մասին, որոնք ունեն խթանող, հակասթրեսային ազդեցություն, նպաստում են առողջության վերականգնմանը և պահպանմանը [3,6]: ԿԱՀ-ի մեծ խումբ են կազմում բուսական բաղադրությամբ բուժիչ թեյերը, որոնք բարձրացնում են օրգանիզմի դիմադրողականությունը, ֆիզիկական և մտավոր աշխատունակությունը, հանդես են գալիս որպես հակասթրեսորներ: Ֆիզիկական և մտավոր հոգնածության ժամանակ ԿԱՀ-ը ունեն լարվածությունը մեղմացնող և հարմարվողականությունը բարձրացնող հատկություններ [6]:

Ներկայացվող աշխատանքի նպատակն է եղել ուսումնասիրել վարժարանում սովորող IX դասարանի աշակերտների սիրտ-անոթային համակարգի, և հոգեբանական ցուցանիշների փոփոխությունների բնույթը քննաշրջանի ընթացքում: Քննական սթրեսի ժամանակ դիտվող շեղումները շտկելու նպատակով օգտագործվել է ՏԲՆության գանձերի հակասթրեսային թեյը:

Նյութն ու մեթոդները

Ուսումնասիրությունները կատարվել են ՏԲՎանտի վարժարանում, որտեղ երեխաները ընդունվում են հարցազրույցով: Հետազոտվել են IX դասարանի 30 աշակերտներ: Հետազոտության խնդիրների համաձայն իրականացվել է հետազոտվողների առողջական տվյալների նախնական վերլուծություն և ընտրվել են հոգեֆիզիոլոգիական շեղումներ չունեցող աշակերտներ:

Հետազոտվողների անհատական առանձնահատկությունները բացահայտելու նպատակով ըստ Սպիլբերգեր-Խանինի հարցաթերթիկի որոշվել է նրանց անհանգստության մակարդակը: Սպիլբերգեր-

Խանինի թեստաշարը մշակված է իրավիճակային և անհատական անհանգստության մակարդակի գնահատման համար: Յուրաքանչյուր թեստ-հարցաթերթիկ կազմված է 20-ական հարցից: Տվյալ հարցաշարի գնահատման համաձայն մինչև 30 նիշը համարվում է անհանգստության ցածր մակարդակի առկայություն, 30-45-ը՝ միջին, 45-ից ավելին՝ բարձր:

Աշակերտների սրտի ռիթմի վերլուծության նպատակով էլեկտրասրտագիրը գրանցվել է պտկած վիճակում, “ՅK 2T-02” էլեկտրասրտագիրչով II ստանդարտ արտածմամբ: ԷՍԳ-ի ազդակները էլեկտրասրտագրիչից վերափոխվելով ձայնային հաճախության, փոխանցվել են մագնիստոֆոնի էլքին, որտեղից թվային վերափոխիչի միջոցով՝ Pentium IV համակարգչի մոնիտորին. ուր վերամշակվել են համակարգչային հատուկ ծրագրով՝ Ռ.Մ. Բանսկու (1984) վարիացիոն պուլսաչափման չափանիշների համաձայն: Մոնիտորի էկրանին արտաբերվում են սրտի ռիթմի տատանումները [1]: Տեղեկատվությունը տրվում է երկու տարբերակով՝ թվային և գրաֆիկական: Ծրագիրն ապահովում է 100 R-R կարդիոինտերվալների ինքնավար գրանցումն ու վերամշակումը կարդիոինտերվալոգրերի (ԿԻԳ) կառուցմամբ:

Ծրագրի մաթեմատիկական բլոկում գրանցված ԿԻԳ-երը ենթարկվել են հատուկ մշակման, որի արդյունքում ստացվել են սրտի ռիթմի հիստոգրաֆիկական, ավտոկոռելյացիոն և սպեկտրային մեծությունները բնորոշող մի շարք ցուցանիշներ:

Վերլուծության են ենթարկվել սրտի ռիթմի հիստոգրաֆիկական հետևյալ ցուցանիշները՝ Mo-մոդան, առավել հաճախ հանդիպող կարդիոինտերվալների մեծությունը (վայրկյաններով); AMo-մոդայի տատանասահմանը, մոդայի հանդիպման հաճախությունը (%-ով), որոնք արտացոլում են ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ բաժնի ակտիվության մակարդակը; Δx-վարիացիոն թափը, կարդիոինտերվալների տատանման աստիճանը (վայրկյաններով)՝ կարդիոինտերվալների առավելագույն և նվազագույն արժեքների տարբերությունը, որն արտացոլում է ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ օղակի ակտիվության աստիճանը:

Վարիացիոն պուլսաչափման ցուցանիշների օգնությամբ հաշվարկվել են սրտի ռիթմի հետևյալ ինտեգրալային ցուցանիշները. կարգավորող համակարգերի լարվածության ցուցիչը ($L\beta = AMo / (2\Delta x * Mo)$), որն արտացոլում է փոխհատուցողական մեխանիզմների լարվածության աստիճանը, սրտի ռիթմի կարգավորման կենտրոնական կոնտուրի գործունեության մակարդակը; վեգետատիվ հավասարակշռության ցուցիչը ($\chi = AMo / \Delta x$), որը բնորոշում է ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ օղակների փոխհարաբերությունը; կարգավորման

գործընթացների ադեկվատության ցուցիչը ($\text{ԿԳԱՑ} = \text{AMo/Mo}$); ռիթմի վեգետատիվ ցուցիչը ($\text{ՌՎՑ} = 1/\text{Mo} \cdot \Delta x$):

Յուրաքանչյուր հետազոտվողի համար կառուցվել է ռիթմագիր, սկատերգիր, հիստոգիր, որն արտացոլում է AMo-ի Mo-ի և Δx -ի մեծությունները, սպեկտրագիր:

Գրանցումներն իրականացվել են երեք փուլով՝ հարաբերական հանգիստ, սովորական ուսումնական օրվա ընթացքում (ֆիզիոլոգիական նորմա); քննությունը հանձնելուց անմիջապես առաջ և քննությունը հանձնելուց հետո:

Քննական լաբորատորիայի ազդեցությունն ուսումնասիրելու համար ապրիլ ամսից հետազոտվողները բաժանվել են երկու խմբի՝ ստուգիչ խմբում ընդգրկվել են 15 աշակերտներ, իսկ փորձնական խմբի 15 աշակերտներին վեց շաբաթ տևողությամբ, ամեն օր կեսօրին տրվել է խոտաբույսերից հավաքված և փաթեթավորված հակասթրեսային, հանգստացնող ՖՆության գանձեր՝ թեյը (լիցենզիա թիվ 4850064000074, արտադրվում է Մոսկվայում ՕՕՕ,,ՓԱՐՄԿԱԵ,, -ի պատվերով), որի բաղադրության մեջ մտնում է արևքուրիկ, կատվախոտ, պղպեղադաղձ, թրնջախոտ, եղեսպակ, մասրենի:

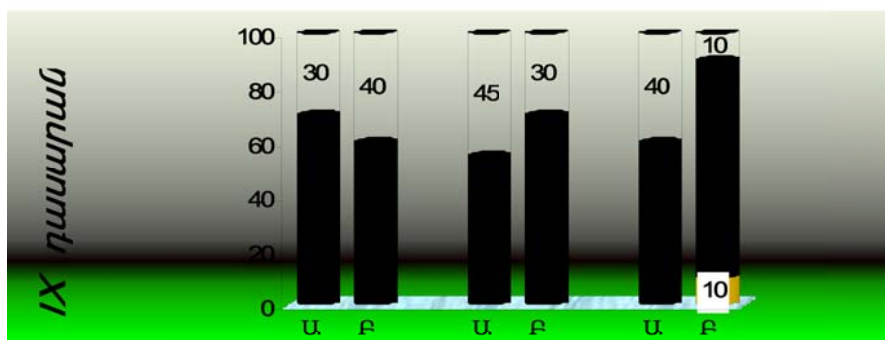
Ստացված տվյալների վիճակագրական մշակումը կատարվել է ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի՝ ՖBiostat՝ համակարգչային ծրագրով:

Արդյունքներն ու դրանց քննարկումը

IX դասարանի աշակերտների թեստավորման արդյունքում բացահայտվել է, որ ուսումնական տարվա սկզբում ստուգիչ խմբի հետազոտվողների 70%-ին բնորոշ է եղել միջին, 30%-ին՝ բարձր անհատական անհանգստության մակարդակ (ԱԱՄ), իսկ փորձնական խմբի աշակերտների 60%-ին՝ միջին, 40%-ին բարձր ԱԱՄ: Նախաքննական շրջանում ստուգիչ խմբի վարժարանականների 55%-ին բնորոշ է եղել միջին, 45%-ին շատ բարձր, իսկ փորձնական խմբի 70%-ին՝ միջին, 30%-ին՝ բարձր ԻԱՄ: Հետքննական շրջանում ստուգիչ խմբի հետազոտվողների 60%-ին բնորոշ է միջին, 40%-ին շատ բարձր ԻԱՄ, իսկ փորձնական խմբում՝ 80%-ին միջին, 10% -ին՝ բարձր, 10%-ին ցածր ԻԱՄ (նկ.1):

Նախաքննական և հետքննական շրջանում հոգեբանական ցուցանիշների վերլուծությունը բոլոր դասարաններում բացահայտել է փորձնական խմբի հետազոտվողների իրավիճակային անհանգստության մակարդակի (ԻԱՄ) փոքրացում, իսկ ստուգիչ խմբում մեծացել է բարձր և շատ բարձր ԻԱՄ ունեցող աշակերտների թիվը:

Ըստ սրտի ռիթմի կարգավորման մեխանիզմների լարվածության ցուցիչի՝ բոլոր հետազոտվողները բաժանվել են երկու խմբի՝ նորմոտոնիկներ ($60 < \text{ԼՑ} < 150$ պ.մ.) և սիմպաթոտոնիկներ ($\text{ԼՑ} > 150$ պ.մ. լարվածության մակարդակ): Ուսումնական տարվա համեմատաբար հանգիստ օրվա պայմաններում ստուգիչ և փորձնական խմբի բոլոր հետազոտվողները եղել են նորմոտոնիկներ: Նախաքննական շրջանում ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ դիտվել է սիմպաթոտոնիկների թվի ավելացում ի հաշիվ նորմոտոնիկների:



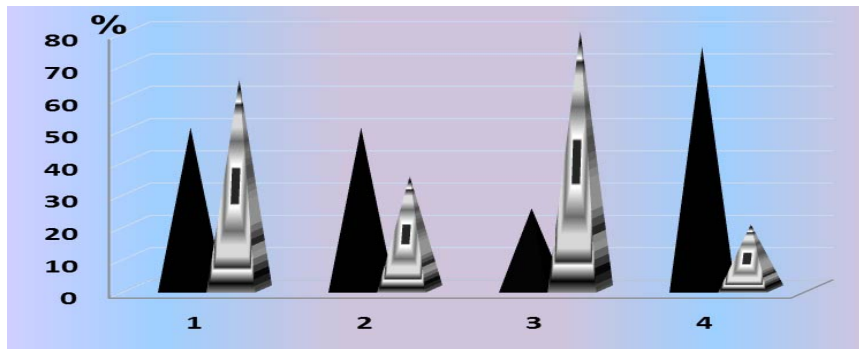
Նկար 1. Վարժարանի IX դասարանի աշակերտների անհատական և իրավիճակային անհանգստության մակարդակի ցուցանիշների փոփոխությունները քննաշրջանի ընթացքում

U - ստուգիչ խումբ; P - փորձնական խումբ; 1 - ուսումնական տարվա համեմատաբար հանգիստ օր; 2 - քննությունից անմիջապես առաջ; 3 - քննությունից անմիջապես հետո:

☐ ցածր, ☒ միջին, ☒ բարձր, ☐ շատ բարձր

IX դասարանում նախաքննական շրջանում դիտվել է լարվածության աստիճանի բարձրացում: Փորձնական խմբում նախաքննական շրջանում նորմոտոնիկները կազմել են 65, իսկ սիմպաթոտոնիկները՝ 35%: Ստուգիչ խմբում հետազոտվողների 50%-ը եղել են սիմպաթոտոնիկներ, իսկ 50%-ը՝ նորմոտոնիկներ: Քննությունից անմիջապես հետո փորձնական խմբի աշակերտների մոտ լարվածության աստիճանը նվազել է, ինչի մասին է վկայում նորմոտոնիկների թվի աճը ի հաշիվ սիմպաթոտոնիկների՝ 80 և 20% համապատասխանաբար: Հետքննական շրջանում ստուգիչ խմբում դիտվել է լարվածության աստիճանի բարձրացում, որի արդյունքում սիմպաթոտոնիկների թիվը բարձրացել է՝ հասնելով 75%-ի (նկ.2): Հետազոտվողների սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների մաթեմատիկական վերլուծության արդյունքում նախաքննական շրջանում ստուգիչ խմբում դիտվել է ԼՑ-ի հավաստի

բարձրացում՝ 29,17%: Հետքննական շրջանում հոգեհուզական լարվածությունը ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ պահպանվում է, որի հետևանքով L3-ի մակարդակը ելակետայինի համեմատ մնում է բարձր 34,28%-ով (նկ.3):

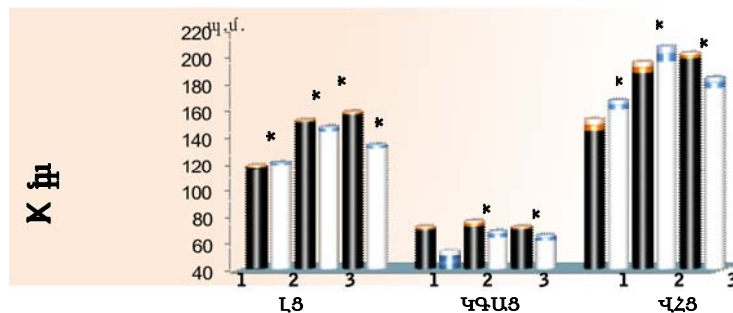


Նկար 2. Քննաշրջանի ընթացքում վարժարանի IX դասարանի աշակերտների բաշխումն ըստ L3-ի մեծության.

- 1 – նորմոտոնիկների թիվը նախաքննական շրջանում
 - 2 – սիմպաթոտոնիկների թիվը նախաքննական շրջանում
 - 3 – նորմոտոնիկների թիվը հետքննական շրջանում
 - 4 – սիմպաթոտոնիկների թիվը հետքննական շրջանում:
- ստուգիչ խումբ, ■ փորձնական խումբ

AMo-ի մակարդակը նախաքննական շրջանում ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ բարձրացել է 3,14%-ով, իսկ հետքննական շրջանում՝ 5,39%-ով; Mo-ն նվազել է 3,08 և 4,62% համապատասխանաբար: Նախաքննական շրջանում ստուգիչ խմբում դիտվել է նաև ՌՎՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի և ՎՀՑ-ի արժեքների աճ՝ 27,03% ($p < 0,001$), 4,77, 28,91% ($p < 0,001$) համապատասխանաբար, իսկ հետքննական շրջանում դիտվում է նշված ցուցանիշների որոշակի փոքրացում (26,46, $p < 0,001$; 0,18, 34,84%, $p < 0,001$ համապատասխանաբար), որոնք սակայն մնում են ելակետայինից բարձր մակարդակի վրա (նկ.3):

Վարժարանականների ստուգիչ խմբում դիտվող L3-ի, AMo-ի բարձրացումը և Mo-ի նվազումը վկայում են այն մասին, որ նախաքննական իրավիճակն առաջացնում է օրգանիզմի կարգավորող համակարգերի լարվածություն և գերլարվածություն: Սրտի ռիթմի միջին վիճակագրական ցուցանիշների տատանումների բնույթը հետքննական շրջանում վկայում է քննական սթրեսային իրավիճակի պահպանման մասին նաև քննության ավարտից հետո: Դրա մասին է վկայում հետազոտված բոլոր ցուցանիշների փոփոխությունների բնույթը:



Նկար 3. Վարժարանում սովորող IX դասարանի աշակերտների սրտի ռիթմը կարգավորող ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխությունները քննական սթրեսի պայմաններում
1 – սովորական ուսումնական օր, 2 – մինչ քննությունը, 3 – քննությունից հետո
* $p < 0,001$

■ ստուգիչ խումբ, □ փորձնական խումբ

Փորձնական խմբում, ի տարբերություն ստուգիչի, փոփոխություններն ավելի թույլ են արտահայտված եղել: Նախաքննական շրջանում VԱՀ օգտագործած խմբի աշակերտների մոտ դիտվել է L3-ի հավաստի բարձրացում՝ 21,74%: Հետքննական շրջանում, ի տարբերություն ստուգիչ խմբի, L3-ի մեծությունն իջել է նախաքննականի համեմատ և ելակետից բարձր է մնացել 10,95% (նկ.3):

Նախաքննական շրջանում հետազոտվողների մոտ դիտվել է AMo-ի բարձրացում 28,97%-ով, իսկ հետքննական շրջանում՝ 20,06%-ով: Mo-ն նվազել է 2,86%-ով և 4,29%-ով համապատասխանաբար: Փորձնական խմբի հետազոտվողների մոտ նախաքննական շրջանում ՌՎՑ նվազել է 5,77%-ով ($p < 0,05$), իսկ հետքննական շրջանում այն ելակետային մակարդակից ցածր է եղել 6,98%-ով ($p < 0,05$): VԳԱՑ-ի և ՎՀՑ-ի արժեքների աճը նախաքննական շրջանում կազմել է 26,98 ($p < 0,001$) և 23,23%, իսկ հետքննականում՝ 21,87 ($p < 0,001$), 10,11% ($p < 0,001$) համապատասխանաբար (նկ.3):

Վարժարանականների փորձնական խմբում դիտվող L3-ի, AMo-ի որոշակի նվազումը և Mo-ի աճը վկայում են այն մասին, որ հետքննական շրջանում VԱՀ-ի օգտագործումը նպաստում է պարասիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվացմանը, որն ուղղված է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի գերլարվածության կանխարգելմանը:

Ստուգիչ խմբի վարժարանականների սիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվության բարձրացման ապացույցն է հանդիսանում նաև

ռիթմոգրերում դիտվող R-R ինտերվալների տատանումների տատանասահմանի փոքրացումը, սկատերգրերում՝ Տավտոռեգրեսիոն ամպլի/ խտության մեծացումը, սպեկտրագրերում՝ միջին և բարձր հաճախությամբ ալիքների սպեկտրի փոքրացումը և ցածր հաճախությամբ ալիքների սպեկտրային խտության բարձրացումը: Փորձնական խմբի սովորողների ռիթմո-, սկատեր-, և ավտոկոռելագրերի փոփոխությունները կրում են նույնատիպ, բայց ավելի թույլ արտահայտված բնույթ, քան ստուգիչ խմբում (նկ.4):

Այսպիսով, ԿԱՀ ստացած սաների ԼՑ-ի մեծությունը՝ ստուգիչ խմբի համեմատ նախաքննական շրջանում նվազել է 7,43%-ով, հետքննական շրջանում՝ 23,33%-ով:

Ինչպես երևում է ստացված տվյալներից՝ հետազոտվողների երկու խմբում էլ սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխությունները կրել են միատուրված բնույթ, սակայն փորձնական խմբում սրտի ռիթմը բնութագրող մեծությունների փոփոխություններն ավելի թույլ են արտահայտված եղել:

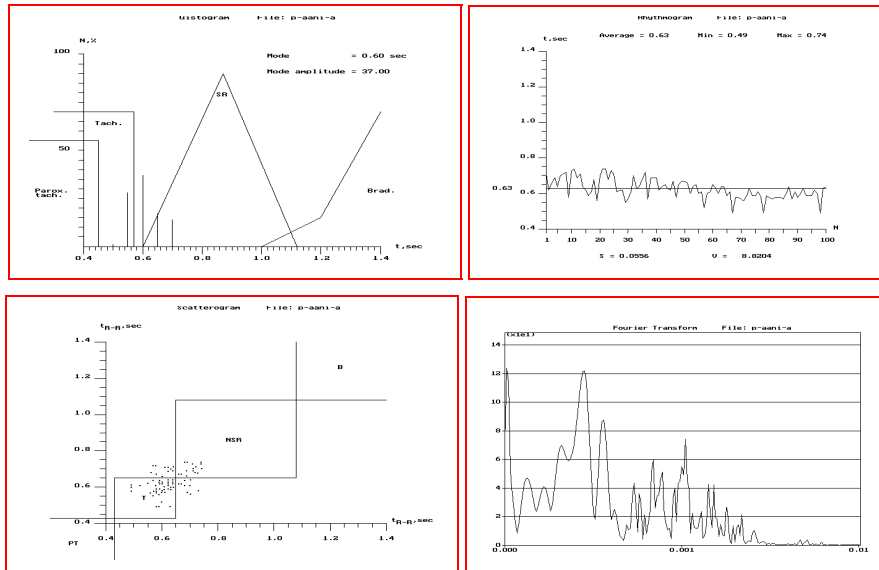
Ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ ԼՑ-ի առավել արտահայտված փոփոխություններն, ըստ երևույթին, կարող են դիտվել որպես ձևավորվող գերլարվածության նկատմամբ աշակերտների օրգանիզմի պատասխան ռեակցիա:

Այսպիսով, քննական լարվածության հաղթահարումը վարժարանային ուսուցմամբ սովորողների մոտ ուղեկցվում է գործառական համակարգերի բարձր լարվածությամբ, սրտի ռիթմի կարգավորման կենտրոնական մեխանիզմների և սիմպաթիկ օղակի ակտիվության գերակշռմամբ, որն առավել արտահայտված է ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ:

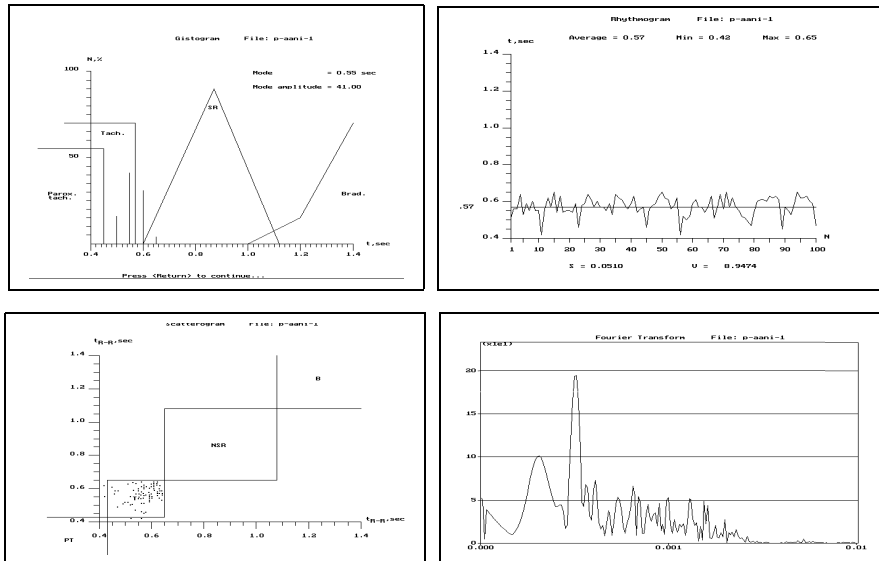
Քննական շրջանում վարժարանականների ստուգիչ խմբում գերծանրաբեռնվածությունը և մեծ ծավալի տեղեկատվության յուրացումը վարժարանականներին տրվում են ՏՖիզիոլոգիական բարձր գնով/ կենտրոնական նյարդային ու վեգետատիվ ապահովման համակարգերի լարվածությամբ և գերլարվածությամբ: Փորձնական խմբի աշակերտների մոտ ԿԱՀ-ի օգտագործումը նպաստում է պարասիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվացմանը, որն ուղղված է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի գերլարվածության կանխարգելմանը: Ստացված տվյալների վերլուծությունից պարզվում է, որ աշակերտների հուզական լարվածությունն առաջանում է քննությունը սկսվելուց 2-3 օր առաջ և պահպանվում ողջ քննաշրջանի ընթացքում, որի իրականացմանը մասնակցում են ինչպես սիմպաթոադրենալային, այնպես էլ խոլիներգիկ համակարգերը: Դրա վկայությունն է կարգավորիչ համակարգերի լարվածության ցուցիչ, AMo-ի բարձր մակարդակը: Քննական լար-

վածության ընթացքում վարժարանականների սրտի ռիթմի ինտեգրալային բնութագրերի համանման ուղղվածություն է դիտվել նաև մի շարք հեղինակների հետազոտություններում [2,4,9]:

I



II



I – R-R ինտերվալների միջին մեծությունը՝ 0.63 վ; ՄԿՀ – 84 զ/ր; մոդա (Mo)- 0.6; մոդայի ամպլիտուդա (AMo) – 37; R-R ինտերվալների առավելագույն արժեքը – 0.74 վ; R-R ինտերվալների նվազագույն արժեքը – 0.49 վ; S – 0.056; վարիացիոն գործակից (V) – 8.82; L3 – 123.3; ՌՎՑ – 6.67; ԿԳԱՑ – 61.67; ՎՀՑ – 148.0:

II – R-R ինտերվալների միջին մեծությունը՝ 0.57 վ; ՄԿՀ – 93 զ/ր; մոդա (Mo)- 0.55; մոդայի ամպլիտուդա (AMo) – 41; R-R ինտերվալների առավելագույն արժեքը – 0.65 վ; R-R

ինտերվալների նվազագույն արժեքը – 0.42 վ; S – 0.051; վարիացիոն գործակից (V) – 8.95; L3 – 162.06; ՌՎՑ – 7.91; ԿԳԱՑ – 74.55; ՎՀՑ – 178.26:

Նկար 4. IX դասարանի փորձնական խմբի աշակերտուհի Ն.Պ.-ի սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխությունները քննական լարվածության պայմաններում; I – համեմատաբար հանգիստ ուսումնական օրվա ընթացքում, II – քննությունից առաջ

Մեր կողմից ստացված արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ ինտենսիվ ուսուցման ռեժիմով աշխատող դպրոցներում ՖԲնության գանձեր՝ հակասթրեսային թեյը հնարավորություն է ընձեռում ոչ միայն մեղմել ինտենսիվ ուսուցման բացասական ազդեցությունը, այլև բարելավել վարժարանականների առողջական վիճակը և ինքնազգացողությունը:

Մեր կողմից ստացված տվյալները ըստ Սպիլբերգեր-Խանինի թեստաշարի ցույց են տալիս, որ նախաքննական շրջանում բոլոր դասարաններում բարձր և շատ բարձր ԻԱՄ ունեցող աշակերտների թիվն աճել է, որն ավելի ցայտուն արտահայտված է ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ: ՏԱնհանգստությունն՝ արտահայտում է վտանգի սպասման վիճակ, ձևավորվում է ներքին կոնֆլիկտային հակասությունների հիման վրա և հանդիսանում է ներոզների տարբեր ձևերի հիմքը: Քննական շրջանում ԿԱՀ ընդունած բոլոր դասարաններում զգալի ավելացել է միջին ԻԱՄ ունեցող աշակերտների թիվը, միևնույն ժամանակ բարձր և շատ բարձր ԻԱՄ ունեցողների թիվը նվազել է: Այսինքն, ԿԱՀ-ը մեղմել է քննաշրջանում աշակերտների մոտ առաջացող քննական լարվածությունը հատկապես վարժարանականների մոտ, քանի որ ի տարբերություն հանրակրթական դպրոցի սաների քննաշրջանում նրանց մոտ դիտվել է ավելի արտահայտված լարվածություն: Նախաքննական շրջանում ԿԱՀ չստացած խմբում (ստուգիչ խումբ) դիտվել է L3-ի, AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի և ՎՀՑ-ի արժեքների աճ: Հետքննական շրջանում L3-ի մեծությունը նվազել է, սակայն ելակետային տվյալների համեմատ մնացել է բավականին բարձր: ԿԱՀ օգտագործած խմբերի հետազոտվողների մոտ նախաքննական շրջանում L3-ի աճը ստուգիչի համեմատությամբ ավելի մեղմ է եղել, իսկ հետքննական շրջանում դիտվում է ելակետային տվյալների վերականգնման միտում: Նախաքննական շրջանում հետազոտվողների մոտ ԿԱՀ չստացած խմբում L3-ի մեծությունը եղել է բարձր՝ հարմարողական փոփոխությունների սահմաններում, իսկ ԿԱՀ ընդունած խմբերում L3-ի մեծությունը եղել է ստուգիչի համեմատությամբ ցածր հարմարողական փոփոխությունների սահմաններում: Հետքննական շրջանում ԿԱՀ չստացած խմբում հետազոտվողների մոտ L3-ի մեծությունը գտնվել է համեմատաբար բարձր հարմարողական փոփոխությունների սահմաններում, իսկ ԿԱՀ ընդունած

խմբում՝ հարմարողական փոփոխությունների սահմաններում: Վարժարանում ԿԱՀ օգտագործած խմբերում նախաքննական շրջանում ԼՑ-ի աճը ստուգիչի համեմատությամբ ավելի քիչ է եղել, իսկ հետքննական շրջանում ԼՑ-ի մեծությունն իջել է նախաքննականի համեմատ՝ մնալով ելակետային արժեքից որոշ չափով բարձր: Հետքննական շրջանում ԼՑ-ի, AMo-ի որոշակի նվազումը և Mo-ի աճը վկայում են այն մասին, որ ԿԱՀ-ի օգտագործումը նպաստում է պարասիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվացմանը, որն ուղղված է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի գերլարվածության կանխարգելմանը: ԿԱՀ ընդունած աշակերտների ռիթմո-, սկատեր- և ավտոկոռելագրերի փոփոխությունները կրում են ավելի թույլ արտահայտված բնույթ, քան չընդունածներինը:

Վարժարանականների ստուգիչ խմբում սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ և կենտրոնական մեխանիզմների ակտիվության բարձրացման մասին են վկայում հետազոտվողներից շատերի ռիթմոգրերում կարդիոինտերվալների շեղումը տախիկարդիայի կողմը՝ պարօքսիդային տախիկարդիայի հակամաք, Ֆավտոռեգրեսիոն ամպլի խտացման մեծացումը սկատերգրերի վրա, սպեկտրագրերում՝ ցածր և միջին հաճախության բաղադրիչների սպեկտրների հզորության մեծացումը: Վերջիններիս գերիշխումը նույնպես վկայում է կարգավորման կենտրոնական բաժնի բարձր մակարդակի մասին և կապված է անոթաշարժիչ կենտրոնների լարվածության ու ռենին-անգիոտենզինային համակարգի ակտիվության հետ՝ պայմանավորված ենթատեսաթումբ-լիմֆիական և կեղևային կառուցվածքների գործունեությամբ [11, 12]:

Այսպիսով, քննաշրջանում վարժարանականների մոտ գերծանրաբեռնվածությունը և մեծ ծավալի տեղեկատվության յուրացումն իրականանում է Ֆֆիզիոլոգիական մեծ գնով՝ կենտրոնական նյարդային ու վեգետատիվ ապահովման համակարգերի լարվածությամբ և գերլարվածությամբ:

Այսպիսով, մեր կողմից ստացված արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ ինտենսիվ ուսուցման ռեժիմով աշխատող դպրոցներում ՖԲՆության գանձեր՝ հակասթրեսային թեյը մեղմում է ինտենսիվ ուսուցման բացասական ազդեցությունը սրտի ռիթմը կարգավորող մեխանիզմների վրա, բարելավում աշակերտների առողջական վիճակը, իջեցնում է սովորողների անհանգստության մակարդակը և նպատակահարմար է գործածել այն հանրակրթական և վարժարանային ուսուցման պայմաններում սովորող երեխաների մտավոր և հուզական ծանրաբեռնվածությամբ պայմանավորված սթրեսը կանխարգելելու նպատակով:

Поступила 16.05.11

**Изменения интегральных показателей ритма сердца гимназистов
в ситуации экзаменационного стресса и их коррекция помощью
биологически активной добавки**

Э.С. Геворкян, С.М. Минасян, Л.Э. Гукасян, Н.Н. Ксаджикян

В работе показано, что применение учащимися в экзаменационный период в качестве БАД антистрессорного чая из сбора лекарственных трав "Сокровища природы" приводит к положительным сдвигам в психофизиологическом состоянии последних, уменьшает выраженность напряжения симпато-адреналовой системы, оказывает оптимизирующее влияние на механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы организма. В связи с этим в ситуации стресса, наряду с другими БАД, вышеуказанный сбор может быть рекомендован к применению в качестве неспецифического адаптогена.

**Changes of heart rhythm integral indices of students in the stressful
situation of examinations and their regulation with a biologically
active additive**

E.S. Gevorgyan, S.M. Minasyan, L.E. Gukasyan, N.N. Ksadjikyan

It is shown that use of antistress tea containing a gathering of medicinal plants "Treasure of the Nature" as a biologically active additive by students during the examination period leads to positive shifts in their psychological condition, provides reduction of expressiveness of sympathoadrenal system's strain, renders optimizing influence on mechanisms of regulation of cardiovascular system. In this connection in a situation of stress alongside with other biological active additives the aforesaid gathering can be recommended as a nonspecific adaptogen.

Գրականություն

1. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клицкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984: 221.
2. *Геворкян Э.С., Даян А.В., Адамян Ц.И. и др.* Влияние экзаменационного стресса на психофизиологические показатели и ритм сердца студентов. Журнал высшей нервной деятельности, 2003, т. 53, 1, с.46-50.
3. *Дадали В.А., Макаров В.Г.* Биологически активные вещества лекарственных растений как фактор детоксикации организма. Вопросы питания, 2003, 72(5), с. 49-55.
4. *Зорина И.Г.* Особенности психофизиологического статуса школьников, обучающихся в учебных заведениях разных типов. Гигиена и санитария, 2008, 3, с. 75-77.
5. *Колбанов В.В.* Саморегуляция на основе биологической обратной связи как средство повышения психоэмоциональной устойчивости человека. Валеология, 2002, 1, с.27-30.
6. *Кушнерова Н.Ф., Агапов Я.В., Селезнев Л.Н. и др.* Получение и проверка эффективности психофизиологического действия пищевых добавок, получаемых из дикоросов Дальневосточного региона России. Валеология, 2002, 4, с. 70-74.
7. *Осадчая Е.А.* Материалы по адаптации к учебному процессу и валеологические показатели здоровья студентов различных психофизиологических групп. Валеология, 2003, 4, с. 16-21.
8. *Степанова М.И., Куинджи Н.Н., Ильин А.Г. и др.* Гигиенические проблемы реформирования школьного образования. Гигиена и санитария, 2000, 1, с. 40-44.
9. *Юматов Е.А., Кузьменко В.А., Бадиков В.И. и др.* Экзаменационный стресс у студентов. Физиология человека, 2001, т. 27, 2, с. 104-111.
10. *Яковлев Б.Н., Литовченко О.Г.* Психофизиологическая характеристика уровня работоспособности студентов. Гигиена и санитария, 2008, 1, с. 60-63.
11. *Rosch H.J.* The pulse of stress. Health and stress. The Newsletter of Am. Inst. of Stress, 1996,12: 1-8.
12. *Van Ravenswaaij C.M.A., Kollee L.A., Hopman J.C.V. et al.* Heart rate variability. Ann. Int. Med., 1993, 118, p. 436-447.

ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերը

Կ. Կ. Ավագյան

*ԵՊԲՀ, դատական բժշկության ամբիոն
375025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր՝ ուսանող, ֆիզիկական զարգացում, սքրինինգ մեթոդ

Ինչպես հայտնի է, առողջական վիճակի գնահատման կարևոր ցուցանիշներից մեկը ֆիզիկական զարգացումն է, որը թույլ է տալիս բնութագրել օրգանիզմի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակը, և, արտահայտելով բնակչության սոցիալ-հիգիենիկ բարեկեցությունը, համարվում է *բնակչության առողջական վիճակի զգայուն ինդիկատոր* [8]: Հանրահայտ է, որ անհատի աճն ու զարգացումն իրագործվում է գենետիկ ծրագրին համապատասխան, սակայն ամբողջական ձևավորումը տեղի է ունենում միջավայրային բազմաթիվ գործոնների ազդեցության ներքո [1, 2, 5, 6, 7, 12, 13]: Կասկած չի հարուցում այն փաստը, որ ֆիզիկական զարգացման անբարենպաստ փոփոխությունները, որպես կանոն, զուգակցվում են առողջական վիճակի շեղումների հետ, և որքան արտահայտված են ֆիզիկական զարգացման շեղումները, այնքան մեծ է այս կամ այն հիվանդության զարգացման հավանականությունը [6]: Խիստ անհանգստացնող է այն փաստը, որ ըստ բազմաթիվ աշխատանքների տվյալների աճող սերնդի ֆիզիկական զարգացման մակարդակի անբարենպաստ միտում է նկատվում [3, 9], որը հիմնականում արտահայտվում է մարմնի զանգվածի դեֆիցիտով կամ ավելցուկով [4],

Ուստի, հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ֆիզիկական զարգացման վրա մշտապես ազդում են բազմաթիվ միջավայրային և սոցիալ-հիգիենիկ գործոններ (պետության տնտեսական իրավիճակը, բժշկական սպասարկման մակարդակն ու մատչելիությունը և այլն), աճող սերնդի ֆիզիկական զարգացման մակարդակը պետք է մշտապես գտնվի ուսումնասիրողների ուշադրության կենտրոնում:

Հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել և գնահատել ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունն անցկացվել է Երևանի, Իջևանի, Գյումրիի և Ստեփանակերտի պետական բուհերում սովորող 3302 ուսանողների շրջանում:

Ուսանողների ֆիզիկական զարգացումը գնահատվել է ըստ Ի.Մ. Սեչենովի անվան Մոսկվայի բժշկական ակադեմիայի երեխաների և դեռահասների հիգիենայի ամբիոնի կողմից մշակված մեթոդի [11], հաշվի առնելով Յու.Ա. Յամպոլսկայայի (1996) հանձնարարականները, համաձայն որի նշված մեթոդը և դրա օգնությամբ մշակված ռեգրեսիայի մոդելն իզագծված տարածաշրջանային սանդղակներն այսօր ֆիզիկական զարգացման պոպուլյացիոն մոնիտորինգի առավել հուսալի միջոցն են: Անթրոպոմետրիկ հետազոտության ընթացքում անցկացվել է սոմատոմետրիկ (հասակ, քաշ) ցուցանիշների հետազոտություն: Անթրոպոմետրիկ նյութերի հավաքումը կատարվել է ընդհանրացնող մեթոդով [10]:

Վերը նշված մեթոդի համաձայն առանձնացվել են ֆիզիկական զարգացման հետևյալ խմբերը՝

- նորմալ ֆիզիկական զարգացում (մարմնի զանգվածը տատանվում է $M-1\sigma_R$ -ից մինչև $M+2\sigma_R$ սահմաններում),
- մարմնի զանգվածի ավելցուկ (մարմնի զանգվածը մեծ է $M+2\sigma_R$ -ից),
- մարմնի զանգվածի պակաս (մարմնի զանգվածը փոքր է $M-1\sigma_R$ -ից),
- ցածր հասակ (մարմնի հասակը ցածր է $M-2\sigma$ -ից):

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ուսանողների ֆիզիկական զարգացման ուսումնասիրության արդյունքների վերլուծությունից պարզվեց, որ մեր կողմից ուսումնասիրված բոլոր շրջանների ուսանողների հետազոտվող տարիքային խմբերում տղաները սոմատոմետրիկ ցուցանիշներով վիճակագրորեն հավաստի առաջ են նույն տարիքային խմբերի աղջիկների ֆիզիկական զարգացման համապատասխան ցուցանիշներից (աղ. 1):

Ուսանողների ֆիզիկական զարգացման սոմատոմետրիկ միջին ցուցանիշներն ըստ տարիքային խմբերի

Սեռ	Ցուցանիշ	Տարիքային խմբեր				
		17 տ.	18տ.	19տ.	20տ.	21-25տ.
		M ± m σ	M ± m σ	M ± m σ	M ± m σ	M ± m σ
Տղաներ	ՄՀ (սմ)	172.81±0.38 σ = 5.51	173.63±0.44 σ = 5.49	174.52±0.42 σ = 5.79	175.13±0.48 σ = 5.08	175.84±0.41 σ = 5.67
	ՄԶ (կգ)	64.52±0.42 σ = 7.85	66.69±0.43 σ = 6.02	67.96±0.48 σ = 5.73	69.08±0.63 σ = 6.94	69.61±0.57 σ = 7.17
Աղջիկներ	ՄՀ (սմ)	161.85±0.36* σ = 5.43	162.09±0.41* σ = 5.42	162.35±0.40* σ = 5.42	162.35±0.49* σ = 4.75	162.46±0.52* σ = 4.61
	ՄԶ (կգ)	54.63±0.41** σ = 6.60	55.37±0.42** σ = 5.83	55.78±0.52** σ = 6.23	55.67±0.52** σ = 6.10	55.56±0.48** σ = 6.85

Ծանուցում. * Տարբերությունը սեռերի ՄՀ- ցուցանիշների միջև հավաստի է (P<0.05)

** Տարբերությունը սեռերի ՄԶ- ցուցանիշների միջև հավաստի է (P<0.05)

Հետազոտված տարբեր շրջանների տղաների տարիքային խմբերում ֆիզիկական զարգացման ցուցանիշների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ տարիքին զուգահեռ մեծանում են նաև սոմատոմետրիկ (հասակ և մարմնի զանգված) միջին ցուցանիշները: Ինչպես երևում է աղ. 1-ից, տղաների մարմնի հասակի միջին ցուցանիշները 5 տարիքային խմբերում տատանվում են 172.81±0.38սմ-ից մինչև 175.84±0.41սմ-ի սահմաններում: Մարմնի զանգվածի միջին ցուցանիշները գտնվում են 64.52±0.42կգ-ից մինչև 69.61±0.57կգ-ի սահմաններում: Առանձին տարածաշրջանների տղաների սոմատոմետրիկ ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը ցույց տվեց (աղ. 2), որ Գյումրիի տղաները ինչպես հասակի, այնպես էլ մարմնի զանգվածի միջին ցուցանիշներով (թեև վիճակագրորեն ոչ հավաստի) զիջում են մնացած հետազոտված շրջանների տղաների համապատասխան ցուցանիշներին: Այսպես, գյումրեցիների հասակի և մարմնի զանգվածի միջին ցուցանիշները կազմել են համապատասխանաբար 173.92±0.41սմ և 66.51±0.49կգ, մինչդեռ մնացած շրջանների տղա-ուսանողների դեպքում այս ցուցանիշները գտնվում են համապատասխանաբար 174.25±0.43սմ-ից մինչև 174.80±0.42սմ-ի և 67.13±0.51կգ-ից 68.57±0.56կգ-ի սահմաններում:

Ուսանողների ֆիզիկական զարգացման սոմատոմետրիկ միջին ցուցանիշներն ըստ տարիքային խմբերի (տղաներ)

Քաղաք-ներ	Ցուցանիշներ	Սոմատոմետրիկ միջին ցուցանիշները	Տարիքային խմբերը				
			17 տ.	18 տ.	19տ.	20 տ.	21-25 տ.
			M ± m σ	M ± m σ	M ± m σ	M ± m σ	M ± m σ
Երևան	ՄՀ (սմ)	174.80 ± 0.42 σ = 5.35	173.02 ± 0.29 σ = 5.70	174.11 ± 0.41 σ = 5.21	175.05 ± 0.51 σ = 5.39	175.72 ± 0.47 σ = 4.92	176.08 ± 0.44 σ = 5.55
	ՄՁ (կգ)	68.57 ± 0.56 σ = 7.18	64.69 ± 0.45 σ = 8.97	67.66 ± 0.44 σ = 5.65	69.31 ± 0.53 σ = 5.64	70.44 ± 0.74 σ = 7.64	70.75 ± 0.64 σ = 7.99
Գյումրի	ՄՀ (սմ)	173.92 ± 0.41 σ = 5.60	172.31 ± 0.39 σ = 5.42	173.11 ± 0.46 σ = 5.18	173.96 ± 0.35 σ = 6.27	174.55 ± 0.51 σ = 5.23	175.67 ± 0.34 σ = 5.87
	ՄՁ (կգ)	66.51 ± 0.49 σ = 6.72	63.91 ± 0.35 σ = 7.52	65.23 ± 0.47 σ = 6.54	66.67 ± 0.48 σ = 5.91	67.83 ± 0.61 σ = 6.81	68.91 ± 0.56 σ = 6.82
Իջևան	ՄՀ (սմ)	174.58 ± 0.42 σ = 5.48	173.01 ± 0.44 σ = 5.25	173.88 ± 0.42 σ = 6.27	174.95 ± 0.39 σ = 5.64	175.23 ± 0.45 σ = 4.89	175.83 ± 0.41 σ = 5.37
	ՄՁ (կգ)	68.08 ± 0.46 σ = 6.45	65.21 ± 0.41 σ = 7.23	67.70 ± 0.36 σ = 5.92	68.56 ± 0.42 σ = 5.63	69.30 ± 0.58 σ = 6.52	69.61 ± 0.52 σ = 6.97
Ստեփանակերտ	ՄՀ (սմ)	174.25 ± 0.43 σ = 5.58	172.93 ± 0.41 σ = 5.62	173.41 ± 0.46 σ = 5.28	174.11 ± 0.42 σ = 5.84	175.01 ± 0.48 σ = 5.28	175.77 ± 0.39 σ = 5.88
	ՄՁ (կգ)	67.13 ± 0.51 σ = 6.61	64.28 ± 0.47 σ = 7.68	66.15 ± 0.43 σ = 5.96	67.31 ± 0.48 σ = 5.75	68.74 ± 0.57 σ = 6.78	69.18 ± 0.55 σ = 6.89

Աղջիկների 5 տարիքային խմբերում (աղ. 1) հասակային միջին ցուցանիշներից ամենացածրը արձանագրվել է 17 տարեկանների մոտ և կազմել է 161.85±0.36սմ, իսկ մնացած տարիքային խմբերում նրանք գրեթե հաստատուն են (162.09±0.41սմ-ից մինչև 162.46±0.52սմ): 17 տարեկանների խումբն աչքի է ընկնում նաև մարմնի զանգվածի ցուցանիշների փոքր արժեքով (54.63±0.41կգ), մինչդեռ մնացած խմբերում մարմնի զանգվածի ցուցանիշը գտնվում է 55.37±0.42կգ-ից 55.78±0.52կգ-ի սահմաններում: Հետազոտված շրջանների ուսանողուհիների ֆիզիկական զարգացման սոմատոմետրիկ ցուցանիշների համեմա-

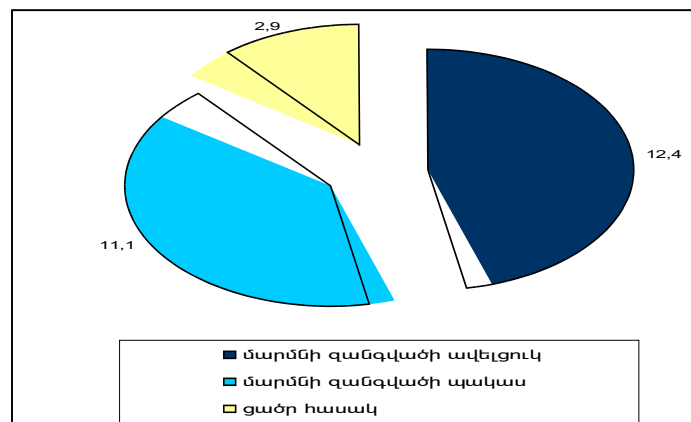
տական վերլուծությունից պարզ դարձավ (աղ. 3), որ ինչպես և տղաների դեպքում, առավել ցածր ցուցանիշներով (թեև վիճակագրորեն ոչ հավաստի) աչքի են ընկնում Գյումրիի ուսանողուհիները, որոնց հասակի և մարմնի զանգվածի միջին ցուցանիշները կազմել են համապատասխանաբար 161.54 ± 0.43 սմ և 54.78 ± 0.47 կգ, մինչդեռ մնացած տարածաշրջանների ուսանողուհիների դեպքում այս ցուցանիշները գտնվում են համապատասխանաբար 162.32 ± 0.51 սմ-ից մինչև 162.63 ± 0.39 սմ-ի և 55.21 ± 0.46 կգ-ից 55.89 ± 0.45 կգ-ի սահմաններում:

Աղյուսակ 3

Ուսանողների ֆիզիկական զարգացման սոմատոմետրիկ միջին ցուցանիշներն ըստ տարիքային խմբերի (աղջիկներ)

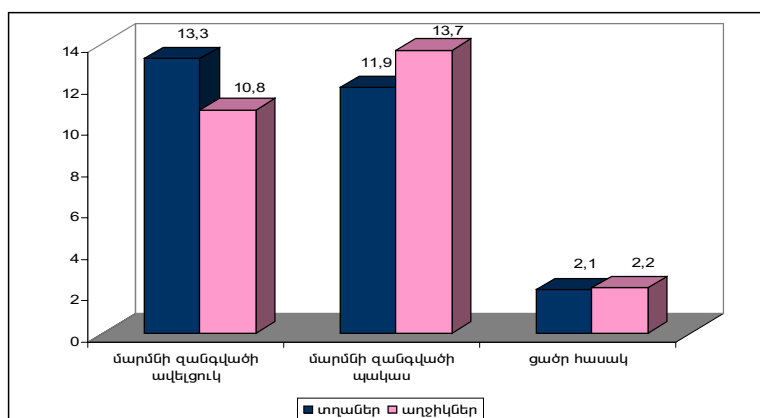
Քաղաքներ	Ցուցանիշներ	Սոմատոմետրիկ միջին ցուցանիշներ	Տարիքային խմբեր				
			17 տ.	18 տ.	19 տ.	20 տ.	21-25 տ.
			$M \pm m$ σ	$M \pm m$ σ	$M \pm m$ σ	$M \pm m$ σ	$M \pm m$ σ
Երևան	ՄՀ (սմ)	162.63 ± 0.39 $\sigma = 5.21$	162.06 ± 0.27 $\sigma = 5.18$	162.36 ± 0.38 $\sigma = 5.16$	162.92 ± 0.49 $\sigma = 5.49$	162.92 ± 0.49 $\sigma = 5.49$	162.87 ± 0.33 $\sigma = 4.71$
	ՄՁ (կգ)	55.74 ± 0.48 $\sigma = 6.53$	55.28 ± 0.39 $\sigma = 7.40$	55.75 ± 0.42 $\sigma = 5.75$	56.06 ± 0.56 $\sigma = 6.26$	56.06 ± 0.56 $\sigma = 6.26$	55.57 ± 0.48 $\sigma = 6.96$
Գյումրի	ՄՀ (սմ)	161.54 ± 0.43 $\sigma = 5.01$	161.25 ± 0.35 $\sigma = 5.26$	161.54 ± 0.44 $\sigma = 5.09$	161.63 ± 0.37 $\sigma = 5.68$	161.53 ± 0.45 $\sigma = 4.32$	161.78 ± 0.56 $\sigma = 4.67$
	ՄՁ (կգ)	54.78 ± 0.47 $\sigma = 6.07$	53.91 ± 0.41 $\sigma = 6.23$	54.67 ± 0.47 $\sigma = 5.94$	55.17 ± 0.49 $\sigma = 5.94$	54.95 ± 0.51 $\sigma = 5.62$	55.19 ± 0.49 $\sigma = 6.61$
Իջևան	ՄՀ (սմ)	162.39 ± 0.41 $\sigma = 5.12$	161.97 ± 0.33 $\sigma = 5.89$	162.24 ± 0.41 $\sigma = 5.74$	162.57 ± 0.35 $\sigma = 5.21$	162.49 ± 0.44 $\sigma = 4.22$	162.66 ± 0.48 $\sigma = 4.52$
	ՄՁ (կգ)	55.89 ± 0.45 $\sigma = 5.98$	55.19 ± 0.40 $\sigma = 6.29$	55.83 ± 0.45 $\sigma = 5.45$	56.27 ± 0.51 $\sigma = 5.98$	56.11 ± 0.49 $\sigma = 5.61$	56.03 ± 0.42 $\sigma = 6.59$
Ստեփանակերտ	ՄՀ (սմ)	162.32 ± 0.51 $\sigma = 5.16$	162.11 ± 0.48 $\sigma = 5.39$	162.23 ± 0.39 $\sigma = 5.67$	162.27 ± 0.37 $\sigma = 5.28$	162.46 ± 0.59 $\sigma = 4.96$	162.51 ± 0.69 $\sigma = 4.50$
	ՄՁ (կգ)	55.21 ± 0.46 $\sigma = 6.71$	54.15 ± 0.43 $\sigma = 6.51$	55.24 ± 0.31 $\sigma = 6.17$	55.62 ± 0.53 $\sigma = 6.73$	55.57 ± 0.53 $\sigma = 6.89$	55.45 ± 0.51 $\sigma = 7.25$

Հայտնի է, որ որքան արտահայտված են ֆիզիկական զարգացման շեղումները, այնքան մեծ է այս կամ այն հիվանդության զարգացման հավանականությունը: Ուստի, մեր կողմից կատարվեց ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերի համեմատական վերլուծություն՝ սքրինինգ մեթոդի օգնությամբ: ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերի վերլուծությունը (նկ. 1) ցույց տվեց, որ մարմնի զանգվածի ավելցուկ ունեցողները կազմում են 12.4±1.4%, մարմնի զանգվածի պակաս ունեցողները՝ 11.1±1.4%, իսկ ցածր հասակ ունեն ուսանողների 2.9±0.7%-ը:



Նկ. 1. ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերը (%)

Ֆիզիկական զարգացման տարբեր տեմպերի գենդերային ներխառնված վերլուծությունը պարզեց (նկ. 2), որ մարմնի զանգվածի ավելցուկ ունեն տղաների 13.3±1.2%-ը, մարմնի զանգվածի պակաս՝ 11.9±1.2%, իսկ ցածր հասակ ունեցող տղաները կազմել են 2.1±0.6%:



Նկ. 2. Տղա-ուսանողների և աղջիկ-ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերը (%)

Աղջիկների խմբում այդ թվերը համապատասխանաբար կազմել են՝ 10.8±1.4%, 13.7±1.2% և 2.2±0.4%:

Հարկ է նշել, որ Երևանի ուսանողների շրջանում մարմնի զանգվածի ավելցուկ հայտնաբերվել է ուսանողների 12.2%-ի շրջանում, մարմնի զանգվածի պակաս՝ 12.9%-ի մոտ և ցածր հասակ գրանցվել է 1.8%-ի դեպքում: Գյումրիի ուսանողների շրջանում այս տեմպերը կազմում են համապատասխանաբար 10.2, 14.3 և 4.1%, Իջևանի ուսանողների շրջանում՝ 14.5, 7.8 և 2.1%, իսկ Ստեփանակերտի ուսանողների դեպքում՝ 11.3%, 13.7% և 3.8% (աղ. 4):

Աղյուսակ 4

ՀՀ և ԼՂՀ տարբեր քաղաքների ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերը (%)

Ֆիզիկական զարգացման տեմպեր	Քաղաք			
	Երևան	Գյումրի	Իջևան	Ստեփանակերտ
Մարմնի զանգվածի ավելցուկ	12.2	10.2	14.5	11.3
Մարմնի զանգվածի պակաս	12.9	14.3	7.8	13.7
Ցածր հասակ	1.8	4.1	2.1	3.8

Այսպիսով, ուսանողների հետազոտված տարիքային խմբերում ֆիզիկական զարգացման ցուցանիշների ուսումնասիրությունը ցույց

տվեց, որ ինչպես տղաների, այնպես էլ աղջիկների դեպքում տարիքին զուգահեռ մեծանում են նաև սոմատոմետրիկ միջին ցուցանիշները:

Ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերի համեմատական վերլուծությունը սրբինինգ մեթոդի օգնությամբ բացահայտեց, որ ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների 12.4%-ը ունեն մարմնի զանգվածի ավելցուկ, նրանց 11.1%-ը՝ մարմնի զանգվածի պակաս, իսկ ցածր հասակ ունեն ուսանողների 2.9%-ը:

Поступила 26.07.11

Темпы физического развития студентов, учащихся в вузах РА и НКР

К.К. Авагян

Целью данной работы было исследование и оценка темпов физического развития студентов, учащихся в вузах РА и НКР. У 3302 студентов Еревана, Иджевана, Гюмри и Степанакерта были исследованы соматометрические показатели, на основании которых, используя скрининг метод, они были распределены по четырем группам: нормальное физическое развитие, избыток массы тела, дефицит массы тела и низкий рост. Анализ данных физического развития студентов показал, что как среди юношей, так и среди девушек с возрастом увеличиваются соматометрические (рост и масса) средние показатели. Сравнительный анализ данных темпов физического развития показал, что 12.4% студентов РА и НКР имеют избыток массы тела, 11.1% – дефицит массы тела, а низкий рост имеют 2.9% студентов.

The rates of physical development of students studying at higher educational establishments of RA and NKR

K.K. Avagyan

The aim of the following research was to investigate and evaluate the physical development of students studying at higher educational establishments of RA and NKR. The study was conducted among 3302 students of Yerevan, Ijevan, Gyumri and Stepanakert. Somatometric (height and weight) indicators were investigated at first and, based on these data and using screening methods, the students were distributed into four groups:

normal physical development, excess of body weight, deficiency of body weight and low height. Analysis of data of the physical development of students showed that in both boys and girls the average values of somatometric increase with the age. Comparative analysis of the rates of physical development has shown that 12.4% of students of RA and NKR have excess of body weight, 11.1% deficiency of body weight and 2.9% of the students are at low height.

Գրականություն

1. *Аг-оол Е.М.* Влияние социально-гигиенических, экологических факторов на состояние здоровья и физическое развитие школьников Республики Тыва. Гигиена и санитария, М., 2007, 1, с. 64-67.
2. *Баранов А.А.* Окружающая среда и здоровье . Педиатрия, 1994, 5, с. 5-6.
3. *Гигуз Т.Л., Поляков А.Я., Богачанов Н.Д.* Динамика физического развития учащихся школ города Новосибирска . Гигиена и санитария, М., 2003, 3, с. 50-52.
4. *Горькавая А.Ю., Тригорлый С.Н., Кириллов О.И.* Показатели физического развития и адаптации сердечно-сосудистой системы студентов медицинского университета во Владивостоке. Гигиена и санитария, М., 2009, 1, с. 58-60.
5. *Давыденко Л.А.* Физическое развитие и здоровый образ жизни подросткового населения. Материалы IX съезда педиатров России, М., 2001, с. 173-174.
6. *Киения А.И., Заика Э.М., Мельник В.А.* Влияние социально-гигиенических факторов на показатели физического развития детей и подростков. Гигиена и санитария, М., 2001, 2, с. 61-62.
7. *Кутепов Е.Н.* Проблемы диагностики донозологических и преморбидных состояний в связи с воздействием факторов окружающей среды. Гигиена и санитария, М., 1993, 1, с. 6-9.
8. *Кучма В.Р.* Формирование здоровья детей и подростков в современных социальных и эколого-гигиенических условиях, М., ММА им. И.М. Сеченова, 1996.
9. *Лукманова Н.Б.* Оценка показателей физического развития учащихся выпускных классов общеобразовательной школы. Материалы Сателлитного симпозиума XX Съезда физиологов России „Экология и здоровье”, М., 2007.
10. *Ставицкая А.Б., Арон Д.И.* Методика исследования физического развития детей и подростков, М., 1959.
11. *Стромская Е.П., Властовский В.Г., Кардашенко В.Н.* Оценка физического развития по комплексной схеме. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге, М., 1999.
12. *Хисамов Э.Н., Мусалимова Р.С.* Некоторые аспекты образа жизни и состояния здоровья студентов. Гигиена и санитария, М., 2004, 4, с. 53-55.
13. *Шкарина В.В.* Образ жизни и заболеваемость студентов медицинского института. Сборник научных трудов, Горький, 1990.

Аминокислотный состав некоторых пищевых и лекарственных растений флоры Армении

А.Т.Кочикян¹, В.Т. Кочикян², А.В. Топчян¹

¹*Кафедра технологии лекарств ЕГМУ им. М.Гераци*

²*НПЦ “Армбиотехнология” НАН РА, ГНКО*

0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: аминокислоты, лекарственные растения, комплексный терапевтический эффект

Методы современной фармакологии позволяют определить конкретное действие (зачастую достаточно сильное), которое свойственно многим вторичным метаболитам (алкалоидам, гликозидам сердечного действия, сапонидам, антраценпроизводным, дубильным веществам, флавоноидам и другим биологически активным веществам), тогда как вещества мягкого действия, к которым относятся и нутриенты растительной пищи, как правило, не привлекают внимания фармакологов. Тем не менее растительные белки, цепочки аминокислот, а также небелковые аминокислоты всегда присутствуют в растительных продуктах и полученных из них галеновых препаратах – соках, сиропах, экстрактах, настоях, отварах. Несомненно, они участвуют в комплексном терапевтическом эффекте этих фитопрепаратов.

Изучена биологическая активность относительно небольшого количества аминокислот в лекарственных растительных объектах, тогда как зелёные растения могут синтезировать все известные на настоящее время аминокислоты (свыше 200), из которых 20 входят в состав белков [2]. Растения и микроорганизмы отличаются чрезвычайным разнообразием аминокислот, не входящих в состав белков, но содержащихся в клетках и тканях в свободном виде.

Питание белком, не содержащим какой-либо аминокислоты (питание не сбалансированное по аминокислотному составу), наряду с другими факторами приводит к заболеваниям и осложнениям различных патологий [20, 21]. Данных по аминокислотному составу лекарственных растений немного [11, 14].

Целью настоящей работы является выявление связи между содержанием аминокислот в пищевых растениях, являющихся одновременно и лекарственными, и их возможным влиянием на комплексный терапевтический эффект.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования являются консервированные 96% этиловым спиртом, а также спиртом с добавлением аскорбиновой или лимонной кислоты соки свежих плодов и ягод; экстракты плодов, корней, листьев и цветков, приготовленные методом перколяции из воздушно-сухого сырья с использованием 70% этилового спирта в качестве экстрагента:

- сок гибрида плодов черешни х вишни (*Prunus cerasus* х *Prunus avium*), консервированный 96% этанолом,
- сок гибрида плодов черешни х вишни (*Prunus cerasus* х *Prunus avium*), консервированный 96% этанолом с добавлением аскорбиновой кислоты,
- сок гибрида плодов черешни х вишни (*Prunus cerasus* х *Prunus avium*), консервированный 96% этанолом с добавлением лимонной кислоты,
- экстракт цветков бузины чёрной (*Sambucus nigra* L.),
- экстракт соцветий синяка красного (*Echium rubrum* L.),
- экстракт корневищ и корней девясила высокого (*Inula helenium* L.),
- сок плодов вишни обыкновенной (*Cerasus vulgaris* Mill.),
- экстракт листьев ореха грецкого (*Juglans regia* L.),
- экстракт столбиков с рыльцами кукурузы (*Zea mays* L.),
- сок плодов шелковицы чёрной (*Morus nigra* L.), консервированный 96% этиловым спиртом с добавлением аскорбиновой кислоты,
- сок плодов шелковицы чёрной (*Morus nigra* L.), консервированный этиловым спиртом с добавлением лимонной кислоты,
- экстракт плодов шелковицы чёрной (*Morus nigra* L.),
- экстракт плодов смородины чёрной (*Ribes nigrum* L.),

- экстракт плодов смородины черной (*Ribes nigrum L.*); экстрагент, консервированный 96% этиловым спиртом,
- сок плодов кизила (*Cornus mas L.*),
- экстракт незрелых плодов ореха грецкого (*Juglans regia L.*),
- сок плодов граната (*Punica granatum L.*), консервированный 96% этанолом,
- экстракт листьев шелковицы чёрной (*Morus nigra L.*),
- экстракт плодов бузины чёрной (*Sambucus nigra L.*),
- сок плодов облепихи (*Hippophae rhamnoides L.*), консервированный 96% этанолом,
- экстракт плодов бирючины обыкновенной (*Ligustrum vulgaris L.*),
- экстракт мякоти черного винограда (*Vitis vinifera L.*),
- экстракт косточек черного винограда (*Vitis vinifera L.*).

Содержание аминокислот и их состав определялись на автоматическом анализаторе аминокислот ААА Т 339 (Микротехна, н.п. Прага 4 – Модржаны, 1981).

Сухой остаток образцов для данного исследования определяли на приборе “KERN MLB 50-3”.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания аминокислот и их состава представлены в таблице.

Таблица

Аминокислотный состав некоторых пищевых и лекарственных растений

№	Аминокислоты												
		х вишни	Сок гибрида плодов черешни	х вишни + лимон. к-та	Сок гибрида плодов черешни	х вишни + аскорбин. к-та	Сок гибрида плодов черешни	Экстракт цветков бузины черной	Экстракт соцветий синяка красного	девяссила высокого	Экстракт корневищ и корней	Сок плодов вишни обыкновенной	Экстракт листьев ореха грецкого
		С	рыльцами кукурузы	Экстракт столбиков	+ аскорбин. к-та	Сок плодов шелковицы черной	+ лимон. к-та	Сок плодов шелковицы черной	Экстракт плодов шелковицы черной				
1.	Asp	8,91	8,32	10,10	72,48	23,76	29,70	6,53	-	56,44	243,61	188,95	36,84
2.	Thr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.	Ser	262,74	273,39	259,18	390,56	72,07	175,75	191,73	35,50	122,49	347,24	391,27	124,98
4.	Glu	-	-	-	57,44	35,90	155,27	17,05	4,48	71,80	71,80	138,22	29,62
5.	Pro	-	-	-	165,45	43,16	582,55	35,96	-	-	-	-	-
6.	Gly	4,02	3,68	3,68	6,70	23,46	-	-	-	13,07	19,44	12,07	5,03
7.	Ala	-	-	-	71,85	-	39,52	8,98	31,97	88,02	165,27	176,05	66,47
8.	Val	9,15	8,62	7,58	105,59	44,69	35,28	8,36	26,14	18,55	37,11	41,82	23,26
9.	Met	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24,04	19,89	-
10.	Izo-Leu	3,68	4,02	2,01	233,62	16,73	22,42	-	15,06	16,73	39,49	36,81	16,40
11.	Leu	2,95	4,84	3,49	91,40	19,36	16,13	8,33	12,09	35,75	70,97	61,84	31,99
12.	Tyr	54,11	56,62	57,96	361,14	101,92	79,90	176,16	236,56	122,68	836,79	831,75	313,32
13.	Phe	-	-	-	74,99	11,87	18,12	-	-	24,37	87,49	86,24	28,12
14.	His-HCl	9,25	10,02	9,25	90,93	7,70	66,27	15,41	8,47	27,74	75,52	67,81	22,35
15.	Lys-HCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39,58	28,92	8,37
16.	Arg	9,92	9,48	8,62	60,63	12,99	384,13	7,79	20,78	11,69	53,70	41,64	22,52
17.	Orn	-	-	-	15,22	-	15,22	-	-	-	-	-	-
18.	Cytr				46,66		63,04						2,26

№	Аминокислоты
Экстракт плодов смородины черной (70% этанол)	
Экстракт плодов смородины черной (96% этанол)	
Сок плодов кизила	
Сок плодов граната	
Экстракт листьев шелковицы черной	
Экстракт плодов бузины черной	
Сок плодов облепихи	
Экстракт плодов бирючины обыкновенной	
Экстракт незрелых плодов ореха грецкого	
Экстракт косточек винограда	
Экстракт мякоти винограда	

1.	Asp	10,69	5,46	30,30	-	-	99,35	80,66	-	66,70	-	-
2.	Thr	-	-	-	67,58	293,82	656,04	-	41,13	28,45	-	-
3.	Ser	36,21	21,30	81,66	-	-	-	317,60	-	61,64	11,7	7,17
4.	Glu	52,05	13,64	19,75	-	-	-	-	-	76,85	-	-
5.	Pro	-	-	-	-	949,54	-	251,77	-	-	-	-
6.	Gly	-	-	3,35	-	27,38	154,47	14,38	67,23	53,00	1,61	0,66
7.	Ala	29,46	20,69	5,75	2,45	-	300,00	-	-	-	20,33	3,57
8.	Val	13,33	9,93	11,24	-	80,11	251,75	6,06	6,67	4,24	8,32	8,03
9.	Met	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,70
10.	Izo-Leu	9,39	5,89	5,02	-	60,53	903,05	2,92	31,35	15,11	7,48	1,87
11.	Leu	11,02	6,34	7,79	2,73	-	-	5,82	41,88	30,05	12,75	1,49
12.	Tyr	111,36	154,77	135,27	16,33	256,00	1863,23	56,94	91,67	189,55	47,40	18,55
13.	Phe	11,87	4,99	3,12	-	25,91	796,01	23,34	8,83	15,45	7,69	-
14.	His-HCl	23,12	17,57	70,12	19,56	49,34	751,18	31,20	33,30	42,57	6,11	11,84
15.	Lys-HCl	-	-	3,80	-	-	-	7,05	-	18,00	2,17	-
16.	Arg	12,56	7,27	10,39	15,00	80,00	440,00	40,78	19,70	52,00	20,95	10,16
17.	Orn	-	-	-	-	-	51,42	-	-	-	-	-
18.	Cytr	13,59	-	-	-	89,60	16,00	-	-	-	18,88	17,76

Метионин улучшает память и приостанавливает дегенерацию нервной системы у больных AIDS, имеются также данные о том, что недостаток метионина, N-ацетилцистеина, глутамина способствует развитию ВИЧ (вируса иммунодефицита человека) [13, 20, 21]. Метионин применяется для лечения и предупреждения заболеваний и токсичных поражений печени, при атеросклерозе, может оказывать умеренное антидепрессивное действие (по-видимому, за счёт влияния на синтез адреналина). Встречается во всех организмах в составе молекул белков и пептидов, входит в состав опиоидного пептида энкефалина. Метионин играет важную роль в биосинтетическом метилировании. Существует общее мнение о том, что у высших растений L-метионин является ключевым предшественником фитогормона этилена [2]. Метионин выделен из плодов папайи (*Carica papaya*), ананаса (*Ananas comosus*), дягиля китайского (*Angelica sinensis*), чеснока (*Allium cepa*), семян клещевины (*Ricinus communis*), семян чернушки посевной (*Nigella sativa*) [19], плодов и листьев ореха грецкого (*Juglans regia*), в которых обнаружены также лизин, лейцин и цистеин [17], в листьях некоторых видов щавеля (*Rumex*), щавеля красивого, щавеля зубчатого и щавеля пирамидального [6].

В наших исследованиях метионин выявлен в соке свежих плодов шелковицы чёрной и в мякоти черного винограда. Для плодов шелковицы консервация 96% этанолом с добавлением аскорбиновой

кислоты предпочтительнее (содержание 243,61 мг/л), чем этанолом с добавлением лимонной кислоты (содержание 188,95 мг/л).

Эссенциальная аминокислота **ЛИЗИН** необходима для роста и восстановления тканей, производства антител, гормонов, ферментов, альбуминов, а также для поддержания азотистого баланса в организме, абсорбирует и сохраняет кальций, поддерживает в здоровом состоянии кровеносные сосуды, проявляет гипохолестеринемическую активность. Лизин обладает выраженным антивирусным действием (*Herpes simplex 1 virus*) при простудных заболеваниях. Проявляет антиоксидантные, ангио-, кардио- и нефропротективные свойства [15, 21]. Встречается во всех организмах в составе молекул белков и пептидов, входит в состав активных центров ферментов, например аминотрансфераз; в больших количествах содержится в гистонах и протаминах (белки, входящие в состав хроматина). Растительными источниками лизина являются: листья Melissa (*Melissa officinalis*) и эхинацеи (*Echinacea purpurea*), листья бузины чёрной (*Sambucus nigra*), желтокорень канадский (золотая печать, *Hydrastis canadensis*), солодка гладкая (*Glycyrrhiza glabra*), камедесмола мирры (*Gummi-resina Myrrha, Commiphora sp.*), зверобой пронзённый (*Hypericum perforatum*) [21]. Лизин обнаружен также в плодах папайи (*Carica papaya*), корнях маниоки (*Manihot esculenta*), плодах авокадо (*Persea americana*), траве портулака огородного (*Portulaca oleraceae*), плодах ананаса (*Ananas comosus*) [19], листьях подорожника ланцетного (*Plantago lanceolata*), траве и цветках тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium*), семенах чернушки посевной (*Nigella sativa*) [18], в листьях некоторых видов щавеля (*Rumex*), щавеля красивого, щавеля зубчатого и щавеля пирамидального [6].

В наших исследованиях лизин выявлен в соке свежих плодов и экстракте плодов шелковицы чёрной, в соке свежих плодов кизила обыкновенного, экстракте плодов бузины чёрной, экстракте плодов бирючины и в виноградных косточках.

Глицин в составе белков встречается чаще, чем другие аминокислоты. Служит предшественником в биосинтезе порфириновых и пуриновых оснований. Глицин, как и ГАМК, является тормозным медиатором.

Сегодня показаниями к применению глицина считаются стрессовые состояния, психоэмоциональное напряжение, повышенная возбудимость, эмоциональная лабильность, неврозы, сосудисто-вегетативная дистония, последствия черепно-мозговой травмы, энцефалопатии (в том числе алкогольные), нарушения сна. В

наркологии глицин применяется в качестве средства, повышающего умственную работоспособность и уменьшающего психоэмоциональное напряжение в период ремиссии при явлениях энцефалопатии, органических поражениях центральной и периферический нервной системы [3,9]. В клеточных стенках растений обнаружены богатые глицином белки, где глицин составляет 50-70мг [12]. Глицин обнаружен в плодах папайи (*Carica papaja*), плодах манго (*Mangifera indica*), траве портулака огородного (*Portulaca oleraceae*), плодах ананаса (*Ananas comosus*), бананах (*Musa sapientum*), семенах клещевины (*Ricinus communis*) [19], в артишоке (*Cynara scolymus*), чернушке посевной (*Nigella sativa*) [18], в листьях некоторых видов щавеля (*Rumex*), щавеля красивого, щавеля зубчатого и щавеля пирамидального [6].

В наших исследованиях глицин в значительном количестве обнаружен в экстракте листьев шелковицы чёрной, соке плодов облепихи, экстракте плодов бирючины, соке плодов граната, экстракте соцветий синяка красного, соке плодов шелковицы чёрной. Немного глицина содержится в экстракте плодов бузины чёрной, в экстракте плодов шелковицы, в мякоти черного винограда и в виноградных косточках. В остальных – незначительные количества или не выявлен.

Глутаминовая кислота (как аспарагиновая кислота и N-метил-D-аспартат) является нейромедиаторной возбуждающей аминокислотой. Растительные источники глутамин: капуста, свекла (до 5,6%), бобы, шпинат, петрушка, продукты брожения. В растениях глутаминовая кислота обнаружена в луковицах чеснока, в корнях маниока, плодах манго, плодах авокадо, траве портулака огородного, плодах ананаса, семенах дягиля китайского, бананах [19], траве тысячелистника [18], в листьях некоторых видов щавеля (*Rumex*), щавеля красивого, щавеля зубчатого и щавеля пирамидального [6]. Глутаминовая кислота доминирует в древесине ствола и во всех тканях скелетных корней лиственницы Гмелина (*Larix gmelini*) на криогенных почвах Средней Сибири [10].

В наших исследованиях глутаминовая кислота в значительных количествах обнаружена в экстракте корней и корневищ девясила высокого, в свежем соке плодов шелковицы чёрной, в экстракте кукурузных рылец, в экстракте цветков бузины чёрной, в экстракте плодов бирючины, в экстракте (70% этанолом) плодов смородины чёрной, соке свежих плодов кизила обыкновенного, соке свежих плодов вишни. В остальных объектах – незначительное количество или не обнаружено.

Аспарагиновая кислота впервые выделена из сока спаржи (*Asparagus officinalis*). Обнаружена в листьях алоэ, портулаке огородном [19], в листьях некоторых видов щавеля (*Rumex*) [6]. Амид аспарагиновой кислоты присутствует в проростках, его получают из молодых ростков фасоли, вики, гороха. Из корней лопуха большого (*Arctium lappa*), лопуха войлочного (*Arctium tomentosum*) выделен β -аспарагин, доказана его апоптозиндуцирующая и цитостатическая активность (у синтетического L-аспарагина апоптозиндуцирующая активность не обнаружена) [1].

В наших исследованиях аспарагиновая кислота обнаружена в соке свежих плодов шелковицы чёрной, экстракте плодов и цветков бузины чёрной, экстракте плодов бирючины, экстракте кукурузных рылец, соке свежих плодов кизила, экстракте корней и корневищ девясила высокого, экстракте соцветий синяка красного, экстракте плодов смородины чёрной. В остальных объектах – незначительное количество или не обнаружено.

Тирозин – служит биосинтетическим предшественником катехоламинов – диоксифенилаланина, дофамина, адреналина, норадреналина, меланинов, тироксина, тирамина, белково-пептидных гормонов, в частности, гормонов щитовидной железы – тироксина и трийодтиронина, является йодированным компонентом специфического белка щитовидной железы тиреоглобулина. В растениях тирозин участвует в синтезе алкалоидов – морфина, кодеина, папаверина, колхамина. Клинические исследования показали, что тирозиновые добавки помогают контролировать депрессию и тревогу, не поддающиеся лечению медикаментами. Тирозин помогает кокаинистам справиться с их привычкой. В растениях тирозин обнаружен в плодах папайи, плодах манго, корнях маниоки, траве портулака огородного, плодах ананаса, бананах, в артишоке, плодах авокадо [18, 19].

В наших исследованиях тирозин обнаружен в очень больших количествах в экстракте листьев, в соке свежих плодов и экстракте плодов шелковицы чёрной; в значительных количествах – в экстракте цветков бузины чёрной, в соке плодов граната, в экстракте листьев ореха грецкого, в экстракте плодов бирючины, в соке свежих плодов вишни, в экстракте плодов смородины чёрной, соке свежих плодов кизила обыкновенного, в экстракте кукурузных рылец, в соцветиях синяка красного, соке плодов облепихи, экстракте корней и корневищ девясила высокого; менее богаты тирозином сок свежих плодов гибрида вишни с черешней, экстракт плодов бузины чёрной. Немного тирозина

содержится в мякоти черного винограда и в виноградных косточках. Чрезвычайно высокие показатели содержания тирозина в экстракте листьев шелковицы чёрной (1863,23 мг/л), соке плодов шелковицы чёрной (836,79 и 831,75 мг/л), экстракте цветков бузины чёрной (361,14 мг/л), соке плодов граната (256,00 мг/л) требуют дальнейшей коррекции из-за возможного наложения пиков свободных небелковых аминокислот, в частности γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [11, 14].

Треонин – впервые выделен из белков овса. Треонин обнаружен в луковичах чеснока, корнях маниоки, плодах авокадо, траве портулака, ананасах, бананах, дягиле китайском, зверобое пронзённом [19].

В наших исследованиях треонин в больших количествах обнаружен только в экстракте листьев шелковицы чёрной и в соке плодов граната; меньше его в экстракте незрелых плодов ореха грецкого, соке плодов облепихи, экстракте плодов бирючины.

Серин – обнаружен в листьях алоэ, плодах авокадо, траве портулака, ананасах, кокосах [18, 19].

В наших исследованиях серин в значительных количествах найден в экстракте цветков и плодов бузины чёрной, соке свежих плодов и экстракте плодов шелковицы чёрной, соке плодов гибрида вишни с черешней, соке плодов вишни, экстракте корней и корневищ девясила, экстракте кукурузных рылец, соке свежих плодов кизила; меньше его в экстракте соцветий синяка красного, экстракте плодов бирючины, экстракте листьев ореха грецкого, в мякоти черного винограда и виноградных косточках.

Фенилаланин – впервые выделен из ростков люпина. Обнаружен в луковичах чеснока, плодах папайи, тыкве, артишоках, подорожнике ланцетном, видах липы [18, 19].

В наших исследованиях фенилаланин обнаружен в больших количествах только в экстракте листьев шелковицы чёрной, меньше его в соке свежих плодов шелковицы, экстракте цветков бузины чёрной, соке плодов граната, экстракте плодов бузины, экстракте корней и корневищ девясила высокого, экстракте виноградных косточек.

α -Аланин обнаружен в луковичах чеснока, листьях алоэ, корнях маниоки, тыкве, плодах манго, плодах авокадо, ананасах, бананах, дягиле китайском, семенах клещевины, артишоках, видах липы, портулаке огородном, тысячелистнике обыкновенном [18, 19].

В наших исследованиях аланин обнаружен в больших количествах в экстракте листьев и соке свежих плодов шелковицы чёрной, в экстракте кукурузных рылец, в экстракте цветков бузины; меньше его в экстракте корней и корневищ девясила высокого, экстракте листьев

ореха грецкого, экстракте плодов смородины чёрной, экстракте мякоти черного винограда и виноградных косточек.

Аргинин – обнаружен в луковичах чеснока, листьях алоэ, корнях маниоки, плодах авокадо, траве портулака, чернушке посевной [18, 19], накапливается в прорастающих семенах хвойных растений [4].

В наших исследованиях аргинин в больших количествах обнаружен только в экстракте листьев шелковицы чёрной и в корневищах и корнях девясила высокого; меньше его в соке плодов граната, экстракте цветков бузины, соке и экстракте плодов шелковицы чёрной, экстракте плодов бирючины, соке плодов облепихи, соке плодов граната, экстракте мякоти черного винограда и виноградных косточек. Аргинин распадается на аминокислоту орнитин и мочевину. В растениях, так же как в животном организме, одним из путей образования мочевины является орнитиновый цикл Кребса.

Орнитин может являться исходным веществом для синтеза циклических аминокислот – пролина, оксипролина и их производных. Орнитин входит в состав циклополипептида грамицидина С.

В наших исследованиях орнитин в значительном количестве обнаружен только в экстракте листьев шелковицы чёрной, в небольшом количестве – в экстракте цветков бузины чёрной и в экстракте корней и корневищ девясила высокого.

Лейцин – вместе с изолейцином и валином составляют примерно 20% в структуре белков мышц. Много его в проростках вики, проросшем зерне, он является источником образования сивушных масел при спиртовом брожении [4]. Лейцин обнаружен в луковичах чеснока и лука, листьях алоэ, корнях маниоки, плодах папайи, видах тыквы, плодах манго, плодах авокадо, траве портулака, траве зверобоя, бананах, семенах клещевины, корнях цикория, семенах чернушки [18, 19].

В наших исследованиях лейцин в значительных количествах обнаружен в экстракте цветков бузины чёрной, соке и экстракте плодов шелковицы белой, соке плодов облепихи, экстракте плодов бирючины, экстракте кукурузных рылец, экстракте соцветий синяка красного, экстракте корней и корневищ девясила высокого, экстракте плодов смородины чёрной, экстракте мякоти черного винограда и виноградных косточек.

Изолейцин, как и лейцин, встречается во всех организмах в свободном виде и в составе белков. Его содержание в пшеничной муке доходит до 6%. Обнаружен практически во всех растениях, содержащих лейцин, но в меньших количествах.

В наших исследованиях изолейцин обнаружен в больших количествах в экстракте листьев шелковицы чёрной и экстракте цветков бузины чёрной; значительно меньше его в соке плодов и в экстракте плодов шелковицы чёрной, в соке плодов граната, соке плодов облепихи, экстракте корней и корневищ девясила высокого, экстракте кукурузных рылец, экстракте листьев ореха грецкого, экстракте мякоти черного винограда и виноградных косточек.

Гистидин входит в состав активных центров многих ферментов, является предшественником в биосинтезе гистамина, способствует росту и восстановлению тканей, в большом количестве содержится в гемоглобине. Используется при лечении ревматоидных артритов, аллергий, язв и анемии. Недостаток гистидина может вызвать ослабление слуха. Гистидином богаты соевые бобы, арахис, чечевица. Гистидин обнаружен также в луковичках чеснока, плодах папайи, корнях маниоки, плодах манго, плодах авокадо, дягиля китайском, артишоке, подорожнике ланцетном, тысячелистнике обыкновенном [18, 19].

В наших исследованиях гистидин найден в больших количествах только в экстракте листьев шелковицы белой; в значительных количествах – в экстракте цветков бузины, соке плодов шелковицы чёрной, соке плодов кизила обыкновенного, экстракте корней и корневищ девясила высокого, экстракте плодов бирючины, соке плодов граната, соке плодов облепихи, экстракте плодов бузины чёрной, экстракте плодов смородины чёрной, соке плодов вишни обыкновенной, экстракте мякоти черного винограда и виноградных косточек.

Валин – служит одним из исходных веществ при биосинтезе пантотеновой кислоты (витамин В₃) и пенициллина. Опыты на крысах показали, что валин повышает мышечную координацию и понижает чувствительность организма к боли, холоду и жаре.

В наших исследованиях валин найден в больших количествах только в экстракте листьев шелковицы белой и в экстракте цветков бузины чёрной; меньше его в соке плодов граната, в соке плодов шелковицы чёрной, экстракте соцветий синяка красного, экстракте корней и корневищ девясила высокого, экстракте листьев ореха грецкого, экстракте кукурузных рылец, соке кизила обыкновенного, экстракте мякоти черного винограда и виноградных косточек.

В растительном организме некоторые аминокислоты играют существенную роль в качестве показателей устойчивости растений к стрессам. К ним принято относить аланин, ГАМК, пролин, цистеин [8, 16].

Пролин – единственная из кодируемых аминокислот, у которой аминокислотная группа – фрагмент гетероцикла. Пролин входит в состав практически всех белков, особенно богаты L-пролином коллаген, проламины (семена злаков) и эластин. В организме человека синтезируется из глутаминовой кислоты. В растениях пролин обнаружен в луковичках чеснока, листьях алоэ, корнях маниоки, плодах манго, плодах авокадо, дягиля китайского, плодах тамаринда, траве портулака огородного, зверобоя пронзённого, бананах, семенах клещевины, разновидностях тыквы [18, 19], в листьях некоторых видов щавеля [6], почках ели (в феврале – до 31%) [7]. Пролин является составной частью алкалоидов спорыньи [4].

По литературным данным, увеличение уровня содержания пролина и его производных в растительных организмах наблюдается при водном, солевом и температурном стрессах. Полагают, что пролин повышает устойчивость растений к дефициту влаги, способствуя возрастанию осмотического давления клетки. По-видимому, изменение уровня накопления стрессовых аминокислот может быть использовано для сравнительной характеристики жизнедеятельности растений как в природной среде обитания, так и в условиях интродукции [5]. Присутствие свободного оксипролина в заметной концентрации в древесине корней лиственницы Гмелина (*Larix gmelini*) на криогенных почвах Средней Сибири может быть показателем стрессового состояния, вызванного гипотермией в ризосфере и позволяет предполагать его функцию как индикатора стрессового состояния растений. Высокое содержание пролина коррелирует с зимостойкостью (содержание пролина в почках ели в зимний период составляло до 21%, в феврале достигало максимума – около 31%, в апреле уже только 11%. Криозащитную активность пролина связывают с его специфическими физико-химическими свойствами, в частности, пролин хорошо растворим в воде и в таких растворах проявляет нетипичные для низкомолекулярных соединений свойства образовывать коллоиды [5,7].

В наших исследованиях пролин в больших количествах обнаружен в соке плодов граната, в корнях и корневищах девясилы высокого, в экстракте плодов и цветков бузины чёрной; в небольших количествах в экстракте соцветий синяка красного и соке плодов вишни.

Результаты наших исследований показали, что:

1. Наиболее богатыми по содержанию и интересными по аминокислотному составу оказались сок и экстракт плодов шелковицы чёрной, экстракт листьев шелковицы чёрной, экстракты цветков и плодов бузины чёрной, экстракт корней и

корневищ девясила высокого, сок плодов граната, сок плодов вишни, сок плодов кизила.

2. Чрезвычайно высокие показатели содержания тирозина в экстракте листьев шелковицы чёрной (1863,23 мг/л), соке плодов шелковицы чёрной (836,79 и 831,75 мг/л), экстракте цветков бузины чёрной (361,14 мг/л), соке плодов граната (256,00 мг/л) требуют дальнейшей коррекции из-за возможного наложения пиков свободных небелковых аминокислот.

3. Для выявления связи между содержанием аминокислот в пищевых растениях, являющихся одновременно и лекарственными, и их возможным влиянием на комплексный терапевтический эффект, требуется развёрнутое изучение их аминокислотного состава.

Поступила 20.04.11

ՀՀ ֆլորայի որոշ դեղատու և սննդային բույսերի ամինաթթվային կազմը

Ա.Տ.Ղոչիկյան, Վ.Տ.Ղոչիկյան, Հ.Վ.Թոփչյան

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վերոհիշյալ բույսերից ամենահարուստ և հետաքրքիր ըստ ամինաթթվային կազմի հանդիսանում են թթենի սևի պտուղների հյութը և լուծամզվածքը, տերևների լուծամզվածքը, թանթրվենի սևի ծաղիկների և պտուղների հանուկը, կղմուխ բարձրի արմատների և կոճղարմատների լուծամզվածքը, նոնենու, բալենու և հոնի պտուղների հյութը:

Միաժամանակ դեղատու հանդիսացող սննդային բույսերում ամինաթթուների պարունակության և նրանց հնարավոր թերապևտիկ ազդեցության միջև կապի հաստատման համար անհրաժեշտ է նրանց ամինաթթվային կազմի բազմակողմանի և մանրամասն ուսումնասիրություն:

Amino acid composition of some food and medicinal plants in the flora of Armenia

A.T.Ghochikyan, V.T.Ghochikyan, H.V.Topchyan

It has been shown that among studied plants the richest in content and the most interesting by amino acid composition are fresh fruit juice and extracts of black mulberry, extracts from black mulberry leaves, extracts from black elderberry flowers and fruits, extract from rhizomes with *Inula* roots, fresh juice from fruits of pomegranate, cherry and cornel.

At the same time, in food and medicinal plants, to identify the relationship between amino acids content and their possible influence on the complex therapeutic effect a detailed study of their amino acid composition is requested.

Литература

1. Боев Р.С. Вещество с цитостатической и апоптозиндуцирующей активностью из корней лопуха. Химия в интересах устойчивого развития. 2005, 13, с.119-122.
2. Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений. М., 1986, т. 1, с. 364, т.2, с. 256.
3. Инструкция на ЛС (Россия, 2004) по медицинскому применению препарата ГЛИЦИН. Регистрационный № 001450/01-2002.
4. Кретович В.Л. Основы биохимии растений, М., 1971, с.27, 179.
5. Кретович В.Л., Кузнецов В.В., Шевяков Н.И. Пролин при стрессе: биологическая роль, метаболизм, регуляция. Физиология растений, 1999, т. 46, 2, с.321-32.
6. Кхалед Абу Захер, Журавлёв Н.С. Аминокислотный состав некоторых видов растения рода *Rumex* L. Ж. Провизор, 2001, 21, с. 23-24.
7. Мионов П.В., Алаудинова Е.В., Шимова Ю.С., Симкина С.Ю. Белки цитоплазмы меристемы почек ели: динамика аминокислотного состава. Химия растительного сырья, 2007, 4, с.95-100.
8. Никитина В.С. Поиск новых подходов в физиолого-биохимическом исследовании лекарственных растений. Вестник Башкирского университета. 2001, 2 (II), с.110-113.
9. Прозоровский В.Б. Возбуждающие аминокислоты. Химия и жизнь, 2006, 10, с. 34-37.
10. Судацкова Н.Е., Милютин И.Л., Семёнова Г.П. Распределение аминокислот по структурным элементам дерева лиственницы Гмелина на криогенных почвах Средней Сибири. Лесоведение, 2005, 5, с.32-40.
11. Brueckner H., Westhauser T. Chromatographic determination of L- and D-amino acids in plants. Amino Acids (printed in Austria), 2003, 24: 43-55.
12. Condit C.M., Keller B. The glycine-rich cell wall proteins of higher plants. Organisation and assembly of plant and animal extracellular matrix. San Diego: Acad. Press., 1990, p. 119-135.
13. Dorfman D., Di Ricco A., Simpson D. et al. Oral methionine may improve neuropsychological function in patients with AIDS myelopathy: results of an open label trial. AIDS, 1997; 11: 1066-67.
14. Erbe T., Brueckner H. Chromatographic determination of amino acids enantiomers in beers and raw materials used their manufacture. Journal of Chromatography A, 2000, 881: 81-91.

15. *Flodin N.W.* The metabolic roles, pharmacology and toxicology of lysine. J. Am. Coll. Nutr., 1997; 16: 7-21.
16. *Gershenson Y.* Plant secondary metabolite production under stress. Phytochemical adaptation to stress. N.V.L: Plenum Press, 1984, p.273-321.
17. *Kar Waj Clara Sze-Tao, Shridhar K. Sathe* Walnuts (*Juglans regia* L.): proximate composition, protein solubility, protein amino acid composition and protein in vitro digestibility. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2000; 80: 1395-1401.
18. *Marderosian Ara Der, John A. Beutler* The Review of Natural Products, "Facts and Comparisons", London, 2002.
19. *Ross Ivan A.* Medicinal Plant of World. Chemical constituents, traditional and modern medicinal uses. Human Press, Totowa, New Jersey, vol.2, 2001.
20. *Tan S.V., Guiloff R.J.* Hypothesis of the pathogenesis of vacuolar myelopathy, dementia and peripheral neuropathy in AIDS. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1998; 65:23-28.
21. *Schuyler W. Lininger, Alan Gaby, Steve Austin, Donald J. Brown, Jonathan V. Wright, Alice Duncan* The natural Pharmacy, Health & Fitness, Naturopathy. Inc., 1999.

Индексная оценка эффективности применения диодного лазерного излучения при воспалительных заболеваниях пародонта

Г. Н. Саркисян, С. Г. Амбарцумян

Кафедра терапевтической и семейной стоматологии

ЕГМУ им. М. Гераци

0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, диодный лазер, метрогил, эпидемиологические индексы

Воспалительные заболевания пародонта поддерживаются и усугубляются неблагоприятными местными факторами, важнейшими из которых являются плохая гигиена полости рта и накопление микрофлоры в нем, образование зубной бляшки, зубного камня.

Воспалительные процессы в десне проявляются по признакам гиперемии, кровоточивости, изъязвлений.

Для объективной оценки клинического состояния полости рта и тканей пародонта пользуются эпидемиологическими индексами. В настоящее время в литературе описано более 100 индексов, которые в той или иной степени отражают состояние полости рта и тканей пародонта [1].

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа и оценка клинического состояния тканей пародонта до и после лечения с применением в комплексной терапии диодного лазерного излучения [3].

Материал и методы

Проведено обследование, лечение и определены эпидемиологические индексы 90 больных с воспалениями пародонта, из которых 45–с различными формами гингивита (катаральный, гипертрофический, язвенный) и 45–с пародонтитами различной степени тяжести.

Распределение больных в зависимости от метода лечения проводилось следующим образом: I группа (основная) – в комплексное

лечение включено применение диодного лазерного излучения, II группа (контрольная) – проводилось традиционное комплексное лечение с применением метрогила.

Методика применения лазерного луча состояла в следующем: при катаральном гингивите лечение проводилось бесконтактно в непрерывном импульсном режиме на расстоянии 1 мм круговыми движениями по десне (время экспозиции 1-1,5 мин). При гипертрофическом гингивите и пародонтите лечение проводилось в контактном, импульсном режиме. Время работы в одном патологическом кармане –15-20сек [4].

Методика применения метрогила сводилась к следующему: в течение 7 дней препарат применялся в виде аппликаций на десны – при гингивите либо на ватных турундах вводился в десневые карманы под изолирующую повязку – при пародонтите.

При катаральном гингивите до лечения преобладали явления экссудации. У больных отмечалась выраженная гиперемия и отечность десен, кровоточивость. В области шеек зубов наблюдался обильный мягкий налет.

При гипертрофическом гингивите преобладали пролиферативные изменения. У больных наряду с гиперемией и отечностью десен отмечался венозный застой, который придавал деснам синюшную окраску. Наблюдалась стойкая гипертрофия десневых сосочков и краевой десны.

При язвенном гингивите (легкая степень) наблюдались некроз и изъязвления десневых сосочков и краевой десны.

Оценка состояния тканей пародонта до и после лечения проводилась при помощи индексов, наиболее информативных для данной патологии. При гингивите пользовались упрощенным индексом оральной гигиены OHI-S (Green, Vermillion, 1960), который определяется суммарным значением двух критериев:зубного налета и зубного камня, и папиллярно-маргинально-альвеолярным индексом–РМА, характеризующим тяжесть заболевания [1].

При пародонтите оценка велась с помощью индекса пародонтальной болезни PDI – комплексного индекса, который обычно используется в клинических испытаниях различных методов лечения и оценивается суммарным значением глубины пародонтального кармана, степени воспаления десны и состоянием гигиены полости рта. Глубина пародонтального кармана измерялась градуированным зондом (PCP 12NM-Frioedy).

Данные индексной оценки заносились в специальные карты. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

После проведенного лечения у пациентов в обеих группах наблюдалось улучшение клинической картины заболевания: прекращалась кровоточивость десен, наблюдался спад отечности десневых сосочков, исчезновение или уменьшение изъязвлений.

Полученные результаты приведены с табл. 1–3.

Таблица 1

Оценка гигиенического состояния полости рта при гингивите на основании индекса ОНІ- S

Метод лечения	n	Катаральный гингивит		Гипертрофический гингивит		Язвенный гингивит	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диодное лазерное излучение	45	2,10 ± 0,08*	0,38 ± 0,09	3,13 ± 0,27*	0,87 ± 0,06	3,42 ± 0,18*	0,96 ± 0,03
Метрогил	45	2,07 ± 0,06*	1,23 ± 0,05	3,11 ± 0,21*	1,96 ± 0,14	3,12 ± 0,13*	2,17 ± 0,04

* данные, достоверно отличающиеся от нормы (p < 0.05)

В норме гигиенический индекс не должен превышать единицы.

Из таблицы видно, что до лечения индекс ОНІ-S в обеих группах превышал уровень нормы: при катаральном гингивите на 107–110%, при гипертрофическом – на 211–213%, при язвенном – 212–242%.

Применение лазеротерапии в I группе больных показало достоверное снижение индекса ОНІ-S: при катаральном гингивите на 81% (p<0,0001), при гипертрофическом – на 72,2% (p<0,0001), при язвенном – на 75% (p < 0,0001).

Во II группе больных, получивших лечение метрогилом, также наблюдалось достоверное снижение показателей ОНІ-S: при катаральном гингивите на 65,5% (p<0,001), при гипертрофическом – на 33,9% (p < 0,01), при язвенном – статистически достоверного эффекта не было.

Снижение индекса ОНІ-S после лечения в обеих группах свидетельствует об эффективности применяемых методов в инактивации бактериального налета. Причем сравнение результатов показало, что лазеротерапия инактивирует бактериальный налет эффективнее метрогила в 3,5 раза. Отмечено также, что при гипертрофическом гингивите в группе больных, получивших лечение с применением диодного лазерного луча, к концу исследования новая зубная бляшка не образовывалась, в отличие от больных, получивших лечение метрогилом.

Таблица 2

Оценка состояния тканей пародонта при гингивите на основании индекса РМА

Метод лечения	n	Катаральный гингивит		Гипертрофический гингивит		Язвенный гингивит	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диодное лазерное излучение	45	1,80 ± 0,04*	0,11 ± 0,01	2,10 ± 0,04*	0,41 ± 0,01	2,64 ± 0,05*	1,09 ± 0,03
Метрогил	45	1,72 ± 0,04*	1,05 ± 0,02	2,11 ± 0,04*	1,89 ± 0,03	2,58 ± 0,05*	1,83 ± 0,02

* данные, достоверно отличающиеся от нормы ($p < 0.05$)

В норме индекс РМА оценивается в пределах от 0 до 1 балла.

Из таблицы видно, что до лечения индекс РМА в обеих группах превышал уровень нормы, что свидетельствует о ярко выраженном воспалительном процессе. В I группе больных до лечения индекс РМА превышал уровень нормы на 80% при катаральном гингивите, на 110% – при гипертрофическом и на 164% – при язвенном. После проведенной терапии показатели РМА достоверно понизились на 93% ($p < 0,0001$), 80% ($p < 0,0001$) и 57% ($p < 0,0001$) соответственно.

Во II группе больных индекс РМА до лечения превышал уровень нормы на 71% при катаральном гингивите, на 111% – при гипертрофическом и на 158% – при язвенном. После лечения индекс РМА достоверно понизился на 38% ($p < 0,01$), 21% ($p < 0,01$) и 23% ($p < 0,01$) соответственно.

Снижение показателей РМА после лечения I и II группы больных свидетельствует о противовоспалительном эффекте применяемых методов. Причем сравнение полученных данных показало, что терапевтическая эффективность лазеротерапии в 4 раза превышает эффект лечения метрогилом, кроме этого отмечено, что противовоспалительный эффект метрогила наблюдался

преимущественно у лиц с низким показателем РМА. Как известно, метрогил, несмотря на широкий спектр действия, неактивен к аэробной микрофлоре [2]. Полученные нами данные подтверждают этот факт, чем и объясняется его слабая ингибирующая способность по отношению к патогенной микрофлоре и, следовательно, недостаточный противовоспалительный эффект.

Очевидна прямая корреляционная связь между индексами ОНI-S и РМА: чем хуже состояние гигиены полости рта, тем выраженнее воспалительный процесс.

При генерализованном пародонтите всех степеней тяжести клиническая картина заболевания в обеих группах была идентичной.

При пародонтите легкой степени наблюдалось катаральное воспаление межзубных сосочков и краевой десны, небольшое количество мягкого налета, над- и поддесневых зубных камней, глубина пародонтальных карманов достигала 3-3,5 мм, при надавливании из них выделялся серозный экссудат, подвижности зубов не наблюдалось. Больные жаловались на кровоточивость десен, неприятный привкус во рту.

При пародонтите средней тяжести клинические признаки воспаления и деструкции тканей были более выражены. Отмечалась гиперемия и гипертрофия десневых сосочков, глубина пародонтальных карманов 4-4,5мм, при надавливании из них выделялся серозно-гнойный экссудат. Наблюдалась подвижность зубов I и II степени.

При пародонтите тяжелой степени у всех больных на период обращения определялась высокая степень подвижности зубов (I, II и III). Глубина пародонтальных карманов достигала 5-6 мм, при надавливании из них обильно выделялся гной. Отмечались частые обострения воспалительного процесса с образованием одиночных или множественных абсцессов. Больные жаловались на общую слабость, затрудненный прием пищи.

Для оценки состояния тканей пародонта до и после лечения мы воспользовались индексом PDI. Полученные данные приведены в табл. 3.

Таблица 3

Оценка состояния тканей пародонта при пародонтите на основании индекса PDI

Метод лечения	n	Пародонтит легкой степени	Пародонтит средней степени	Пародонтит тяжелой степени
---------------	---	---------------------------	----------------------------	----------------------------

		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Диодное лазерное излучение	45	1,87 ± 0,06*	0,67 ± 0,02	2,12 ± 0,07*	1,07 ± 0,04	2,90 ± 0,09*	1,56 ± 0,05
Метрогил	45	1,86 ± 0,06*	1,06 ± 0,08	2,16 ± 0,07*	2,06 ± 0,07*	2,88 ± 0,09*	2,80 ± 0,09*

* данные, достоверно отличающиеся от нормы ($p < 0.05$)

Из таблицы видно, что в обеих группах до лечения показатели PDI превышали уровень нормы: при пародонтите легкой степени тяжести на 86–87%, при средней степени тяжести – на 112–116%, при тяжелой степени – на 188–190%.

В I группе после лазеротерапии показатели PDI достоверно понизились: при легкой степени – на 65% ($p < 0,0001$), при средней – на 49,5% ($p < 0,001$), при тяжелой степени – на 46% ($p < 0,001$) и соответствовали уровню нормы. Во II группе, где пациенты получили лечение метрогилом, показатели PDI достоверно снизились лишь при легкой степени пародонтита – на 42% ($p < 0,01$). После лечения средней и тяжелой степени показатели PDI мало отличались от исходных данных и были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таким образом, сравнение полученных результатов по индексу PDI показывает, что терапевтическая эффективность лазеротерапии одинаково высока при всех трех степенях тяжести воспаления пародонтита. Кроме этого, у больных, получивших лазеротерапию, нежелательных побочных эффектов не наблюдалось. Во II группе, где применялся метрогил, у 2 пациентов наблюдалась легкая аллергическая реакция, которая исчезла сразу же после прекращения применения метрогила, а у 1 пациента наблюдалась тошнота.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что излучение, создаваемое диодным лазерным источником, является весьма эффективным средством воздействия на бактериальную флору полости рта, так как оказывает угнетающее действие на размножение агрессивных видов микробов, во много раз (в 8-10) превышающее антибактериальное действие метрогила.

Поступила 25.07.11

**Դիոդային լազերի կիրառման արդյունավետության ինդեքսային
գնահատումը պարոդոնտի բորբոքային
հիվանդությունների ժամանակ**

Հ. Ն. Սարգսյան, Ս. Գ. Համբարձումյան

Կատարված է պարոդոնտի բորբոքային հիվանդությունների (գինգիվիտ, պարոդոնտիտ) համալիր բուժման ժամանակ մետրոգիլի և դիոդային լազերային ճառագայթի ազդեցության համեմատական վերլուծություն: Համեմատությունը կատարվել է OHI-S, PMA, PDI էպիդեմիոլոգիական ինդեքսների հիման վրա: Թվարկված ինդեքսները բնորոշում են բերանի խոռոչի հիգիենայի վիճակը (նստվածքաշերտերի, աստամնաքարերի առկայությունը), պարոդոնտի հյուսվածքների բորբոքման աստիճանը և պաթոլոգիական լնդագրպանիկների խոությունը:

Պարոդոնտի կլինիկական վիճակի ինդեքսային գնահատումը բուժումից առաջ և հետո ցույց է տվել, որ դիոդային լազերային ճառագայթը իր հակամանրէային ազդեցությամբ գերազանցում է մետրոգիլի նման ազդեցությունը 8-10 անգամով: Հետևաբար, պարոդոնտի բորբոքային հիվանդությունների համալիր բուժման համար դիոդային լազերաթերապիան հանդիսանում է մինչ օրս կիրառվող մեթոդներից ամենանախընտրելին:

Index estimation of clinical status of periodontal tissues using diode laser radiation for periodontal inflammatory diseases treatment

H.N. Sargsyan, S. G. Hambardzumyan

A comparative analysis of therapeutic action of diode laser radiation and metrogil preparation of local usage has been conducted at treatment of inflammatory diseases of periodontium. The analysis has been carried out by epidemiological indices. The estimation of clinical status of periodontal tissues before and after treatment has shown that the therapeutic effect of diode laser radiation 8-10 times exceeds the action of metrogil.

Литература

1. *Борисенко А. Г.* Эффективность некоторых клинических индексов в определении состояния пародонта. Ж. Стоматология, 1991, 2, с 20-22.
2. *Олейник И. И.* Микробиология и иммунология полости рта. В кн.: Биология полости рта. Под ред. Е. В. Боровского и др. М., 1991, с 226 – 261.
3. *Рисованный С. И, Рисованная О. Н.* Высокоинтенсивная лазерная терапия при лечении пародонтита. Ж. Стоматология для всех, 2000, 2, с 23-27.

4. Царев В. Н. Лебеденко И. Ю. Скухторов В. В. Перспективы применения сверхмалых светодиодных источников лазерного излучения для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Биомедицинские технологии. М., 2000, с 143-147.
5. Л. М. Цепов, В. Г. Морозов, А. И. Николаев и др. Комплексный подход к диагностике и лечению хронического генерализованного пародонтита Ж. Стоматология, 2001, 1, с 35-37.

Окулобехчет и его особенности в Армении

А.В. Овакимян

*ОЦ им. С.В. Малаяна
0018, Ереван, ул. Фучика, 30*

Ключевые слова: синдром Бехчета, атипичные проявления, характеристика

Болезнь Бехчета – мультисистемное, воспалительное заболевание. В 1937 г. турецкий дерматолог Н. Behcet сообщил о заболевании, и с тех пор оно известно как болезнь Бехчета, но основные проявления болезни наблюдались и до их систематизации Бехчетом, во времена Гиппократы [1]. Хотя случаи заболевания зарегистрированы во всем мире, но сравнительно часто оно встречается в странах Средиземноморья, Турции, Японии и на всей территории от Среднего Востока до Ирана. Предполагается, что генетическое предрасположение имеют люди родом из стран, расположенных вдоль Шелкового пути. В Турции частота заболеваемости составляет от 80-300 случаев на 100 тысяч населения, а в Японии – 7-8,5 случаев на 100 тысяч [5-7, 9]. По данным одной из американских увеальных клиник, болезнь Бехчета встречается у 1,8% больных увеитом [2]. Болезнь Бехчета характеризуется внутриглазным воспалением (окулобехчет), изъязвлением слизистых оболочек полости рта и наружных половых органов, кожными проявлениями (узловая эритема, фолликулит, гиперчувствительность) и нарушениями со стороны других органов и систем. При данном заболевании могут также поражаться суставы, кишечник, эпидидимис, сосудистая система (vasculo-Behcet) и ЦНС (neuro-Behcet). Болезнь Бехчета характеризуется эпизодами рецидивирующего воспаления, которое поражает одну или несколько систем. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Особенно тяжелые формы заболевания встречаются в возрастной группе от 15 до 25 лет [8]. Окулобехчет может проявляться в виде переднего или заднего увеита, но чаще встречается в виде панuveита или заднего увеита. Только передний увеит встречается у 10% больных [2]. Окулобехчет характеризуется гипопионом и окклюзивным васкулитом. Исследования, проведенные в Японии,

показали, что у 93,6% больных поражение является билатеральным, но в некоторых случаях интервал вовлечения в процесс двух глаз составляет 5 лет [3]. Длительные исследования остроты зрения больных выявили, что острота зрения выше 0,5 сохранялась в течение 10 лет во всех глазах, которые перенесли только передний увеит, однако только в 1/4 случаев после перенесения задного увеита острота зрения сохранялась выше 0,5 в течение 5 лет [2]. Учитывая, что в большинстве случаев заболевание приводит к слепоте, становится важным своевременное и правильное лечение. Эффективно лечение иммуносупрессантами. Применяют также колхицин и кортикостероиды.

Материал и методы

В отделении воспалительных заболеваний ОЦ им. С.В. Малаяна в течение последних 4 лет (2002-2006 гг.) были обследованы 46 больных с клиническими симптомами, характерными для окулобехчета. У всех 46 больных мы изучили остроту зрения, внутриглазное давление (ВГД), наличие воспалительных клеток в жидкости передней камеры (п/к) и стекловидном теле, патологические изменения глазного дна как в первый день обследования, так и во время последнего посещения. Определили частоту заболеваемости у лиц мужского и женского пола, возрастную амплитуду и средний арифметический возраст больных, а также распространенность болезни Бехчета в регионах РА.

Результаты и обсуждение

По данным наших обследований, у 46 из 410 зарегистрированных в ОЦ им. С.В. Малаяна больных увеитом выявлен окулобехчет. Из этих 46 больных 36(90,6%) – представители мужского пола, а 10(9,4%) – женского (табл.1).

Таблица 1

Частота заболеваемости представителей мужского и женского пола

Пол	Количество больных, п	Количество больных, %
Мужской	36	90,6
Женский	10	9,4

Средний период наблюдения наших больных составляет 3 года, возрастная амплитуда – от 16 до 54 лет, а средний возраст – 34 г. Наши обследования показали, что у 53,1% больных в результате консервативного лечения было зарегистрировано повышение остроты зрения. Во время первого посещения у всех больных выявилась воспалительная клеточная реакция во влаге п/к (от 1+ до 4+ cell + гипопион), у 78,1% воспалительные клетки определились в передней части стекловидного тела, а у 6,25% – только в задней части стекловидного тела. По данным последнего посещения (после лечения), только у 12,5% больных в передней части стекловидного тела выявились воспалительные клетки. В первый день обследования патологические изменения глазного дна (кистозный макулярный отек, отек и атрофия ДЗН, интравитреальные кровоизлияния, тартуозные и окклюзивные сосуды, поверхностные ретинальные инфильтраты) зарегистрированы у 95% больных, а во время последнего посещения – только у 25% больных. В табл. 2 приведены данные о патологических изменениях глазного дна.

Таблица 2

Патологические изменения глазного дна во время первого и последнего посещения

Патологические изменения глазного дна	Первое посещение, %	Последнее посещение, %
Кистозный макулярный отек	41,7	8,4
Отложение в виде снежного комка(snowball)	29,2	12,5
Тартуозные сосуды	20,9	8,4
Окклюзивные сосуды	4,2	4,2
Интравитреальные кровоизлияния	29,2	16,7
Поверхностные ретинальные инфильтраты	16,7	9,5
Атрофия ДЗН	16,7	16,7

Наши обследования показали, что в 75% случаев поражение двустороннее, а в 25% – одностороннее, что, возможно, объясняется коротким сроком наблюдения. Все 46 больных, обследованных нами в ОЦ им. С.В. Малаяна, в анамнезе отмечают клинические симптомы, которые характерны для болезни Бехчета (изъязвление слизистых оболочек полости рта и наружных половых органов, кожные проявления (*erythema nodosum*, гиперчувствительность, боли в суставах). Согласно данным демографических исследований, проведенных в нашей клинике, частота заболеваемости болезнью Бехчета почти одинакова в разных городах и регионах РА, отчего можно предположить, что разные климатические условия в регионах не имеют большого значения в распространенности болезни. В табл. 3 приведены данные о распространенности болезни Бехчета в регионах РА.

Таблица 3

Распространенность болезни Бехчета в регионах РА

Место жительства	Количество больных, n = 46	Количество больных, %
Ереван	15	43,7
Гюмри	4	9,375
Раздан	3	6,25
Арташат	3	6,25
Севан	3	6,25
Ванадзор	2	3,125
Ахтала	2	3,125
Гавар	2	3,125
Аштарак	2	3,125
Эчмиадзин	2	3,125
Талин	2	3,125
Артик	2	3,125
НКР	2	3,125

У одного из 46 наших больных окулобехчет сочетался с увеальным синдромом Фукса. Так как такое сочетание не встречалось нами в литературе, мы приводим этот случай.

Больной М., мужчина 40 лет, поступил в ОЦ им. С.В. Малаяна с жалобами на слабое, эксцентрическое зрение в левом глазу. В анамнезе больной отмечает изъязвление слизистых оболочек полости рта и наружных половых органов, кожную гиперчувствительность и боль в коленном суставе, что характерно для болезни Бехчета. Больному 4 года назад была произведена операция на OD (м/х ЭЭК + з/к), а 2 года назад на OS (м/х имплантация Ахмед клапана с целью понижения ВГД).

Объективные данные.

Visus OD = 0,1 н/к	ВГД OD = 22мм рт.ст.
OS = 0,01(эксцентр.)	OS = 27мм рт.ст.

OD – редкие воспалительные клетки в жидкости п/к и стекловидном теле. IOL в з/к центрирована. Глазное дно – ДЗН бледно - розовый, границы четкие, в темпоральном сегменте имеется атрофический рубец, в перимакулярной области – преретинальная мембрана и кистозный макулярный отек.

OS – диффузно распределенные звездчатые преципитаты на эндотелии роговицы. П/к мелкая, воспалительная клеточная реакция отсутствует, видна трубка Ахмед клапана. Радужка – перипупиллярная атрофия. Хрусталик – задние субкапсулярные помутнения. В связи с наличием кистозного макулярного отека больному была произведена передняя субтеноновая инъекция дипроспана (1,0) и было назначено консервативное лечение: преднизолон (рег-ос по схеме), колхицин (рег-ос), раствор дексаметазона 0,1% (глазные капли).

По данным следующего посещения (10 дней спустя):

Visus OD = 0,1 с /к 0,2	ВГД OD = 24 мм рт.ст.
OS = 0,01(эксцентр.)	OS = 21 мм рт.ст.

К сожалению, после этого посещения больной покинул страну.

Всем 46 больным изначально был назначен преднизолон; 2 из 46 больных в настоящее время получают циклоспорин (5 мг/кг), дающий наилучшие результаты. Остальные больные по социальным причинам получают имуран и колхицин, которые не обеспечивают ожидаемого терапевтического эффекта, что приводит к частым рецидивам, во время которых мы производим субтеноновые инъекции дипроспана (N 10) и интравитреальные инъекции кеналога(0,1мл).

Поражение органа зрения в основном проявляется в виде увеита. По данным литературы патологические изменения глазного дна выявляются у 90% больных, из которых только у 1/4 сохраняется острота зрения выше 0,5 в течение 5 лет. По данным наших обследований, проведенных в отделении воспалительных заболеваний ОЦ им. С.В. Малаяна, окулобехчет встречается у 11,2% наших больных

увеитом, что почти в 7 раз превышает литературные данные. В 75% случаев поражение двустороннее, а в 25% – одностороннее, что, возможно, объясняется коротким сроком наблюдения. У 95% больных окулобехчетом, зарегистрированных в нашей клинике, выявились патологические изменения глазного дна. По данным последнего посещения, у 53,1% больных острота зрения повысилась. У одного из 46 наших больных окулобехчет в сочетании с увеальным синдромом Фукса. Пока еще не известна причина сочетания увеального синдрома Фукса с другими заболеваниями, но, по мнению Saraux et al., увеальный синдром Фукса представляет собой аутоиммунную реакцию, направленную против сетчатки, которая поражена *T. gondi* инфекцией [4]. Вероятно, что сочетание болезни Бехчета с увеальным синдромом Фукса объясняется теми же причинами.

У 17 больных(37%) зарегистрировалось повышение ВГД, для понижения которого было назначено медикаментозное лечение: Sol. Timololi 0,5%(глазные капли) – 2 раза в день(всем 17 больным), Trusopt(глазные капли) – 2 раза в день(6 больным). У 16 больных в результате медикаментозного лечения ВГД снизилось, а у одного больного медикаментозное лечение не дало ожидаемого результата, в связи с чем была произведена операция (OU-синустрабекулэктомия+базальная иридэктомия).

Итак, проанализировав собранную в течение 4 лет информацию, мы выяснили, что у больных, обследованных в ОЦ им. С.В. Малаяна, по сравнению с данными некоторых турецких и японских увеальных клиник, болезнь Бехчета встречается реже, а по сравнению с данными одной из американских увеальных клиник – чаще. Демографические исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что частота заболеваемости болезнью Бехчета почти одинакова в разных городах и регионах РА, отчего можно предположить, что разные климатические условия в регионах не имеют большого значения в распространенности болезни. Возрастная амплитуда и средний арифметический возраст наших больных и больных, обследованных в вышеуказанных увеальных клиниках почти равны. Примечателен тот факт, что у одного из 46 наших больных зарегистрировано сочетание окулобехчета с увеальным синдромом Фукса, которое не встречалось нами в литературе.

По данным наших обследований циклоспорин является самым эффективным лекарственным средством, применяемым для лечения болезни Бехчета. Комбинация колхицина и имурана по эффективности намного уступает циклоспору. Для рассасывания кистозного макулярного отека эффективны субтеноновые инъекции

дипроспана(1,0) и интравитреальные инъекции кеналога (0,1мл). В редких случаях может развиваться вторичная глаукома, которая не поддается медикаментозному лечению и требует соответствующего хирургического вмешательства.

Поступила 22.07.11

Օկուլոբեխետը և նրա առանձնահատկությունները Հայաստանում

Ա.Վ. Հովակիմյան

Բեխետի հիվանդությունը բազմաթիվ համակարգեր ախտահարող բորբոքային հիվանդություն է, որը կարող է ախտահարել աչքի և առաջին և հետին հատվածները առանձին առանձին, սակայն մեր հիվանդների մեծամասնության մոտ դիտվում է պանուվեիտ կամ հետին ուլեիտ:

2002 – 2006 թվականների ընթացքում Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոնի ուլեալ բաժանմունքում հետազոտվել և բուժվել են Բեխետի հիվանդությամբ 46 հիվանդ: Ելնելով մեր ուսումնասիրության տվյալներից, մեր կենտրոնում Բեխետի հիվանդությունը շատ ավելի հաճախ է հանդիպում, քան ԱՄՆ-ի ուլեալ կենտրոններում: Դեմոգրաֆիկ տվյալները ցույց են տալիս, որ հիվանդության գերակշռության մեջ որևէ էական տարբերություն չկա: Հիվանդների միջին տարիքը համանման է ԱՄՆ-ում կատարված ուսումնասիրությունների տվյալներին: Մեր ուսումնասիրության կարևորագույն փաստը դա Բեխետի հիվանդության գուգակցությունն էր Ֆուքսի ուլեալ համախտանիշի հետ, որը երբեք չէր նկարագրվել գրականության մեջ: Հիվանդության բուժման առավել արդյունավետ դեղորայքը ցիկլոսպորինն է, սակայն մեր հիվանդների մեծամասնությունը ստանում է իմունոան և կոլխիցին դեղորայքների կոմբինացիան, քանի որ վերջինս շատ ավելի մատչելի է հիվանդների համար:

Oculobehcet and its reculiarities in Armenia

A.V. Hovakimyan

Behcet disease is a multisystem inflammatory pathology characterized by intraocular inflammation, oral and mucosal ulcerations, skin lesions and a variety of other disorders involving multiple organ-systems in the body. The entity is more common in countries around the Mediterranean basin, in Turkey, in Japan and in areas extending through the Middle East into Iran. Although the disease can affect the anterior and posterior portions of the eye separately, the majority of patients have panuveitis or posterior uveitis.

In the period of 2002-2006 46 patients with Behcet disease were examined in the uveitis department at Malayan Ophthalmologic Center. According to our study Behcet disease is more common in our clinic than in uveitis centers of the USA. The demographic data shows that there is no significant difference in disease prevalence. The average age of patients is similar to the data in the USA. The significant point in our study was the association of Behcet disease with Fuchs uveitis syndrome, which has never been described in the literature. Cyclosporine is the most effective medication for the treatment of the disease, though our patients mainly receive Imuran and Colchicin combination which is more available.

Литература

1. *Behcet H.* Über die rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalen, *Dermatol. Wochenschr.*, 1937, 46: 414-419.
2. *Bentley C.R., Stanford M.R., Shilling J.S. et al.* Macular ischemia in posterior uveitis. *Eye*, 1993, 7: p.411-414.
3. *Imai Y.* Studies on prognosis and symptoms of Behcet disease. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol.*, 1971, 25, 661-694.
4. *Ivan R. Schwab.* The Epidemiologic Association of Fuchs Heterochromic Iridocyclitis and Ocular Toxoplasmosis. *American Journal of Ophthalmology*, March 1991, 111: 356-362.
5. *Mishima S., Masuda K., Izawa Y. et al.* Behcet disease in Japan: Ophthalmologic aspects. *Trans Am. Ophthalmol. Soc.*, 1979:77: 255-279.
6. *Shimizu T., Ehrlich G.E., Ihaba Getal:* Behcet disease (Behcet syndrome), *Semin. Arthritis. Rheum S.* 1979, 223-260 c.
7. *Yazici H.* Behcet syndrome. In: Klippel J.H., Dieppe P.A., edit. *Rheumatology*. London, 1994.
8. *Yazici H., Tuzun Y., Pazarli H. et al.* Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of Behcet syndrome, *Ann. Rheum. Dis.*, 1984, 43, p.783-789.
9. *Yurdakul S., Gunaydin I., Tuzun Y. et al.* The prevalence of Behcet syndrome in a rural area in Northern Turkey, *J. Rheumatol.*, 1988, 15, p.820-822.

Բովանդակություն

Ակնարկներ

Տեր-Գալստյան Ա.Ա., Գալստյան Ա.Ա., Դավթյան Ա.Ռ.

Շարակցական հյուսվածքի դիսպլազիան ընտանեկան բժշկի պրակտիկայում3

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

Ցականյան Ա.Վ., Ալեքսանյան Յու.Թ., Մելիք-Անդրեասյան Գ.Գ., Մամիկոնյան Ք.Լ., Խանջյան Գ.Ժ., Ջաքարյան Ա.Ս.

ՀՀ-ում անջատված ստաֆիլոկոկների հակաբիոտիկոկայունությունը և զգայունությունը

Հովհաննիսյան Հ.Գ., Բարսեղյան Ա.Հ., Փաշայան Մ.Մ.

Հեշտոցային կաթնաթթվային բակտերիաների կողմից լակտուլոզի in vitro յուրացման արդյունավետության ուսումնասիրությունը

Սուքիասյան Ա.Գ.

IL-4-ի և լիպոպոլիսախարիդների ազդեցությունը մարդու հասուն և ոչ հասուն կուտիվացվող դենդրիտային բջիջների միջոցով IL-10-ի պրոդուկցիայի վրա

Բարխուդարյան Ն.Հ., Սարուխանյան Ֆ.Պ., Կելլերման Յ., Լոտչպալի Ֆ.

Կալցինեյրինը և μ -օպիոիդ ռեցեպտորները ներգրավված են LVVYPW-ի հակա-դիաբետիկ ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմներում

Հունանյան Օ.Վ.

Հեմոդեֆին-7-ը կարգավորում է IL-2-ի պրոմոտերի ակտիվությունը Ca^{2+} /կալմոդուլին/կալցինեյրին/NFAT-կախյալ ազդանշանային ուղիներով

Չավուշյան Վ.Ա., Սիմոնյան Կ.Վ., Գալստյան Հ.Մ.

Երկկողմանի օվարիումէկտոմիայից հետո սինէստրոլի եվ հիդրոպոնիկ մարիամախոտի նյարդապաշտպան արդյունավետության էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրությունը հիպոկամպի նեյրոններում

Սահակյան Հ.Հ., Սահակյան Ի.Ռ., Շերդուկալովա Լ.Ֆ.

α -կետոգլյուտարաթթվի ազդեցությունը սաթաթթվի օքսիդացման և Ca^{2+} -ի դինամիկայի վրա սրտի միտոքոնդրիոններում

Կլինիկական բժշկություն

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

Ստատինների իմունա- և լիպիդակարգավորող պաթոգենետիկ հիմնավորված թերապիայի համեմատական արդյունավետության գնահատումը անկայուն ստենոկարդիայի վաղ շրջանում

Թադևոսյան Ն.Է., Գևորգյան Է.Գ., Վահանյան Լ.Գ., Թադևոսյան Ի.Գ., Կոստանյան Է.Գ.

Պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաների ժամանակային դինամիկայի կենսաթիթմոլոգիական վերլուծությունը

Գևորգյան Է.Ս., Մինասյան Ս.Մ., Ղուկասյան Լ.Է., Քսաջիկյան Ն.Ն.

Վարժարանականների սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխությունները քննական սթրեսի պայմաններում և դրանց շտկումը կենսաբանորեն ակտիվ հավելումով

Ավագյան Կ.Կ.

ՀՀ և ԼՂՀ բուհերում սովորող ուսանողների ֆիզիկական զարգացման տեմպերը

Ղոչիկյան Ա.Տ., Ղոչիկյան Վ.Տ., Թովիչյան Հ.Վ.

ՀՀ ֆլորայի որոշ դեղատու և սննդային բույսերի ամինաթթվային կազմը

Սարգսյան Հ.Ն., Համբարձումյան Ս.Գ.

Դիոդային լազերի կիրառման արդյունավետության ինդեքսային գնահատումը պարոդոնտի բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ

Հովակիմյան Ա.Վ.

Օկուլոբեխչետը և նրա առանձնահատկությունները Հայաստանում

Содержание

Обзоры

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

Дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача
.....3

Экспериментальная и профилактическая медицина

Цаканян А.В., Алексанян Ю.Т., Мелик-Андреасян Г.Г., Мамиконян К.Л., Ханджян Г.Ж., Закарян А.С.

Антибиотикочувствительность и резистентность стафилококков, выделенных в
Республике Армения
.....

Оганесян Г.Г., Барсегян А.А., Пашаян М.М.

Изучение эффективности усвоения лактулозы вагинальными молочнокислыми
бактериями *in vitro*3

Сукиасян А.Г.

Влияние IL-4 и липополисахаридов на продукцию IL-10 зрелыми и незрелыми
культивируемыми дендритными клетками человека
.....

Бархударян Н.А., Саруханян Ф.П., Келлерманн Й., Лотшпайх Ф.

Кальцинейрин и μ -опиоидные рецепторы вовлечены в молекулярные механизмы
антидиабетического эффекта LVVYPW3

Унанян О. В.

Геморфин-7 регулирует активность промотера IL-2 через Ca^{2+} /кальмодулин/каль-
цинейрин/NFAT сигнальные пути
.....

Чавушян В.А., Симонян К.В., Галстян А.М.

Электрофизиологическое исследование нейропротекторной эффективности
синэстрола и гидропонического дубровника на нейронах гиппокампа после
билатеральной овариоэктомии
.....

Саакян Г.Г., Саакян И.Р., Шердукалова Л.Ф.

Влияние альфа-кетоглутарата на окисление сукцината и Ca^{2+} -динамику в мито-
хондриях сердца3

Клиническая медицина

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

Патогенетическая обоснованность иммуно- и липидокорректирующей терапии
статидами и оценка их сравнительной эффективности в ранние сроки нестабильной
стенокардии

Татевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г.

Биоритмологический анализ временной динамики простых зрительно-моторных
реакций3

Геворкян Э.С., Минасян С.М., Гукасян Л.Э., Ксаджикян Н.Н.

Изменения интегральных показателей ритма сердца гимназистов в ситуации экземе-
национного стресса и их коррекция помощью биологически активной добавки
.....

Авагян К.К.

Темпы физического развития студентов, учащихся в вузах РА и НКР
.....

Кочикян А.Т., Кочикян В.Т., Топчян А.В.

Аминокислотный состав некоторых пищевых и лекарственных растений флоры
Армении3

Саркисян Г.Н., Амбарцумян С.Г.

Индексная оценка эффективности применения диодного лазерного излучения при
воспалительных заболеваниях пародонта

.....

Овакимян А.В.

Окулобехчет и его особенности в Армении

.....

Contents

Reviews

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

Connective tissue dysplasia in practice of practitioner
.....3

Experimental and Preventive Medicine

Tsakanyan A.V., Alexanyan Yu.T., Melik-Andreasyan G.G., Mamikonyan K.L., Khanjyan G.Zh., Zakaryan A.S.

Antibiotic sensitivity and resistance of staphylococci isolated in the Republic of Armenia
.....

Hovhannisyan H.G., Barseghyan A.H., Pashayan M.M.

In vitro study of lactulose utilization effectiveness by vaginal lactic acid bacteria
.....

Sukiasyan A.G.

The influence of IL-4 and lipopolysaccharides on the production of IL-10 by human immature and mature dendritic cells
.....

Barkhudaryan N.H., Sarukhanyan F.P., Kellermann J., Lottspeich F.

Calcineurin and μ -opioid receptors are involved in the molecular mechanisms of anti-diabetic effect of LVVYPW
.....

Hunanyan O.V.

Hemorphin-7 regulates interleukin-2 promoter activity by Ca^{2+} /calmodulin/calcineurin/NFAT signaling pathway
.....

Chavushyan V.A., Simonyan K.V., Galstyan H.M.

Electrophysiological study of neuroprotective efficiency of sinestrol and hydroponic *Germander* on hippocampal neurons after bilateral ovariectomy
.....

Sahakyan H.G., Saakyan I.R., Scherdukalo L.F.

The influence of α -ketoglutarate on the succinate oxidation and Ca^{2+} -dynamics in heart mitochondria
.....

Clinical Medicine

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

Evaluation of comparative effectiveness of pathogenetically approved immunomodulatory and antilipidaemic therapy with statins in early stage unstable angina
.....

Tadevosyan N.E., Gevorgyan E.G., Vahanyan L.G., Kostanyan E.G., Tadevosyan I.G.

Biorhythmological analysis of temporal dynamics of simple visual-motor reactions
.....

Gevorkyan E.S., Minasyan S.M., Gukasyan L.E., Ksadjikyan N.N.

Changes of heart rhythm integral indices of students in the stressful situation of examinations and their regulation with a biologically active additive
.....

Avagyan K.K.

The rates of physical development of students studying at higher educational establishments of RA and NK
.....

Ghochikyan A.T., Ghochikyan V.T., H.V. Topchyan

Amino acid composition of some food and medicinal plants in the flora of Armenia

.....

Sargsyan H.N., Hambardzumyan S.G.

Index estimation of clinical status of periodontal tissues using diode laser radiation for
periodontal inflammatory diseases treatment

.....

Hovakimyan A.V.

Oculobehcet and its regularities in Armenia

.....