

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, ԵՐԵՎԱՆԻ ԵՐԵՎԱՆ

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием “Экспериментальная и клиническая медицина”.

Периодичность издания 4 номера в год

Գլխավոր խմբագիր *Эм. Թ. Ալեքսանյան*
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ *Գ.Ա. Գևորգյան*
Պատասխանատու քարտուղար *Գ.Ռ. Ստամբոլցյան*

Խմբագրական կոլեգիա՝ *Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Աղամյան, Ա.Վ. Ազնատրյան, Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Ի. Աղաջանով, Ս.Խ. Ավդալբեկյան, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր (ՄԱՆ), 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.Ս. Սիրտչյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարուխանյան, Ս.Բ. Սերեդենին (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. Акопян, Л.Г. Барсегян, А. Брехер (США), А.А. Галоян, А.М. Галстян, Л. Дини (Италия), Д.Г. Думанян, И.И. Зинкович (Украина), М.А. Мелик-Пашаян, Р.С.Мирзоян (Россия), Л.М. Мкртчян, Н.М. Оганесян, Р. Г. Оганов (Россия), А .В. Прохоров (Беларусь), О. В. Саруханян , С. Б. Середенин (Россия), Р.П. Стамболцян, 3. А. Тер-Аветикян, Р. М. Ханамирян*

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

Editorial Board: *R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. 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. Mkrтчian, 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)*

Классификация растительных нейропротекторов

А.Т. Кочикян¹, Л.В. Ревазова², А.В. Топчян¹, Б.Дж. Енокян¹,
Д.А. Шахулян¹

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

²*Национальный институт здравоохранения
им. акад. С.Х. Авдалбекяна МЗ РА
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: нейропротекторы, лекарственные растения, комплексный терапевтический эффект

Нейропротекторы относятся к ноотропным препаратам смешанного типа с широким спектром эффектов. В основе терапевтического действия ноотропных препаратов лежит несколько механизмов: улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ, антигипоксический и антиоксидантный эффекты); активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК; усиление процессов синаптической передачи в ЦНС; улучшение утилизации глюкозы; мембраностабилизирующее действие [4].

Нейропротекция предполагает в основном антиоксидантное, антиэксайтотоксическое (предупреждающее гибель клеток), блокирующее ионы кальция и нейротрофическое действие.

Вещества, обладающие нейропротективным действием, это в основном:

- антиоксиданты (ферментные и неферментные системы инактивации АФК),
- блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция, Ca^{2+}),
- вещества, влияющие на систему ГАМК (модуляторы рецепторов ГАМК),
- активаторы метаболизма мозга,
- церебральные вазодилататоры,
- вещества различных групп.

В физиологических условиях образование активных форм кислорода (АФК) и свободнорадикальное окисление (СРО) необходимо для нормального функционирования клеток, в частности, свободнорадикальная окись азота (NO) является важнейшим медиатором вазорелаксации, а его недостаток приводит к гипертензии. Некоторые АФК служат медиаторами в клеточных сигнальных путях. СРО определяет структурные особенности фосфолипидного слоя биологических мембран, мембранных рецепторов, энергетического и пластического обеспечения клеток, синтез простагландинов, нуклеиновых кислот, липолиз, транспорт метаболитов, возбудимость клеток ЦНС, коррекцию других метаболических процессов.

Однако, если концентрации АФК – супероксидного аниона ($O_2^{\cdot -}$), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильного иона ($OH^{\cdot -}$), синглетного (атомарного) кислорода (O_2) – достигают критических величин, то в условиях чрезмерной интенсификации СРО развиваются патологические процессы. По современным представлениям СРО является одним из универсальных механизмов повреждения клеток и универсальным патологическим фактором при многих заболеваниях [10]. В клинической медицине свободнорадикальная патология со всеми ее особенностями называется *окислительный, или оксидативный стресс*.

При окислительном (кислородном) стрессе происходит накопление свободнорадикальных метаболитов (СРМ) и кислородсодержащих радикальных метаболитов (КСРМ), таких как пероксидные и нитроксидные радикалы, а также продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Окислительное повреждение биологических молекул генерируется в основном свободными радикалами. Нейродегенеративные заболевания, ряд воспалительных заболеваний, атеросклероз, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания, рак, процессы старения все чаще ассоциируют с последствиями СРО [16,85]. Тяжелые формы окислительного стресса являются важным патогенетическим фактором, приводящим к тяжелым последствиям (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.), комплекс которых клиницисты обозначают как метаболический синдром [10].

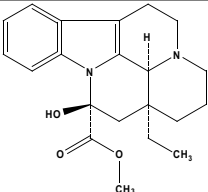
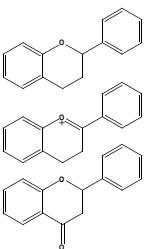
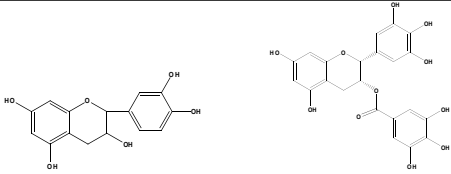
Для предотвращения окислительного повреждения биологических молекул свободными радикалами могут быть использованы природные антиоксидантные системы с разным принципом действия – аскорбиновая кислота, токоферолы, каротиноиды, вещества полифенольной природы (флавоноиды,

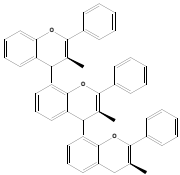
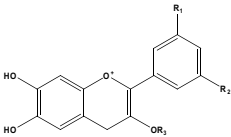
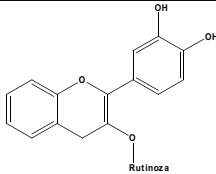
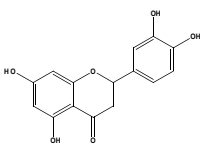
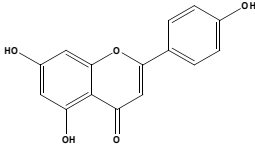
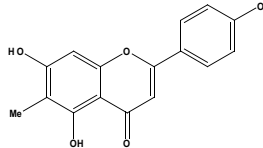
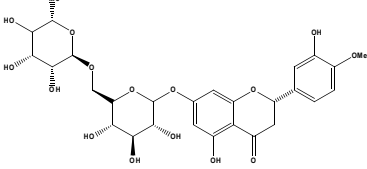
проантоцианидины, танины, вещества, содержащие гидроксильные группы фенольного характера), полиены (соединения с несколькими ненасыщенными связями) [1, 2, 3, 8, 81].

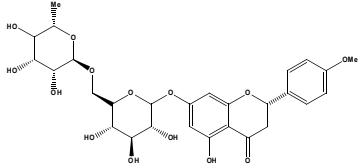
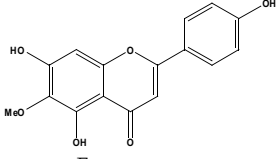
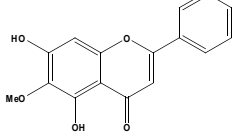
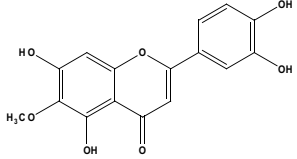
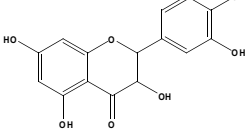
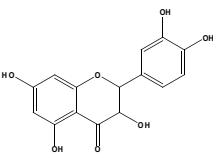
Возможность использовать природные модуляторы изучается сейчас во многих лабораториях. Причем спектр веществ очень широкий – от гормонов человека до экстрактов лекарственных растений.

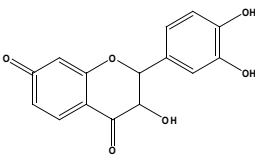
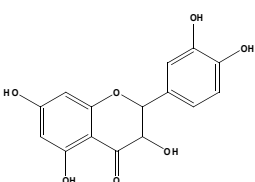
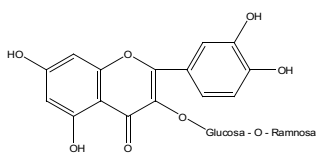
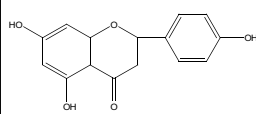
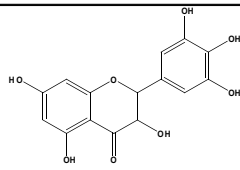
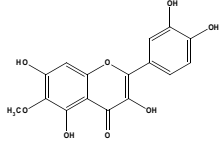
Понимание молекулярных механизмов нейропротекции, оксидативного стресса и иммунной функции способствует упрощению способа возможной профилактики нейродегенеративных заболеваний диетой, пищевыми продуктами с добавлением лекарственных растений и растительных экстрактов [15]. Диетический фактор является модулятором физиологических функций (включая функцию мозга), вследствие этого увеличение экономической продуктивности народонаселения является производным от здоровья населения.

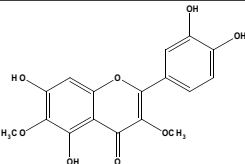
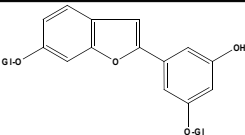
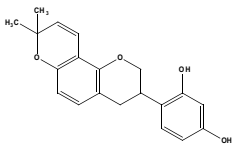
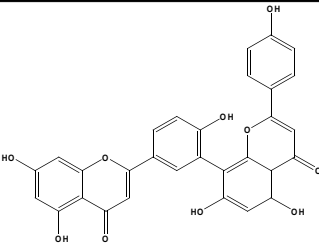
Таблица

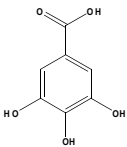
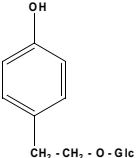
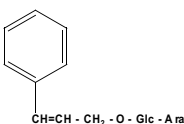
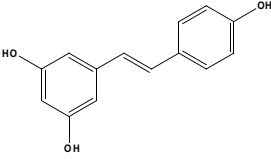
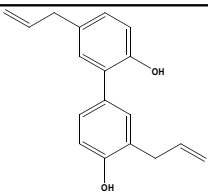
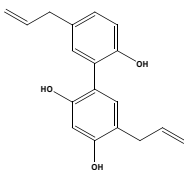
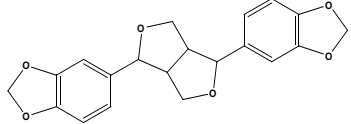
	Группа	Структура, растение	Биологическое действие
1.	Алкалоиды	 Винкамин (<i>Vinca minor L.</i>)	Церебральный вазодилататор, блокатор кальциевых каналов [8, 34, 90, 107]
2.	Флавоноиды (катехины, антоцианы, флавонолы, флавоны, халконы, ауроны)		Лиганды рецепторов GABA _A . Предупреждают возникновение и нейтрализуют действие АФК, защищают клетки от гибели при оксидативном стрессе [3, 11, 12, 14, 27, 40, 75, 81, 109]
2а.	Катехины	 Катехин Эпигаллокатехин-галлат (<i>Thea chinensis L., Rhodiola sacra</i>)	Нейропротективное действие при фокальной ишемии, болезни Паркинсона, при нарушении мозгового кровообращения,

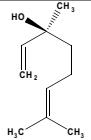
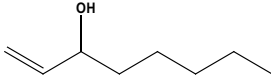
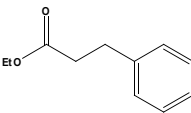
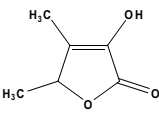
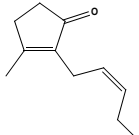
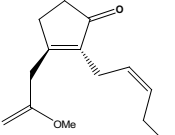
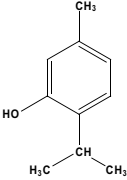
			нейродегенеративных процессах, заболеваниях сердечно-сосудистой системы [20, 27, 30, 63, 71, 111]
26.	Олигомерные проантоцианидины (OPC_n)	 	Антиоксидантное, антирадикальное, антиапоптотическое, расслабляющее сосуды, окислительно-восстановительное, иммуномодулирующее, нейропротективное, гепатопротективное, ангиопротективное [7, 11, 12, 20, 41, 76, 80, 84, 91, 97]
		 Цианидин-3-рутинозид (<i>Ribes nigrum</i> L.)	Способствует регенерации родопсина [79]
2в.	Флавоны	 Лютеолин (<i>Petroselinum crispum</i>)  Апигенин (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Анксиолитический, седативный, противосудорожный (действует через GABA _A рецепторы – негативный модулятор) [27, 108]
		 6-метилапигенин	Нейропротективное (ингибирование процесса увеличения Ca ²⁺ и повреждения нейронов) [78]
		 Гесперидин	Венотонизирующее и ангиопротективное действие [78]

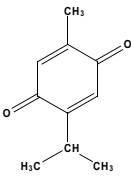
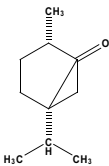
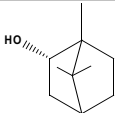
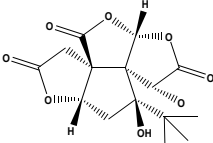
2г.	Флавонолы	 Линарин (<i>Matricaria chamomilla</i> L, <i>Valeriana officinalis</i> и др.)	Позитивные модуляторы GABA _A рецепторов [40]
		 Гиспидулин (6-метоксипигенин) (<i>Salvia officinalis</i> L., <i>S. lavandulaefolia</i>)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов. Препараты шалфея – средства, улучшающие память [64, 65, 86, 87, 93, 102]
		 Ороксиллин А (5,7-дигидроокс-6-метоксифлавоны) (<i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi.)	Анксиолитическое, миорелаксантное [58, 110]
		 Непетин (<i>Inula helenium</i>, <i>Plantago lanceolata</i>)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов. Препараты шалфея – средства, улучшающие память [110]
		 Таксифолин (дигидрокверцетин) (<i>Silybum marianum</i>, <i>Larix sibirica</i>, <i>Allium cepa</i>)	Мощный природный капиллярпротектор и антиоксидант [109]
		 Кемпферол (<i>Helichrysum arenarium</i>, <i>Callisia fragrans</i>)	Укрепляет сосуды, действует тонизирующе, обладает противовоспалительными свойствами, выводит из организма вредные вещества и является эффективным диуретиком

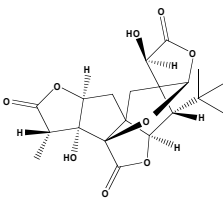
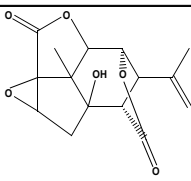
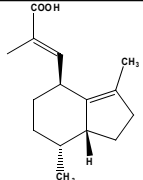
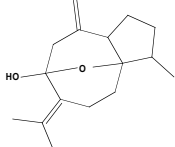
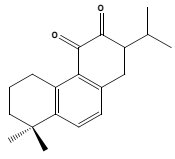
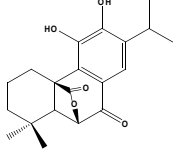
	 Физетин (виды акации, <i>Cotynus coqqiqria</i>, <i>Gleditshia triacanthos</i>)	Нейротрофический фактор, улучшает долгосрочную память, потенциальный модулятор сиртуинов [66, 77]
	 Кверцетин <i>Sambucus nigra</i>, <i>Juglans regia</i>	Мощный антиоксидант, одно из лучших натуральных антигистаминных и противовоспалительных средств, проявляет противоязвенное действие, обладает радиопротекторной активностью
	 Рутин <i>Ribes nigrum</i>, <i>Polygonum hydropiper</i>	Является ангиопротектором. Предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обладает антиоксидантными свойствами, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров
	 Нарингенин (<i>Citrus</i>, <i>Glycyrrhiza glabra</i>)  Мирицетин	Природный капиллярпротектор и антиоксидант
	 Патулетин (<i>Kalanchoe pinnata</i>, <i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Предотвращают гибель нейронов (при добавлении глутамата или кайеновой кислоты), подавляют вход Ca^{2+} в клетку, уменьшают активность каталазы, глутатионпероксидазы, супероксид-

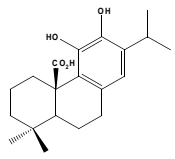
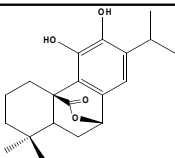
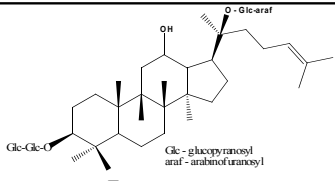
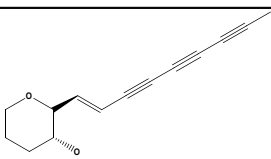
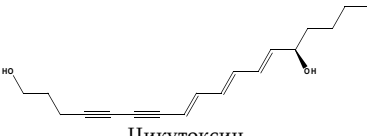
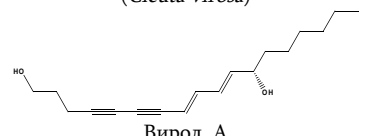
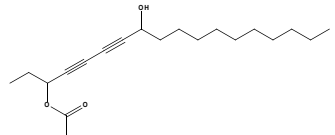
			дисмутазы
		 Аксилларин (<i>Inula britannica</i> L., <i>Kalanchoe pinnata</i>)	Природный капиллярпротектор и антиоксидант, оказывает лекарственное действие против вируса герпеса [67]
2д.	Ауроны	 Милберозид F (<i>Morus alba</i> L.)	Нейропротективное, ингибитор тирозиназы [61]
2е.	Изофлавоны	 Глабридин (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	Нейропротективное, антиапоптическое, повышает уровень эндогенных антиоксидантов SOD и GSH (супероксиддисмутаза и редуцированного глутатиона). Уменьшает уровень малонилальдегида в мозгу
2ж.	Бифлавоноиды	 Аментафлавон (<i>Ginkgo biloba</i> L., <i>Hypericum perforatum</i> L.)	Негативное на GABA _A рецепторы. Нейропротективное (блокада радикалов NO, ингибирование NO-стимулированной активности протеиназы C) [19, 25, 48]
3.	Полифенолы		Антиоксидантное, антирадикальное, антиапоптическое, нейропротективное

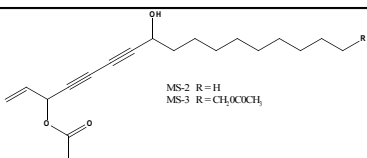
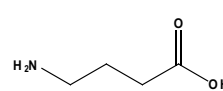
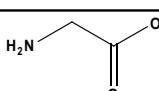
3а.	Танины	 Галловая кислота (<i>Punica granatum L., Vitis vinifera L.</i>)	Антиоксидантное, антирадикальное, противомикробное [42, 76]
3б.	Бензеноиды	 Родиолозид (<i>Rhodiola rosea L.</i>)  Розавин	Антистрессорное, улучшающее память, кардио-протективное
3в.	Стильбены	 Резвератрол (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен) (<i>Polygonum cuspidatum L., Rhodiola sacra, Morus nigra</i>)	Нейропротективное, увеличение активности мапкиназы (способствует регенерации и восстановлению нервных клеток), антагонистическое действие на GABA _C рецепторы, способствует восстановлению памяти, активация белка SIRT1, ответственного за целостность хромосомы [17, 43, 76, 103]
3г.	Бифенолы	 Гонокиол (<i>Magnolia officinalis Rehder et E. Wilson</i>)  Магнолол	Нейропротективное, седативное, анксиолитическое [72, 73]
3д.	Лигнаны	 Сезамол (<i>Sesamum orientale L.</i>)	Антиоксидантное, капилляроукрепляющее, антипролиферативное, гепатопротективное, нейропротективное, противовоспалительное

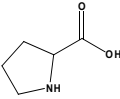
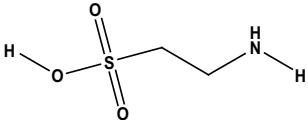
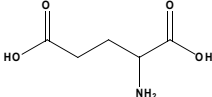
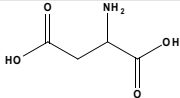
4.	Терпеноиды (изопреноиды)		
4а.	Монотерпеноиды алифатические	  Линалоол (Thea sinensis L., Coriandrum sativum L. и др.) 1-октен-3-ол (Coffea arabica L.)	Повышает активность GABA _A рецепторов (позитивной модулятор) [49]
4б.	Монотерпеноиды моноциклические	 Этил 3-фенилпропаноат (аромат виски)	Повышает активность GABA _A рецепторов (позитивные модуляторы), замедляет наступление судорог, вызванных пентилтен-тетразолом, пролонгирует время сна, вызванного фенобарбиталом [68]
		 Сотолон (Coffea arabica L. компонент тоника, портвейна, пряностей)	Повышает активность GABA _A рецепторов (позитивные модуляторы) [49]
		  Цис-ясмон (аромат чая оолонг, Thea sinensis) Метил ясмонат	Повышает активность GABA _A рецепторов (позитивные модуляторы) [111]
4в.	Монотерпеноиды моноциклические ароматические	 Тимол (Thymus vulgaris L., Thymus serpyllum L. и др)	Позитивный аллостеринный модулятор GABA _A рецепторов [89]

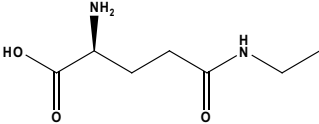
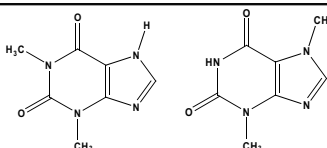
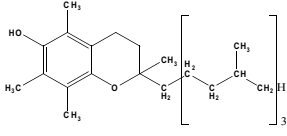
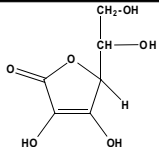
4г.	Моноотерпеноиды моноклические (хиноны)	 Тимохинон (<i>Nigella sativa</i> L.)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов (противосудорожное действие) [54]
4д.	Моноотерпеноиды бициклические	 α-туйон (<i>Artemisia absinthium</i> L., <i>Salvia officinalis</i>, <i>Tanacetum vulgare</i> L. и др.)	Негативный аллостеринный модулятор GABA _A рецепторов, антагонист 5 HT ₃ рецепторов. Психоактивный компонент абсента [36, 51, 64, 86, 87, 93]
		 (+)-Борнеол (<i>Valeriana officinalis</i> L., <i>Pinus sylvestris</i> L.)	Позитивный аллостеринный модулятор GABA _A рецепторов [31, 38, 40, 47]
5.	Сесквитерпеноиды		
5а.	Сесквитерпеновые лактоны	 Билобалид (<i>Ginkgo biloba</i> L.)	Антагонист GABA _A рецепторов (негативный аллостеринный модулятор), повышает возбудимость пирамидальных нейронов гиппокампа (повышает когнитивность), ингибирует освобождение глутамата (противосудорожный эффект), антидепрессант. Нейропротектор [25, 35, 55, 57, 95, 96]

		 Гинкголид В (<i>Ginkgo biloba</i> L.)	Негативный модулятор GABA _A и GABA _C рецепторов. Пробуждающий эффект при действии барбитуратов (обуславливает антидепрессивный эффект экстракта) [25, 55, 56]
		 Пикротоксин (<i>Anamirta cocculus</i> Wigth et Arn.)	Негативный модулятор GABA _A и GABA _C рецепторов. Противоядие при отравлении барбитуратами и наркотиками. Ядовит
56.	Сесквитерпеновые кислоты	 Валериановая кислота, бициклический иридоид (<i>Valeriana officinalis</i> L.)	Прямой особенный агонист GABA _A рецепторов, частичный агонист 5-HT _{5A} рецепторов [31, 38, 40, 94, 113]
5в.	Сесквитерпеновые спирты	 Изокуркуменол (<i>Cyperus rotundus</i> L.)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов
6.	Дитерпеноиды		
6а.	Дитерпеновые хиноны	 Милтирон (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов (ингибирует флуниотразепамовые рецепторы) транквилизатор, миорелаксант [70]
6б.	Дитерпеновые лактоны	 Галдосол (<i>Salvia officinalis</i> L.)	Позитивный модулятор GABA _A рецепторов (ингибирует флумазениловые связи) [56, 64, 86, 87, 93]

6в.	Дитерпено- вые кислоты	 Карнозевая кислота (<i>Salvia officinalis</i> L.)	Ингибирует TBPS рецепторы, не влияя на диазепамовые или мусцимоловые рецепторы [64, 86, 87, 93]
6г.	Дитерпено- вые спирты	 Карнозол (<i>Salvia officinalis</i> L.)	Ингибирует TBPS рецепторы, не влияя на диазепамовые или мусцимоловые рецепторы [64, 86, 87, 93]
7.	Тритерпеноиды	 Гинзенозиды (<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey)	Позитивные модуляторы GABA _A рецепторов
8.	Полиацетиленовые спирты		
8а.		 Кунаниол (<i>Clibadium sylvestre</i>)	Негативный модулятор GABA _A рецепторов. Токсичен [104]
8б.		 Цикутоксин (<i>Cicuta virosa</i>)  Вирол А (<i>Cicuta virosa</i>)	Негативные модуляторы GABA _A рецепторов. Цикутоксин – сильный ингибитор связей GABA с ионотропными GABA рецепторами (судорожная активность). Токсичен [105]
8в.		 MS-1	В противоположность предыдущим – позитивные модуляторы GABA _A рецепторов, антиэпилеп-

			тическое действие
		 MS-2, MS-3 (<i>Cussonia zimmermanii</i>)	Позитивные модуляторы GABA _A рецепторов, анти-эпилептическое действие
9.	Нейротрансмиттерные аминокислоты		
9a.	Тормозные аминокислоты	 (H₂N – CH₂ – CH₂ – CH₂ – COOH) ГАМК (γ-аминомасляная кислота) (<i>Beta vulgaris</i>, <i>Nicotina tabacum</i>, <i>Morus alba</i>, <i>Hypericum perforatum</i>, <i>Valeriana officinalis</i>, <i>Lycopersicon esculentum</i> и др, около 150 растений)	Главный ингибирующий нейромедиатор головного мозга, существенная роль в процессах памяти. Участвует в обмене Ca ²⁺ , транспорте и запасании азота, передаче стрессовых сигналов и т.д. [6, 9, 13, 18, 22- 24, 27, 29, 31, 38, 40, 44, 46-48, 51-53, 55, 56, 59, 60-62, 69, 82, 89, 94, 95, 98, 99, 106, 113]
		 (H₂N – CH₂ – COOH) Глицин (аминоуксусная кислота) (<i>Portulaca oleraceae</i>, <i>Ricinus communis</i>, <i>Nigella sativa</i>, <i>Cynara scolymus</i>, <i>Musa sapientum</i>, <i>Ananas comosus</i>)	Глицин и ГАМК - протекторы кортикальных нейронов. Глицин усиливает действие противосудорожных средств, ускоряет засыпание, обладает антиоксидантным, противострессорным, транквилизирующим и ноотропным действием, блокируя гипотиз-адреналовую систему [32]

		 Пролин (<i>Allium sativa</i>, <i>Portulaca oleraceae</i>, <i>Aloe vera</i>, <i>Hypericum perforatum</i>, <i>Persea Americana</i> и др.)	Пролин влияет на внутриклеточную регуляцию, регулирует pH цитозоля, защищает ферменты и внутриклеточные структуры, инактивирует свободные радикалы, является источником С и N [5, 37, 92]
		 Таурин (2-амино-этансульфоновая кислота) (в малых количествах в видах бобовых, в низших растениях и грибах – <i>Rhodophyta</i>, <i>Phaeophyta</i>, <i>Chlorophyta</i>, <i>Fungi</i>, <i>Bryophyta</i>, <i>Pteridophyta</i>)	Предположительно тормозной нейромедиатор. Необходим для обмена Na, K, Ca, Mg, поддержания нормального уровня холестерина, роста и развития детей. Оказывает кардиотропное, противодорожное, антиаритмическое действие. Способствует улучшению энергетических процессов, функции клеточных мембран, стимулирует репаративные процессы при дистрофических процессах тканей глаза [26, 50, 88, 100]
96.	Возбуждающие аминокислоты	 Глутаминовая кислота (<i>Brassica oleraceae</i>, <i>Beta vulgaris</i>, <i>Vicia faba</i>, <i>Petroselinum sativum</i>, <i>Portulaca oleraceae</i> и др.)	Участвует в переаминировании и при биосинтезе аминокислот, в транспорте K ⁺ в ЦНС. Декарбоксилируется до γ-аминомасляной кислоты. Нейромедиаторная возбуждающая аминокислота [28, 95]
		 Нейромедиаторная возбуждающая аминокислота	

		Аспарагиновая кислота (<i>Asparagus officinalis</i>, <i>Aloe vera</i>, <i>Portulaca oleraceae</i>)	
10.	Оригинальная аминокислота	 L-Теанин (N-этил-L-глутамин) (<i>Camelia sinensis</i> L., <i>C. japonica</i>, <i>C. sasanqua</i> Thunb., <i>Xerocomus badius</i>, польский гриб)	Нейропротекторное, повышающее когнитивность. Проявляет психоактивные свойства, способствует образованию α-волн в мозге, уменьшает психологические и физиологические стрессы, предупреждает тревожность, дает чувство покоя, удовольствия, внутренней свободы [21, 28, 39, 45, 49, 68, 74, 83, 112]
11.	Производные ксантина		
11a.		 Теofilлин Теобромин (<i>Coffea arabica</i> L., <i>Theobroma cacao</i>)	Подавляют реакцию ГАМК
12.	Витамины	 α-токоферол <i>Juglans regia</i>	Общее цитопротективное (по антиоксидантному механизму), нейропротективное, антиапоптотическое действие [101]
		 Аскорбиновая кислота (<i>Berberis vulgaris</i>, <i>Vaccinium Vitis Idaea</i> L.)	Общее цитопротективное (по антиоксидантному механизму), нейропротективное, антиапоптотическое действие [33]

Выводы

1. Нейропротекторы растительного происхождения относятся к различным группам химических соединений:

- алкалоиды,
- флавоноиды (катехины, проантоцианидины, флавоны, флавонолы, бифлавоноиды),
- танины,
- фенольные кислоты и их производные,
- терпеноиды (монотерпеноиды алифатические, моноциклические, бициклические, хиноны),
- дитерпеноиды (хиноны, лактоны, кислоты, спирты),
- тритерпеноиды,
- полиацетиленовые спирты,
- нейротрансмиттерные аминокислоты,
- L-теанин,
- производные ксантина,
- витамины (токоферолы, аскорбиновая кислота).

2. Разнообразие соединений обусловлено тем, что нейропротекторы относятся к ноотропным соединениям с широким спектром эффектов.

3. Первичное направление защитной терапии нейропротекторов включает прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток – реакций глутамат-кальциевого каскада (блокада кальциевых каналов). К ним относятся винкамин, 6-метилапигенин, таксифолин, патулетин, аксилларин, резвератрол (активатор сиртуинов, белка SIRT1, ответственного за целостность хромосом); ГАМК.

4. Вторичное направление защитной терапии нейропротекторов включает прерывание отсроченных механизмов смерти клеток – окислительного стресса, накопления АФК в митохондриях, нарушения баланса цитокинов (медиаторы нейровоспалительных процессов), локального воспаления, апоптоза, нарушения нейротрофической функции и т.д. К ним относятся катехины, олигомерные проантоцианидины, флавоны, флавонолы, изофлавоны, бифлавоноиды, сесквитерпеноиды и другие.

Поступила 20.04.11

Բուսական նյարդապաշտպանների դասակարգումը

**Ա.Տ.Ղոչիկյան, Լ.Վ.Ռևազովա, Հ.Վ.Թոփչյան, Բ.Զ.Ենոքյան,
Դ.Ա. Շախուլյան**

Ըստ գրականության տվյալների՝ տրվում է բուսական ծագման հիմնական նյարդապաշտպանիչների դասակարգումը: Հաստատված է, որ նրանք պատկանում են քիմիական միացությունների տարբեր խմբերին՝ ալկալոիդներ, ֆլավանոիդներ, տանիններ, ֆենոլային թթուներ, տերպենոիդներ, պոլիացետիլենային սպիրտներ, նյարդափոխադրիչ ամինաթթուներ, քսանտինի ածանցյալներ, որոշ վիտամիններ:

Միացությունների բազմատեսակությունը պայմանավորված է նրանով, որ նյարդապաշտպանիչները պատկանում են ազդեցության լայն ոլորտով նոոտրոպ միջոցներին: Նյարդապաշտպանիչների պաշտպանիչ թերապիան ունի 2 ուղղություն՝ առաջնային և երկրորդային:

Classification of plant neuroprotectors

**A.T.Ghochikyan, L.V. Revazova, H.V. Topchyan, B.J. Yenokyan,
D.A. Shakhulyan**

According to the published data the classification of the main neuroprotectors of vegetable origin is presented. It is established that they belong to different groups of chemical compounds: alkaloids, flavonoids, tannins, phenolic acids, terpenoids, neurotransmitter amino acids, xanthine derivatives, some vitamins. Variety of compounds is due to the fact that neuroprotectors belong to the nootropic drugs of wide impact. Neuroprotectors protective therapy has 2 directions: primary and secondary.

Литература

1. *Астахов Ю.С., Скоробогатов Ю.В.* Новые возможности нейропротекции в комплексном лечении глаукомы препаратами растительного происхождения (по данным литературы). Русский медицинский журнал, 2007, 7, с. 130-137.
2. *Ванюшин Б.Ф.* Апоптоз у растений. Успехи биологической химии, М., 2001, т.41, с. 3-38.
3. *Великая Н.В., Залесский В.Н.* К вопросу о предупреждении развития апоптоза нейронов флавоноидами-фенолсодержащими соединениями растительных продуктов. Нац. мед. университет им.А.А.Богомольца, Киев, 2004.

4. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, т.61, 4, с. 3-9.
5. *Кузнецов В.В., Шевяков Н.И.* Пролин при стрессе: биологическая роль, метаболизм, регуляция. Физиология растений, 1999, т.46,2, с. 321-336.
6. *Кулинский В.И.* Нейротрансмиттеры и головной мозг. Соросовский образовательный журнал, (Soros Educational Journal). М., 2001, т. 7, 6 (67), с.11-16.
7. *Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Рахманин Ю.Ф.* Регуляция метаболизма этилового спирта в организме олигомерными проантоцианидинами, как способ профилактики его токсического действия. Гигиена и санитария. 2003, 5, с.58-61.
8. *Мнацаканян В.А., Ерибемян М.И., Ананикян В.В.* Сравнительная оценка антирадикальной активности некоторых изохинолиновых алкалоидов. Globe of Science, 2009, 8, с. 31-33.
9. *Прозоровский В.Б.* Тормозные аминокислоты. Возбуждающие аминокислоты. Убереечь мозг от перегрузок и старения. Химия и жизнь, 2006, 7, с.46-49.
10. *Сейфулла Р.Д., Рожкова Е.А., Ким Е.К.* Антиоксиданты. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2009, 72, 3, с.60-64.
11. *Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е.* Антирадикальная активность извлечений из дальневосточных растений, содержащих олигомерный проантоцианидиновый комплекс. Бюл. Физиологии и патологии дыхания, 2002, 11, с. 50-53.
12. *Спрыгин В.Г., Н.Ф.Кушнерова.* Природные олигомерные проантоцианидины – перспективные регуляторы метаболических нарушений. Вестник ДВО РАН, 2006, 2, с. 81-90.
13. *Хавкин Э.Г.* Возрастные изменения свободных аминокислот и накопление γ -аминомасляной кислоты в листьях бобовых растений. Физиология растений, 1964, 11. 5, с. 862-866.
14. *Amiot-Carlin M.-J., Tourninaire F., Margotat. A.* Flavonoids in Food and Wine. ISHS Acta Horticulturae 744: International Symposium of Human Health Effects of Fruit and Vegetables, 2008.
15. *Aruoma OI., Bahorun T., Jen L.S.* Neuroprotection by bioactive components in medicinal and food plant extracts. Mutation Research The Fourth International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations, 2003, vol. 544(2-3); 203-215.
16. *Bandyopadhyay D., Chattopadhyay A., Ghosh G., Datta A.G.* Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants. Curr.Med.Chem., 2004, vol.11. 3, p. 369-387.
17. *Bastianetto S., Zheng W.H., Quirion R.* Neuroprotective abilities of resveratrol and other red wine constituents against nitric oxide related toxicity in cultured hippocampal neurones. British Journal of Pharmacology. 2000, 131, 711-720.
18. *Baur R., Simmen U., Seen M., Seguin U., Sigel E.* Novel plant substances acting as beta subunit isoform-selective positive allosteric modulators of GABA_A receptors. Molecular Pharmacology, 2005, 68, p.787-792.
19. *Baureithel K.H., Zheng W.H., Engesser A., Burkard W., Schaffer W.* Inhibition of benzadepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of Hypericum. Pharm. Acta Helv., 1997, 72, p.153-157.
20. *Bors W., Michel C., Stettmaier K.* Electron paramagnetic resonance studies of radical species of proanthocyanidins and gallate esters. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2000, 374, 2, p. 347-355.

21. *Borzellea J., Peters D., Hall W.* A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with L-theanine in rats. *Food Chemical Toxicology*, 2006, 44 (7): 1158-1166.
22. *Bouche N., Lacombe B., Fromm H.* GABA signaling: A conserved and ubiquitous mechanism. *Trends in Cell Biology*, 2003, 13, 607-610.
23. *Bouche N., Fromm H.* GABA in plants: Just a metabolite? *Trends in Plant Science*, 2004, 9, p. 110-115.
24. *Bown A.W., Shelp B.J.* The metabolism and function of gamma-aminobutyric acid. *Plant Physiology*, 1997, 115: p. 1-5.
25. *Brochet D.,Chermat R., DeFeudis F.V., Drieu K.* Effects of single intraperitoneal injections of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) and its terpene trilactone constituents on barbital-induced narcosis in the mouse. *General Pharmacology*, 1999, 33, p.249-256.
26. *Brosnan J.T., Brosnan M.E.* The Sulfur-Containing Amino Acids. The American society for nutrition *J.Nutr.*, 2006, 136: 1636S-1640S.
27. *Campbell E.L., Chebib M., Johnston G.A.R.* The dietary flavonoids apigenin and (-) epigallocatechin gallate enhance the positive modulation by diazepam of the activation by GABA of recombinant GABA_A receptors. *Biochemical Pharmacology*, 2004, 68, p. 1631-1638.
28. *Casimir J., Renard M.* Separation and characterization of N-ethyl-gamma-glutamine from *Xerocomus badius*. *Biochim.Biophys. Acta*, 1960, 39: 462-468.
29. *Choi S.E., Choi S., Lee J.H.,Whiting P.J., Lee S.M., Na S.Y.* Effects of ginsenosides on GABA_A receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Arch. Pharm. Res.*, 2003, 26, p.28-33.
30. *Choi Y.B., Kim Y.I., Lee K.S., Kim B.A., Kim D.J.* Protective effect of epigallocatechin gallate on brain damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res.*, 2004, 1019, p.47-54.
31. *Chun Su Yuan, Sangeeta Mehendale, Yingping Xiao, Han H.Aung, Jing-Tian Xie, Michael K.Ang-Lee.* The Gamma-Aminobutyric Acidergic Effects of Valerian and Valerenic Acid on Rat Brainstem Neuronal Activity. *International Anesthesia Research Society*, 2004, p.353-358.
32. *Condit E.M, Keller B.* The glycine-rich cell wall proteins of higher plants. Organisation and assembly of plant and animal extracellular matrix. San-Diego: Academic Press,1990, p.119-135.
33. *Cossins E., Lee R., Parker L.* ESR studies of vitamin C regeneration, order of reactivity of natural source phytochemical preparations. *Biochemistry and Molecular Biology*, 1998, vol. 45. 3. p.583-597.
34. *Dajas F., Rivera-Megret F., Blasina F., Arredondo F., Abin-Carriquiry J.A., Costa G., Echeverry C., Lafon L., Heisen H., Ferrejr M., Morquio A.* Neuroprotection by flavonoids. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2003, 36, 12, p.1613-1620.
35. *DeFeudis F.V.* Bilobalide and neuroprotection. *Pharmacological Research*, 2002, 46, p.565-568.
36. *Deiml T., Haseneder R., Zieglansberger W., Rammes G., Eisesamer B., Rupprecht R., Hapfelmeier G.* Alpha-tujone reduced 5-HT₃ receptor activity by an effect on the agonist-induced desensitization. *Neuropharmacology*, 2004, vol. 46, p.192-201.
37. *Delauney A.J., Verma D.P.S.* Proline biosynthesis and osmoregulation in plants. *The Plant Journal*, 1993, 4, p.215-223.

38. *Dietz B.M., Mahady G.B., Pauli G.F., Farnsworth N.R.* Valerian extract and valerianic acid are partial agonist of the 5-HT_{5a} receptor in vitro. Brain research. Molecular brain research, 2005, 138, p.191-197.
39. *Egashira N., Ishigami N., Pu F. et al.* Theanine prevents memory impairment induced by repeated cerebral ischemia in rats. Phytotherapy Research, 2008, vol. 22 (1): 65-68.
40. *Fernandez S., Wasowski C., Paladini A.C., Marder M.* Sedative and sleepenhancing properties of linarin, a flavonoid isolated from *Valeriana officinalis*. Pharmacology, biochemistry, and behavior, 2004, 77, p.399-404.
41. *Fine A.M.* Oligomeric proanthocyanidin complexes: history, structure and phytopharmaceutical applications. Altern. Med. Rev., 2000, vol. 5, p.553-562.
42. *Fuhrman B., Aviram M.* Pomegranate and cardiovascular Diseases: Pomegranate Juice Polyphenolic Antioxidants Protect against Oxidative Stress and Atherosclerosis Development. ISHS Acta Horticulturae 744:International Symposium of Human Health Effects of Fruit and Vegetables, Canada, 2008.
43. *Gehm B.D., McAndrews J.M., Chien P.Y., Jameson J.L.* Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997; 94(25):14138-43.
44. *Ghochikyan A.T., Topchyan H.V., Margaryan T.S., Revazova L.V.* Gamma-aminobutyric acid (GABA) in some medicinal and food plants. The Second International Symposium BIOPHARMA-2010: From Science to Industry, proceedings, 2010, p. 14-15.
45. *Gomez-Ramirez M., Higgins B.A., Rycroft J.A., Owen G.N., Mahoney J., Shpaner M., Foxe J.J.* The Deployment of Intersensory Selective Attention: A High-density Electrical Mapping Study of the Effects of Theanine. Clinical Neuropharmacology, 2007, 30(1): 25-38.
46. *Gottesmann C.* GABA mechanisms and sleep. Neuroscience, 2002, vol. 111, p.231-239.
47. *Grander R.E., Campbell E.L., Jonson G.A.R.* (+) -and (-)-borneol: Efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant α -1, β 2-gamma2L GABA_A receptors. Biochemical Pharmacology, 2005, 69, p.1101-1111.
48. *Hanrahan J.R., Cherib M., Davucheron N.M., Hall B.J., Jonston G.A.R.* Semisynthetic preparation of amenthoflavone: A negative modulator at GABA_A receptors. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2003, vol. 13, 14, p.2281-2284(4).
49. *Haskell C.F., Kennedy D.O., Milne A.L., Wesnes K.A., Scholey A.B.* The effects of L-Theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. Biological Psychology, 2008, 77(2): 113-122.
50. *Hiroyuki K., Ohnishi N.* Occurrence of Taurine in Plants. Agric. Biological Chemistry, 1986, 50 (7), p.1887-1888.
51. *Hold K.M., Sirisoma N.S., Ikeda T., Narahashi T., Casida J.E.* α -Tujone (the active component of absinthe): γ -Aminobutyric acid type A receptor modulation and metabolic detoxication. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 2000, 97, p.3826-3831.
52. *Hossain S.J., Aoshima H., Koda H., Kiso Y.* Effects of coffee components on the response of GABA_A receptors expressed in *Xenopus* oocytes. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51, p.7568-7575.
53. *Hossain S.J., Aoshima H., Koda H., Kiso Y.* Fragrances in oolong thea that enhance the response of GABA_A receptors. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2004, 68, p.1842-1848.
54. *Hosseinzadeh H., Parvardeh S.* Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds, in mice. Phytomedicine, 2004, 11, p.56-64.

55. *Huang S.H., Duce R.K., Ghebib M., Sasaki K., Wada K., Johnston G.A.R.* Bilobalide, a sesquiterpene trilactone from Ginkgo biloba, is an antagonist at recombinant alpha(1)beta(2)gamma2L GABA_A receptors. *European journal of pharmacology*, 2003, 464, p.1-8.
56. *Huang S.H., Duce R.K., Ghebib M., Sasaki K., Wada K., Johnston G.A.R.* Ginkgolides, diterpene dilactones of Ginkgo biloba, as antagonists at recombinant alpha (1) beta (2) gamma2L GABA_A receptors. *European journal of pharmacology*, 2004, 494, p.131-138.
57. *Huang S.H., Duce R.K., Ghebib M., Sasaki K., Wada K., Johnston G.A.R.* Mixed antagonistic effects of bilobalide at p1 GABA_C receptors. *Neuroscience*, 2006, 137, p.607-617.
58. *Huen M.S., Leung J.W., Ng W., Lui W.S., Chan M.N., Wong J.T., Xue H.* 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavone, a benzodiazepine site ligand isolated from Scutellaria baicalensis George, with selective antagonistic properties. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 66, p.125-132.
59. *Johnston G.A.R., Cherib M., Hanrahan J.N., Mewett K.N.* GABA_C receptors as drug targets. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders.*, 2003, 2, p.260-268.
60. *Johnston G.A.R., Hanrahan J.R., Cherib M., Rujee K.Duke, Mewett K.H.* Modulation of Ionotropic GABA Receptors by Natural products of Plant Origin. *Advance in Pharmacology*, 2006, vol. 54, p.285-316.
61. *Kang Tong Ho, Hye Rim Oh, Sun Moon Jung, JongHoon Ryu, Mee Won Park, Yong Kon Park and Sun Yeou Kim.* Enhancement of Neuroprotection of Mulberry Leaves (*Morus alba* L.) Prepared by the Anaerobic Treatment against Ischemic Damage. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2006, 29(2), p.270-274.
62. *Kathiresan A., Tung P., Chinnappa C.C., Peid D.M.* Gamma-aminobutyric acid stimulates ethylene biosynthesis in sunflower. *Plant Physiology*, 1997, 115: p.129-1.
63. *Kawai K., Tsuno N.H., Kitajama J., Okai Y., Yazama K., Asakage M., Sasaky M., Watanabe T., Takahashi K., Nagawa H.* Epigallocatechin gallate Induced apoptosis of monocytes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, 115, p.186-191.
64. *Kavvadias D., Monschein V., Sand P., Riedere P., Schreier P.* Constituents of sage (*Salvia officinalis* L.) with in vitro affinity to human brain benzodiazepine receptor. *Planta medica*, 2003, 69, p.113-117.
65. *Kavvadias D., Sand P., Youdium K.A., Qaiser M.Z., Rice-Evans C., Baur R., Sigel E., Rausch W.-D., Riederer P., Sraier P.* The flavone hispidulin, a benzodiazepine receptor ligand with positive allosteric properties, traverses the blood-brain barrier and exhibits anticonvulsant effects. *British Journal of Pharmacology*, 2004, 142, p.811-820.
66. *Ke Yao, Li Zhang, Vi Dong Zhang, Pan Pan Ye, Nung Zhu.* The flavonoid fisetin, inhibits UV radiation-induced oxidative stress and the activation of NF-kB and MAPK signaling in human lens epithelial cells. *Molecular Vision*, 2008, 14; p.1865-1871.
67. *Kim S.R. et al.* Flavonoids of *Inula britannica* protect cultured cortical cells from necrotic cell death induced by glutamate. *Free Radical Biology & Medicine*, 2002, vol. 32 (7), p.596-604.
68. *Kimura K., Ozeki M., Juneja L., Ohira H.* L-Theanine reduced psychological and physiological stress responses. *Biological Psychology*, 2007, 74 (1): 39-45.
69. *Koda H., Hossain S.J., Kiso Y., Aoshima H.* Aging of whiskey increases the potentiation of GABA_A receptor response. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51, p.5238-5244.
70. *Lee C.M., Wong H.M., Chui K.Y., Choang T.F., Hon P.M., Chang H.M.* Miltirone, a central benzodiazepine receptor partial agonist from a Chinese medicinal herb *Salvia miltiorrhiza*. *Neuroscience Letters*, 1999, 127, p.237-241.

71. *Levites Y., Amit T., Youdin M., Mandel S.* Involvement of protein kinase C activation and cell survival/cell cycle genes in green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate neuroprotective action. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277, p.30574-30580.
72. *Liu B., Hattori N., Zhang N.J., Wu. B., Jang L., Kitagawa K., Xiong Z.M., Irie T., Inagaki C.* Anxiolytic agent, dihydrohonokiol-B, recovers amyloid beta-protein induced neurotoxicity in cultured rat hippocampal neurones. *Neuroscience Letters*, 2005, 384, p.44-47.
73. *Lu Y.C., Chen H.H., Ko C.H., Lin Y.R., Chan M.H.* The mechanism of honokiol-induced and magnolol-induced inhibition on muscle contraction and Ca^{2+} mobilization in rat uterus. *NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY*, 2003, 368, p.262-269.
74. *Lu K., Gray M., Oliver C., Liley D., Harison B., Bartholomeusz C., Phan K., Nathan P.* The acute effects of L-Theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans. *Human Psychopharmacology*, 2004, 19 (7): 457-465.
75. *Maber P., Hanneken A.* Flavonoids Protect Retinal Ganglion Cells from Oxidative Stress-induced Death. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2005, 46, 12, p.4796-4803.
76. *Maffei Facino R., Carini M., Aldini G. et al.* Sparing effects of procyanidins from *Vitis vinifera* on vitamin E: in vitro studies. *Planta Medica*, 1998, vol. 64, 4, p. 343-347.
77. *Maher P., Akaishi T., Abe K.* Flavonoid fisetin promotes ERK-dependent long-term potentiation and enhances memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, vol. 103, 44, p.16568-16573.
78. *Marder M., Viola H., Wasowski C., Fernandez S., Medina J.H., Paladini A.C.* 6-methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2003, 75, p.537-545.
79. *Matsumoto H., Nacamura H., Tachibanaki S., Kamamura S., Hirayama M.* Stimulatory effect of cyanidin-3-glycosides on the regeneration of rodopsin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51, p.3560-3563.
80. *Matsumoto H., Nakamura Y., Iida H., Ito K.* Comparative assessment of distribution of black current anthocyanins in rabbit and rat ocular tissues. *Exp. Eye Res*, 2006, 83, p.348-356.
81. *Medina J.H., Viola H., Wolfman C. et al.* Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptor. *Phytomedicine*, 1998, 5, p.235-243.
82. *Minner D.D., Lee S.K.* Evaluatuon of plant growth enhancer (GABA - gamma aminobutyric acid) for Establishment of *Agrostis palustris* Huds. *Herbicide and Growth Regulator Research*, 2004.
83. *Nathan P., Lu K., Gray M., Oliver C.* The neuropharmacology of L-Theanine (N-ethyl-L-glutamine): a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 2006, 6 (2): 21-30.
84. *Natella F., Belilli F., Gentili V. et al.* Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postpropandial oxidative stress in humans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, 50, p.7720-7725.
85. *Olinski R., Gaskowski D., Foksinski M., Roszkowski K., Jaruga P.* Oxidative DNA damage: assessment of the role in carcinogenesis. *Atherosclerosis and acquired immunodeficiency syndrome. Free Radical Biology & Medicine*, 2002. vol. 33, 33, p.192-200.
86. *Perry N.S., Howes M.J., Houghton P., Perry E.K.* Why sage may be a wise memory remedy: Effects of salvia on the nervous system. *Med. Arom. Plants Indust. Profiles*, 2000, 14, p.207-223.

87. *Perry N.S., Anderson R.E., Brennan N.J., Douglas M.H., Heaney A.J., McGimpsey J.A., Smallfield B.M.* Essential oils from Dalmatian sage (*Salvia officinalis* L.): Variations among individuals plant parts, seasons and sites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1999, 47, p.2048-2054.
88. *Pierce S.K., Warren J.W.* The taurine efflux portal used to regulate cell volume in response to hypoosmotic stress seems to be similar in many cell types: lessons to be learned from molluscan red blood cells. *The Society for Integrative and Comparative Biology*, 2001, 41 (4), p.710-720.
89. *Priestley C.M., Williamson E.M., Wafford K., Satterle D.W.* Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABA_A receptors and a homo-oligomeric GABA_A receptor from *Drosodhila melanogaster*. *British Journal of Pharmacology*, 2003, 140, p.1363-1372.
90. *Reynolds L.E.F., ed. Martinale.* The extra Pharmacopoeia, 36th ed., London, The Pharmaceutical Press, 2008.
91. *Rimbach G., Virgili F., Park Y.C., Parcer L.* Effect of proanthocyanidins from *Pinus maritima* on glutathione levels in endothelial cells challenged by-3-morpholiniosydnonimine or activated macrophages. *Redox Rep.*, 1999, vol.4, 4, p. 171-177.
92. *Roosens Nancy H., Willem Rudolf, Yan Li, Verbruggen Ingrid, Biesemans Monique, Jacobs Michel.* Proline metabolism in the wild-type and in a salt-tolerant mutant of *Nicotiana plumbaginifolia* studied by ¹³C-nuclear magnetic resonance imaging. *Plant physiology*, 1999, vol. 121. p. 1281-1290.
93. *Rutherford D.M., Nielsen M.P.C., Hansen S.K., Witt M.R., Bergendorf O., Sterner O.* Isolation from *Salvia officinalis* and identification of two diterpenes which inhibit t-butylbicyclopophosphor[³⁵S] thionate binding to chloride channel of rat cerebrotical membranes in vitro. *Neuroscience Letters*, 1992, 135, p.224-226.
94. *Santos M.S., Ferreira F., Cunha A.P., Carvalho A.P., Ribeiro C.F., Macedo T.* Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract – involvement of the GABA carrier. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 1994, 327, p.220-231.
95. *Sasaky K., Hatta S., Haga M., Ohshika H.* Effects of bilobalide on gamma-aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase in mouse brain. *European Journal of Pharmacology*, 1999, 367, p.165-173.
96. *Sasaky K., Oota I., Wada K., Inomata K., OhshiKa H., Haga M.* Effects of bilobalide a sesquiterpene in *Ginkgo biloba* leaves, on population spices in rat hippocampal slices. In *Comparative Biochemistry and Physiology Part. C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 1999, 124, p.315-321.
97. *Scalbert A., Deprez S., Mila I. et al.* Proanthocyanidins et human health: systemic effects and local effects in the gut. *BioFactors* (Oxford, England), 2000, vol.13, 1-4, p.115-120.
98. *Serraj R., Shelp B.J., Sinclair T.R.* Accumulation of γ -aminobutyric acid in nodulated soybean in response to drought stress. *Physiologia Plantarum*, 1998, 102, 1, p.79-86.
99. *Shelp B.J., Bown A.W., McLean M.D.* Metabolism and functions of gamma-aminobutyric acid. *Trend in Plant Science*. 1999, vol. 4, 11, p. 446-452.
100. *Subramanian Divakaran.* Taurine: an Amino Acid Rich in Fish Meal. VIII Symposium International de Nutricion Acuicola. 15-17 November 2006. Monterrey, Nuevo Leon, Mexico.
101. *Tavakoli A.M., Pourshanazari A., Heshmatian B.* Vitamin E Derivate Alfa-Tokotrienol Failed to Show Neuroprotective Effects after Embolic Stroke in Rats. *Iranian Journal of Basic Medicinal Science*, 2009, 12,1, p.9-17.

102. *Tildesley N.T., Kennedy D.O., Perry E.K., Ballard C.G., Savelev S., Wesnes K.A., Scholey A.B.*, Salvia lavandulaefolia (Spanissh sage) enhances memory in healthy young volunteers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2003, 75, p.669-674.
103. *Turner R.T., Evans G.L., Zhang M.Z., Maran A., Sibonga J.* Is resveratrol an estrogen against in growing rats? *Endocrinology*, 1999, 140, p.50-54.
104. *Uwai K., Ohashi K., Takaya Y., Ohta T., Tadano T., Kisaro K., Shibusawa K., Sakakibara R., Oshima Y.* Exploring the structural basis of neurotoxicity in C(17)-polyacetylenes isolated from water hemlock. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, p.4508-4515.
105. *Uwai K., Ohashi K., Takaya Y., Oshima Y., Furukawa K., Yamagata K., Omura T., Okuyama S.* Virol A, a toxic trans-polyacetilenic alcohol of *Cicuta virosa*, selective inhibits the GABA-induced Cl⁻ current in acutely dissociated rat hippocampal A 1 neurons. *Brain Research (Elsevier Science Publishing Company)*, 2001, 889, p.174-180.
106. *Vandewalle I., Olsson R.* The gamma-aminobutyric acid shunt in germinating *Sinapis alba* seeds. *Plant Science Letters*, 1983, 31, p.269-273.
107. Vidal, 2000. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, изд. VI, АстраФармСервис, Е-358.
108. *Viola H., Wasowski C., Levi de Stein M., Wolfman C., Silvera R., Medina A.E., Paladini A.C.*, Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta medica*, 1995, 61, p.213-216.
109. *Vladimirov Y.A., Proscurnina E.V., Demin E.M., Matveeva N.S., Lubitskij O.B., Novikov A.A., Izmailov D.Y., Osipov A.N., Tikhonov V.P., Kagan V.E.* Dihydroquercetin (taxifolin) and other flavonoids as inhibitors of free radical formation at key stages of apoptosis. *Biochemistry (Moscow)*, 2009, 74(3), p. 301-307.
110. *Wang H.Y., Hui K.M., Chen Y.J., Xu S.X., Wong J.T.F., Xue H.* Structure-activity relationships of flavonoids, isolated from *Scutellaria baicalensis*, binding to benzodiazepine site of GABA_A receptor complex. *Planta medica*, 2002, 68, p.1059-1062.
111. *Wainreb O., Mandel S., Amir T., Youdim N.B.* Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2004, 15, p.506-516.
112. *Yamada T., Teraschima T., Okudo T., Juneja L.R., Yokogoshi H.* Effects of Theanine, γ -glutamylethylamide, on neurotransmitter release and its relationship with glutamic acid neurotransmission. *Nutr. Neuroscience*, 2005, 8(4):219-226.
113. *Yuan S.C., Mehendale S., Xiao Y., Aung H.H., Xie J.T., Ang-Lee M.K.* The γ -aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesthesia & Analgesia (The Gold Standard Anesthesiology)*, 2004, 98, p.353-358.

Иммунопатогенез вируса Эпштейна-Барр

Л.Г. Симонян

*Гематологический центр им. Р.О.Еоляна
Кафедра терапии 2, ЕГМУ им.М.Гераци
0016, Ереван, ул. Нерсисяна 7*

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, HHV, герпес-вирус, В-лимфоциты, патогенез, иммунопатогенез

В последние годы наблюдается рост числа больных, страдающих хроническими рецидивирующими герпесвирусными инфекциями.

По данным различных авторов, в настоящее время до 80-90% населения земного шара инфицировано вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [7,9,13,14]. Эпидемиологическое значение ВЭБ определяется широкой циркуляцией вируса среди населения [8]. Актуальность проблемы обусловлена высокой степенью поражения населения во всем мире, легкостью заражения, часто латентным течением болезни и пожизненной персистенцией вируса [1,3,4,10]. По данным ВОЗ в структуре инфекционной патологии смертность в результате заболеваний, обусловленных герпесвирусной инфекцией, занимает второе место после гриппа [6].

ВЭБ был впервые выделен из клеток лимфомы Беркитта 35 лет назад. Открытие вируса связано с исследованиями в онкологии. В 1961г. английский хирург Дэнис Прасон Беркитт, работавший в Уганде, Малави, Кении и Нигерии представил научный доклад, который свидетельствовал о том, что в некоторых странах Африки с жарким и влажным климатом у детей с частотой 8 случаев на 100 тыс. населения встречается особое онкотическое заболевание, получившее название *лимфома Беркитта*. Этот научный доклад заинтересовал вирусолога Майкла Эпштейна, который предложил Денису Беркитту сотрудничество. В 1964г., благодаря Национальному институту рака США, появилась возможность произвести исследование образцов опухоли. К научной работе ученый Эпштейн подключил свою аспирантку Ивонну Барр и специалиста по электронной микроскопии Джеффри Агонга. В 1964г. ими в образцах опухолевой ткани, присланной

Беркиттом, был выявлен новый вид герпес-вируса, получивший впоследствии название *вирус Эпштейна-Барр*. Через четыре года была доказана этиологическая роль данного вируса при инфекционном мононуклеозе, когда серонегативный работник лаборатории заболел мононуклеозом и приобрел ВЭБ-антитела.

Первой была описана форма ВЭБ-инфекции под названием *идиопатическое воспаление лимфатических желез*. Это сделал в 1884 г. известный российский педиатр Н.Ф. Филатов. Немецкий педиатр Е.Пфейффер в 1889 г. описал вспышку этой инфекции, тогда ее называли *лихорадкой Пфейффера*. В 1920 г. заболевание получило название *инфекционный мононуклеоз* и только в 1961 г. на Международном съезде инфекционистов это название было окончательно утверждено.

На сегодня установлено, что ВЭБ ассоциирован с целым рядом онкологических, в основном лимфопролиферативных, и аутоиммунных заболеваний [18, 23, 24, 25].

ВЭБ относится к семейству герпес-вирусов – подсемейство гамма-герпес-вирусов и род лимфокриптовирuсов, содержит две молекулы ДНК и способен как и другие вирусы этой группы пожизненно персистировать в организме человека [5,15,17]. ДНК герпес-вируса (HHV-4) представлена двухнитевой линейной молекулой. Вирioн HHV-4 построен таким образом, что икосаэдральный капсид белковой природы окружает вирусную нуклеиновую кислоту, образуя вместе с ней структуру, получившую название нуклеокапсида. Капсид имеет 25 граней и состоит из 162 субъединиц (так называемых капсомеров). Снаружи вирусная частица покрыта двухслойной мембраноподобной оболочкой, именуемой суперкапсидом, или пеплосом (плащом), и состоящей из полиаминов, липидов и гликопротеиновых шипов. Последние выполняют роль рецепторного аппарата вируса. При этом между внешней мембраноподобной структурой и нуклеокапсидом располагается так называемая волокнистая оболочка, имеющая белковую природу и получившая название тегумент [28].

HHV-4, или вирус Эпштейна–Барр, является лимфотропным агентом, вызывающим болезни иммунной системы с развитием синдромов лимфопролиферации и иммунной недостаточности [22]. Возбудитель обладает оппортунистическими и онкогенными свойствами [2]. ВЭБ имеет специфические антигены: капсидный (VCA), ядерный (EBNA), ранние (диффузный EAD и локализованный EAR), мембранный (MA) [17].

Уязвимое место и входные ворота инфекции — назофарингеальный эпителий [11]. ВЭБ проникает в В-лимфоидную

ткань ротоглотки, а затем происходит его распространение по всей лимфатической системе организма. Во время первичного инфицирования ВЭБ в процесс вовлекается около 20% циркулирующих В-лимфоцитов. ДНК вируса попадает в ядро клеток, при этом белки ВЭБ предоставляют инфицированным В-лимфоцитам способность непрерывно размножаться в культуре. Этот процесс, характерный для всех форм ВЭБ-инфекции, называют иммортализацией (бессмертием) В-лимфоцитов [2, 16]. Проникновение ВЭБ в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих клеток CD21 - рецептор к C3d-компоненту комплемента.

Роль корецептора выполняют молекулы класса II HLA. В латентный период инфекции в В-лимфоцитах линейный геном вируса превращается в циркулярный, содержащий 10 генов. Экспрессируется всего 6 ядерных белков и 2 мембранных белка. Всего в крови содержится 1-50 таких клеток на 10⁶ CD 21-лимфоцитов. Решающую роль играет иммунная система, осуществляющая лизис инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами и естественными клетками-киллерами. В части В-лимфоцитов экспрессия одного из генов, контролирующих мембранных белок, подавляется ядерным белком (EBNA-1), и такие клетки становятся недоступными для лизиса CD8+-лимфоцитами и ЕКК. В случае снятия супрессирующего влияния EBNA-1 происходит реактивация В-лимфоцитов с последующей экспрессией обоих мембранных белков, что снова делает их доступными для лизиса цитотоксическими лимфоцитами [12].

После инфицирования число пораженных клеток увеличивается посредством вирусзависимой клеточной пролиферации [29].

В ответ на фиксацию ВЭБ на поверхности В-лимфоцитов происходит активация Т-лимфоцитов-супрессоров естественных Т-киллеров, а также включаются механизмы антителзависимого Т-клеточного звена. При первичной ВЭБ-инфекции численность Т-лимфоцитов превышает количество В-лимфоцитов в 40-50 раз. Эти механизмы с одной стороны тормозят пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, с другой – вызывают лизис инфицированных В-лимфоцитов, чем способствуют выходу вируса в свободную циркуляцию с последующей его элиминацией гуморальными специфическими антителами [21]. После первичной инфекции ВЭБ в незначительном количестве сохраняется в организме хозяина в течение всей жизни. Цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки ограничивают первичную инфекцию и держат пул “бессмертных” ВЭБ инфицированных В-лимфоцитов под

контролем. Однако если любой элемент иммунного ответа нарушен, маленький пул ВЭБ-инфицированных клеток может расшириться [19].

Инфицированные В-лимфоциты могут значительное время находиться в тонзиллярных криптах, что позволяет вирусу выделяться во внешнюю среду со слюной.

С инфицированными клетками ВЭБ распространяется по другим лимфоидным тканям и периферической крови. Созревание В-лимфоцитов в плазматические клетки (происходит в норме при их встрече с соответствующим антигеном, инфектом) стимулирует размножение вируса, а последующая гибель (апоптоз) этих клеток приводит к выделению вирусных частиц [16] в крипты и слюну. В инфицированных вирусом клетках возможно два вида размножения: литический, приводящий к лизису клетки-хозяина, и латентный, когда число вирусных копий небольшое и клетка не разрушается. ВЭБ может длительно находиться в В-лимфоцитах и эпителиоцитах назофарингеальной области и слюнных желез. Кроме того, он способен инфицировать другие клетки: Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты сосудов [2, 15, 17, 20]. В ядре клетки-хозяина ДНК ВЭБ может формировать кольцевую структуру – эписому, либо встраиваться в геном, вызывая хромосомные нарушения [27].

Не совсем ясен механизм инфицирования эпителиальных клеток ВЭБ, поскольку у них нет рецептора CD21. Выдвигаются следующие предположения насчет того, как это может произойти. Во-первых, возможно, вирус первично инфицирует расположенные в слизистой полости рта, носоглотки и протоков слюнных желез CD21-клетки (в первую очередь В-лимфоциты). Затем, при прямом межклеточном контакте, идет переход вируса с ВЭБ (+) В-лимфоцитов на эпителиальные клетки. Во-вторых, не исключен механизм инфицирования эпителиальных клеток, опосредованный IgA к вирусным мембранным антигенам. Комплекс IgA – ВЭБ способен связываться с Fc-рецепторами на мембране эпителиальных (и не только) клеток, а затем вирус попадает внутрь клеток. Такой механизм является одним из хорошо известных способов элиминации чужеродных антигенов: антитела связывают антигены, а затем образовавшиеся комплексы поглощаются и разрушаются, в первую очередь, фагоцитами, но не только ими. Процесс может осуществляться многими клетками, имеющими на своей мембране рецептор к Fc-концу иммуноглобулинов. Однако, как известно, далеко не всегда такое поглощение заканчивается разрушением чужеродного антигена даже в специализированных для этого фагоцитах. Косвенным подтверждением вероятности

существования такого пути инфицирования может служить обнаруженный факт повышения в крови уровня IgA к различным антигенам ВЭБ перед развитием назофарингеальной карциномы (НФК) и их снижение во время ремиссии. Говоря о серологических сдвигах в крови больных с НФК, следует обратить внимание на непонятное соотношение: в то время как опухолевые клетки экспрессируют гены латенции, в крови таких больных повышается содержание антител к антигенам литического цикла [26].

При острой или активной инфекции преобладает литическая репликация вируса.

В процессе репликации вируса экспрессируется более 70 различных специфических белков, однако, к настоящему времени выделены лишь 4 группы иммуногенных протеинов, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции:

1. Ранний антиген (англ. – early antigen, EA), включающий белки p54 и p138 (первичная или острая фаза реактивированной инфекции).

2. Вирусный капсидный антиген (англ. – viral capsid antigen, VCA), в состав которого входят протеины p150, p18, p23 (первичная или реактивированная инфекция, причем определяется как в острой, так и в хронической фазе реактивации).

3. Эпштейна-Барр ядерный антиген (англ. – Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA), включающий белок p72 (любая форма хронической инфекции или иммунная память после выздоровления).

4. Латентный мембранный белок (англ. – latent membrane protein, LMP), содержащий гликопротеин gp125 (скрытая или персистирующая инфекция).

Таким образом, трудно согласиться, что ВЭБ-инфекция является сугубо оппортунистической, т.е. необходимым условием для развития которой является иммуносупрессия. Есть основания полагать, что в процессе хронической персистенции в эпителии и клетках иммунной системы ВЭБ самостоятельно может реализовывать механизмы иммуносупрессии, не позволяющие иммунной системе взять под контроль инфекционный процесс, им же индуцированный или вызываемый присутствующей постоянной микрофлорой.

Поступила 16.09.11

Էպշտեյն-Բարր վիրուսի իմունապաթոգենեզը

Լ.Հ. Միմոնյան

Ըստ ԱՀԿ՝ վարակիչ հիվանդությունների կառուցվածքում մահացությունը՝ պայմանավորված հերպես վիրուսային վարակով գրավում է երկրորդ տեղը գրիպից հետո: Մինչ օրս հաստատված է, որ Էպշտեյն-Բարր վիրուսով առցացված են մի շարք քաղցկեղային, հիմնականում լիմֆոպրոլիֆերատիվ և աուտոիմուն հիվանդությունները: Էպշտեյն-Բարր վիրուսը մտնում է B-լիմֆոիդային հյուսվածք և ապա տարածվում է ողջ լիմֆատիկ համակարգով: Վարակված B-լիմֆոցիտները կարող են երկար ժամանակ գտնվել տոնզիլյար կրիպտներում, ինչը թույլ է տալիս վիրուսին ազատ արձակվել շրջակա միջավայր թքի հետ: Դժվար է համաձայնվել այն մտքի հետ, որ Էպշտեյն-Բարր վիրուսային վարակը զուտ օպորտունիստական է և որ նրա զարգացման համար անհրաժեշտ է իմունային համակարգի սուպրեսիա:

Immunopathogenesis of Epstein - Barr virus

L.H. Simonian

According to the WHO in the structure of infectious diseases mortality the diseases caused by herpes virus infection are the second after influenza. Up to now it is established that Epstein-Barr Virus (EBV) is associated with a variety of cancers, mostly lymphoproliferative and autoimmune diseases. EBV enters the B-lymphoid tissue of oropharynx, and then there it spreads throughout the lymphatic system of the body. Infected B-lymphocytes can persist in tonsillar crypts for a long time allowing the virus get released into the environment with saliva. EBV infection is hardly purely opportunistic for the development of which the necessary condition is immunosuppression.

Литература

1. *Блохина Е. Б.* Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2003, т. 2, 3, с. 65-70.
2. *Гурцевич В. Э., Афанасьева Т. А.* Гены латентной инфекции Эпштейна-Барр (ВЭБ) и их роль в возникновении неоплазий. Русский журнал, 1998, т. 2, 1, с. 68-75.
3. *Деконенко Е.П., Лобов М.А., Идрисов Ж.Р.* Поражения нервной системы, вызываемые вирусами герпеса. Неврологический журнал, 1999, 4, с. 46-51.
4. *Долгих М.С.* Герпесвирусные инфекции у иммунодефицитных пациентов. Тер. Архив, 2001, 11, с. 59-65.
5. *Иванова В. В., Железникова Г. Ф., Шилова И. В.* Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей. Детские инфекции, 2005, т. 4, 1, с. 6-11.
6. *Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В.* Диагностика и лечение инфекции, вызванной Эпштейна – Барр вирусом (вирусом герпеса человека 4 типа). Методические рекомендации. 2011, с. 32.
7. *Кускова Т.К., Белова Е.Г.* Семейство герпес-вирусов на современном этапе. Лечащий врач, 2004, 5, с. 6-11.
8. *Литвиненко Н. Г.* Эпштейна-Барр вирусная инфекция. Инфекционные болезни у детей (под ред. С. А. Крамарева). М., 2003.
9. *Львов Д.К., Баринский И.Ф., Гараев М.М., Алимбарова Л.М.* Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. М., 2004.
10. *Марков И.С.* Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. М., 2002.
11. *Никольский И.С.* Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейн-Барра: иммунопатогенез, клиника и лечение. Медицинские новости, 2006, 9, с. 24-30.

12. *Нікольський І. С., Юрченко В. Д., Нікольська К. І.* Асоційований з активною хронічною Епштейн–Барр-інфекцією клініко-імунологічний синдром. Сучасні інфекції, 2003, 3, с. 60–62.
13. *Ройзман Б., Баттерсон У.* Герпесвирусы и их репликации. Вирусология. (Пер. с англ. под ред. Б. Филдса, Д.М. Найпа), М., 1989, т.3, с. 186-227.
14. *Русанова Н.Н. Теплова С.Н., Коченгина С.А. и др.* Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни. Мир медицины. СПб., 2001.
15. *Cruchley A. T., Williams D. M., Niedobitek G.* Epstein-Barr virus: biology and disease. Oral Dis., 1997 May; 3 Suppl 1: S153-S156.
16. *Glenda C. Faulkner, Andrew S. Krajewski and Dorothy H. Crawford A.* The ins and outs of EBV infection. Trends in Microbiology, 2000, 8: 185-189.
17. *Jeffrey I. Cohen* The biology of Epstein-Barr virus: lessons learned from the virus and the host. Current Opinion in Immunology, 1999, 11: 365-370.
18. *Kawa K.* Epstein-Barr virus-associated diseases in humans. Inf. J. Hematol., 2000, 71, p. 108-117.
19. *Kawaguchi H., Miyashita T., Herbst H.* Epstein-Barr virus-infected T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. J. Clin. Invest., 1993, 92, p. 1444-1450.
20. *Kragsbjerg P.* Chronic active mononucleosis. Scand. J. Infect. Dis., 1997, 29(5): 517-518.
21. *Kelly G.L., Long H.M., Styliou J., Thomas W.A. et al.* An Epstein-Barr virus anti-apoptotic protein constitutively expressed in Burkitt lymphomagenesis: PLoS Pathog., 2009, 5(3), p.1000341.
22. *Ladell K., Dorner M., Zauner L., Berger C., Zoucol F. et al.* Immune activation suppresses initiation of lytic Epstein-Barr virus infection. Cell Microbiol., 2007,9(8), p.2055-2069.
23. *Liu Q.F., Fan Z.P., Luo X.D., Zang Y., Sun J.* Epstein-Barr virus- associated pneumonia in patients with post-transplant lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88(44), p.3123-3126
24. *Mak-Manus T.E., Koyl P.W., Louson J., Elborn J.S.* Epstein-Barr pneumonitis. Olster Med.J., 2009, 78(2), p.137-138.
25. *Paschos K., Smith P., Anderton E., Middeldrop J.M., White R.E., Allday M.J.* Epstein-Barr virus latency in B-cells leads to epigenetic repression and CpG methylation of the tumor suppressor gene Bim. PLoS Pathog., 2009, 5(6), p. 1000492.
26. *Sakai Y., Ohga S., Tonegawa Y.* Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection. Leuk. Res., 1997. Oct; 21(10): 941-50.
27. *Shoji H., Wakasugi K., Miura Y. et al.* Herpesvirus infections of the central nervous system. Jpn. J. Infect. Dis., 2002; 55: 1: 6-13.
28. *Smith T.F.* Herpesviruses. Clinical and pathogenic microbiology, 2-th edition. Howard B.J., Mosby, St.Louis, 1994; 785-800.
29. *Rowe M., Rickinson A.B.* Encyclopedia of life sciences. © 2001 Nature Publishing Group, www.els.net.

Макулопатия как осложнение при локальных методах лечения меланом хориоидеи

А. Е. Заргарян

*Российская медицинская академия последиplomного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1*

Ключевые слова: постлучевая макулопатия, радиационная ретинопатия, брахитерапия, меланома хориоидеи, осложнения после брахитерапии, офтальмоаппликатор, транспупиллярная термотерапия, органосохранное лечение внутриглазной меланомы

Идея локального разрушения хориоидальной меланомы с помощью контактного радиоактивного облучения появилась в 1930 г., когда Р. Moore [23] впервые ввел в склеру пораженного глаза радиоактивный радон. Позднее Н. Stallard [30], а затем и R. Ellsworth [15] предложили использовать для лечения ретинобластомы пластинки с радиоактивным кобальтом, повторяющие по своей форме наружную кривизну глаза. После первоначально предложенных кобальтовых офтальмоаппликаторов, которые, являясь жесткими γ -излучателями, вызвали серьезные лучевые осложнения в тканях глаза, в 70-х гг. прошлого столетия были созданы более щадящие β -офтальмоаппликаторы (стронциевые, рутениевые) и γ -офтальмоаппликаторы (^{125}I).

Особенность поглощения β -излучения биологическими тканями позволила создавать в опухоли губительную для ее клеток терапевтическую дозу облучения, почти не воздействуя на окружающие ткани. Энергия излучения изотопов рутения-106 больше, чем изотопов стронция-90. Рутениевые офтальмоаппликаторы наряду с β -частицами испускают и небольшую часть фотонного (γ) излучения, с чем и связана их большая проникающая способность [2-4,10].

По мере накопления клинического опыта, особенно в отдаленные сроки после лечения, в литературе появилось все больше сведений о постлучевых осложнениях.

Ретинопатия и макулопатия среди постлучевых осложнений представляют собой наиболее частую причину необратимой утраты зрения после брахитерапии [1,5,8,11,16,28].

Радиационную ретинопатию, возникающую после лучевого лечения ретинобластомы, впервые описал в 1933г. Н. Stallard. Она была охарактеризована как медленно прогрессирующая, окклюзионная васкулопатия с отсроченным после излучения проявлением. Следует иметь в виду, что радиационная ретинопатия может развиваться при внутриглазном, орбитальном, фациальном, назофарингеальном и краниальном облучении [38].

Окклюзия кровеносных сосудов является одним из основных эффектов ионизирующего излучения, которое используется для лечения опухолей и сосудистых заболеваний. В патогенетических механизмах развития радиационной ретинопатии существенную роль отводят лучевым повреждениям эндотелия ретинальных сосудов и закрытию просвета капилляров [11]. Происходит гибель эндотелиальных клеток, а закупорка капилляров приводит к формированию капиллярных коллатералей. В ацеллюлярных капиллярах преимущественно с артериальной стороны формируются микроаневризмы. Этот эффект зависит от митотической активности облученной клетки и от радиационной дозы.

Отсутствие капиллярной перфузии, которую выявляют при флюоресцентной ангиографии, еще раз доказывает, что нарушение сосудистой проходимости при облучении является первичным механизмом при ее развитии и может быть расценено как патогномоничный симптом постлучевой ретинопатии [12].

Многообразные манифестации лучевых повреждений ретинальных сосудов подразделяют на непролиферативные и пролиферативные[17]. Непролиферативная радиационная ретинопатия проявляется изменениями формы и проходимости капилляров (микроаневризмы, дилатация, отсутствие перфузии), интратретинальными геморрагиями и экссудациями, отеком сетчатки. Следует подчеркнуть, что постлучевые изменения сетчатки наиболее тяжело протекают в заднем полюсе глаза, что обусловлено большим количеством капилляров в этой области.

Пролиферативную лучевую ретинопатию диагностируют при появлении неоваскуляризации сетчатки или диска зрительного нерва. Как уже было отмечено, повреждение капилляров с нарушением их проходимости приводит к формированию аваскулярных зон, что особо опасно для диска зрительного нерва, так как это способствует

появлению неоваскуляризации и его, и окружающей сетчатки, что в свою очередь может явиться причиной гемофтальма. Несмотря на то, что в большинстве случаев в процесс вовлекаются ретинальные сосуды маленького калибра, сосуды хориоидеи и крупные сосуды сетчатки также могут быть поражены при локальном облучении.

Радиационную, или лучевую, макулопатию относят к группе непролиферативной ретинопатии [17,18]. Лучевая макулопатия может манифестироваться в виде макулярного отека, при наличии капиллярной патологии с просачиванием жидкой фракции крови или как ишемия макулярной зоны, если поражаются преимущественно перифовеальные капилляры [17]. Поражение макулярной области при контактном облучении заднего полюса глаза возникает по причине поражения хориокапиллярного слоя. Как известно, макулярная зона свободна от сосудов, связанных с ретинальным бассейном, ее питание осуществляется только хориокапиллярными сосудами [9].

Следует отметить, что классификация постлучевых изменений на непролиферативные и пролиферативные стадии, а также на макулопатию и папиллопатию вызывает некоторую путаницу.

Нельзя полностью согласиться с этой классификацией, так как механизм развития изменений в тканях глаза после локального облучения отличен от патогенеза диабетической ретинопатии. При сахарном диабете в первую очередь поражаются перicyты стенок сосудов и чаще встречаются микроаневризмы с распространенной пролиферацией в стекловидное тело [13], а при облучении страдает эндотелий сосудов.

По данным K. Gündüz, C.L. Shields et al., радиационная непролиферативная ретинопатия у пациентов с меланомой хориоидеи (MX) после брахитерапии развивается в 43% случаев в течение 5-летнего срока наблюдения [17]. Наиболее важными факторами, связанными с развитием непролиферативной радиационной ретинопатии, авторы считают маленькое расстояние между краем опухоли и фовеолой (менее 4мм) и высокую радиационную дозу на основание опухоли. Известно, что пролиферативную ретинопатию у диабетиков расценивают как следующий этап патологического процесса в сетчатке. Не является исключением и радиационная ретинопатия: при ней тоже возможна пролиферативная фаза процесса, однако она встречается всего у 8% [17]. И как отмечено авторами, для этого необходимы следующие условия: наличие сахарного диабета и большая зона облучения (более 10мм в диаметре). Большой диаметр опухоли ассоциируется с повышенным риском развития пролиферативной ретинопатии, поскольку чем больше

диаметр опухоли, тем выше радиационная доза на ее основание и, соответственно, тем большую радиационную дозу получают окружающие ткани. При сахарном диабете поражаются перипиты капилляров, а при облучении – эндотелиальные клетки, в результате происходит разрушение стенок капилляров. Существует мнение, что частота встречаемости радиационной макулопатии при использовании изотопов с ^{125}I достигает 18 -23% [19, 29].

В. М. Stofflens [31] представил результаты брахитерапии (БТ) рутениевым офтальмоаппликатором с дозой на вершину опухоли 150 Гр. В 40% случаев как осложнение развилась радиационная макулопатия со значительным снижением остроты зрения у 77% из них. Развитие радиационной макулопатии автор объясняет достаточно близким расположением опухоли к макулярной зоне или краю диска зрительного нерва (не далее 3мм).

Наряду с этим имеются сведения, указывающие на снижение зрения в первые три года наблюдения после облучения ОА с ^{125}I [37]. Почти у половины больных (43-49%) имелось значительное снижение остроты зрения уже через три года, несмотря на то, что в исследование включали только опухоли средних размеров (проминенция меланомы составляла 2-10мм). Столь значительное снижение остроты зрения было обусловлено не только большой толщиной опухоли и маленьким расстоянием между опухолью и фовеолярной аваскулярной зоной, но и, в первую очередь, использованием γ -излучения. К факторам риска авторы относят также перифокальные изменения сетчатки (опухоль-ассоциированную отслойку) и наличие у пациента сахарного диабета [37].

По данным P.T. Finger [16], радиационная макулопатия может развиваться и при передней локализации увеальной меланомы в условиях облучения опухоли γ -источником. Однако частота ее наблюдается значительно реже (7%). Была найдена значительная зависимость между радиационной макулопатией и дозой облучения макулы. При облучении макулярной зоны дозой более 35 Гр риск развития радиационной макулопатии возрастает в 1.74 раза по сравнению с риском при дозе менее 35Гр, а при дозе облучения более 70Гр риск развития радиационной макулопатии возрастает в 2.74 раза. Следует отметить, что средний срок появления лучевых реакций оказался значительно короче (23.2 месяца), что, с нашей точки зрения, связано с более жестким излучением (γ -источник). При одинаковой дозе облучения на вершину опухоли (80Гр) и на основание (463Гр) доза на макулярную зону была в 20 раз выше при постэкваториальном (менее

2мм от диска зрительного нерва и фовеолы) расположении офтальмоаппликаторов по сравнению с той же дозой при преэкваatorialном их расположении. Авторы пришли к выводу, что радиационная доза на макуле может служить биомаркером, прогнозирующим риск развития радиационной макулопатии.

Особое внимание следует уделять юкстапапиллярным опухолям, так как при лечении в зону воздействия попадет диск зрительного нерва (ДЗН) и макулярная область. Юкстапапиллярная локализация составляет меньше 10% в группе МХ [26]. В глазах с юкстапапиллярной локализацией МХ постлучевую ретинопатию выявляли в 87% в течение 21 месяца наблюдения [27]. При 5-летнем сроке наблюдения количество больных, страдающих радиационной ретинопатией, возросло до 94%. Следует оговориться, что в этих случаях в качестве источника излучения был использован ¹²⁵I. Оказалось, что факторами риска развития радиационной ретинопатии являются наличие сахарного диабета и возраст больного [27]. Постлучевое страдание зрительного нерва автор отмечал практически у каждого второго больного при среднем сроке наблюдения 27 месяцев, и это понятно, так как размеры исходной опухоли были очень большими. Прогностическими факторами риска развития постлучевой папиллопатии, кроме вышеперечисленных, являются грибовидная форма опухоли и назальная ее локализация. Показания к проведению БТ при грибовидной форме опухоли вызывают некоторые сомнения.

Транспупиллярная термотерапия

Идея использования высоких температур для разрушения опухоли известна давно. Возможность разрушения внутриглазной опухоли появилась после создания специально адаптированной щелевой лампы и диодного лазера. В 1995г. транспупиллярная термотерапия (ТТТ) с использованием инфракрасного диодного лазера была внедрена как новый метод органосохранной терапии при увеальной меланоме [24]. При ТТТ степень гипертермии в опухолевой ткани достигает 45-65⁰С и зависит от разных факторов: от параметров лазерного луча – продолжительность, мощность, размер пятна, и от характеристик опухоли – толщина, степень пигментации, наличие субретинальной жидкости. Возможные осложнения развиваются от гипертермии самой сетчатки, прикрывающей опухоль, и ретинальных сосудов[6,7]. Доказано, что склера резистентна к гипертермии.

Обоснование применения ТТТ для лечения МХ было сформулировано J. Oosterhius в конце XX столетия [24]. Для проведения ТТТ применяют диодный лазер с длиной волны 810нм, облучение которым вызывает локальную коагуляцию опухоли на глубину до 3.5мм, не повреждая при этом структуры, расположенные на пути прохождения лазерного луча [24,25]. Как и при БТ, ТТТ вызывает не только некроз опухоли, но повреждение эндотелия питающих ее сосудов [14].

При разрушении эндотелия сосудов наступает их запустевание и, как следствие, развивается клеточная гипоксия. Первые морфологические изменения в поверхностных слоях сетчатки обнаруживаются через 5 минут после ТТТ. Далее в течение 1 часа в зоне облучения развивается ядерный пикноз клеток, который постепенно распространяется в более глубокие слои ткани [14].

E. Midena et al. изучили изменения, которые происходят в сосудах после ТТТ [22]. При среднем сроке наблюдения 30.5 месяцев они выявили окклюзию хориокапилляров (100%), запустевшие сосуды хориоидеи среднего калибра (76%), ретинохориоидальные анастомозы (11%), моделирование сосудов хориоидеи (42%). Во всех случаях, где причиной энуклеации был рецидив опухоли, после проведенных сеансов ТТТ обнаруживали ретинохориоидальные анастомозы [22].

Метод применяется самостоятельно для лечения МХ малых размеров, а также в комбинации с другими методами лечения, комбинация БТ и ТТТ позволяет снизить радиационную дозу.

Осложнения, вызываемые ТТТ, в основном ограничиваются зоной воздействия и проявляются в виде окклюзии ретинальных сосудов (23%), тракции сетчатки (20%), неоваскуляризации сетчатки (6%), реже (<1%) возникает разрыв сетчатки с ее отслойкой [35].

При опухолях, локализованных темпоральнее по отношению к фовеоле, появляется более высокий статистически достоверный риск развития тракции сетчатки, по сравнению с другими опухолями, локализованными в других квадрантах. При юкстапапиллярных опухолях наблюдается более высокий процент развития неоваскуляризации, что связано с окклюзией основной сосудистой аркады [35]. Основными причинами для низкой остроты зрения после лечения авторы считают субфовеолярные опухоли, тракцию сетчатки, окклюзию сосудов сетчатки и отек ДЗН в одном случае.

Острота зрения может быть лучше, чем после БТ, так как лазерный луч по сравнению с облучением офтальмоаппликатором может быть четко сфокусирован [24]. Однако при субфовеолярных меланомах предпочтение отдается БТ [21]. В зависимости от

локализации опухоли у более чем 50% пациентов острота зрения сохраняется или становится лучше после ТТТ [35]. По данным С. L. Shields, статистически достоверными факторами риска низкой остроты зрения после лечения являются локализация опухоли в верхнем квадранте глазного дна, наличие у пациента сахарного диабета [32,33]. Поскольку капилляры в области макулы очень радиочувствительны, то в результате БТ часто развивается радиационная макулопатия, однако и при экстрамакулярной ТТТ может встречаться такое осложнение, как кистозный макулярный отек [34]. Абсолютная слепота в поле зрения образуется сразу после сеанса ТТТ, в отличие от БТ, когда она развивается после года или нескольких лет.

Комбинированное лечение

Комбинированная терапия имеет множество положительных сторон: БТ наилучшим образом действует на основание опухоли, а ТТТ – на вершину. При опухолях проминенцией выше 5мм возможно комбинирование 2 методов.

По данным К.М. Kreusel, при постэкваториально расположенных больших меланомах эксудативная макулопатия и макулярный отек развиваются в 22,6% случаев [20]. Средний срок наблюдения составил 21 месяц. При таком (комбинированном) лечении в течение 5 лет самые частые осложнения включали в себя ретинопатию (39%) и папиллопатию (38%). Значимое снижение остроты зрения наблюдалось у 50% больных, имевших близкое расположение опухоли к макулярной зоне (опухоль локализовалась меньше, чем в 3мм от фовеолы).

S. Seregard при комбинированном лечении и среднем сроке наблюдения 20 месяцев наблюдал осложнения реже: в одном случае имела место окклюзия вены сетчатки и в двух – ретинальные кровоизлияния [36].

Как следует из приведенных данных, имеющиеся в литературе сведения о поражении макулярной зоны у больных МХ не могут быть полностью сопоставимы, поскольку авторы не коррелировали размеры опухоли с характером лечения и сроками наблюдения. К примеру, С. L. Shields и J. Cater проводили сеанс ТТТ в операционной сразу после снятия офтальмоаппликатора.

Таким образом, суммируя вышеизложенное, позволим себе заключить, что все перечисленные методы лечения меланомы хориоидеи могут приводить к тяжелым сосудистым осложнениям, что, в свою очередь, ограничивает возможность сохранения глаза как

функционального, так и косметического органа. Несмотря на большой опыт локального лечения меланомы хориоидеи, вопрос о профилактике вышеперечисленных осложнений остается открытым.

Поступила 27.09.11

Մակուլոպաթիան որպես խորիոիդալ մելանոմաների բուժման լոկալ մեթոդների կիրառման բարդություն

Հ. Ե. Զարգարյան

Անոթաղանթի մելանոմայի լոկալ քայքայման եղանակը կոնտակտային ռադիոակտիվ ճառագայթման միջոցով առաջացել է 1930թ. : Նրա ցուցումների ընդլայմանը զուգահեռ՝ գրականության մեջ ավելի շատ են սկսել արտացոլվել ռադիացիոն բարդությունները աչքի՝ հյուսվածքների կողմից, որոնցից ճառագայթային մակուլոպաթիան՝ տեսողության սրության կորստի ամենահիմնական պատճառն է:

Մակուլոպաթիայի առաջացման ռիսկի գործոններն են համարվում մելանոմայի տեղակայումը, բարձրությունը և այն ճառագայթման դոզան, որը ստանում է ֆովեոլան բուժման ընթացքում: Չնայած բազմաթիվ աշխատանքներին՝ նվիրված նշված թեմային, բացակայում են տվյալ բարդության պաթոգենեզի վերաբերյալ հստակ պատկերացումները, ձևակերպված չեն կանխարգելման հիմնական սկզբունքները:

Maculopathy as complication at local treatment methods used in choroid melanomas

H.Y. Zargaryan

The method of local destruction of choroidal melanoma by means of radioactive contact irradiation appeared in 1930. Along with the widening of indications for its application, more and more attention is paid to the radiation-associated complications of ocular tissues, among which the radiation-induced maculopathy presents itself as the basic cause for practically irreversible loss of the vision. The risk factors of development of radiation maculopathy after brachytherapy are accepted to be the localization of melanoma, its thickness and the dosage of radiation induced to the fovea in the process of treatment. In spite of a considerable amount of research on the given subject, there is no clear understanding concerning

the pathogenesis of the above-stated complications, and the basic principles of their prevention are not formulated.

Литература

1. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. О причинах энуклеации после комбинированного лечения меланом хориоидеи. Вест. офтальмол., 1982,3,с.48-50.
2. Бровкина А.Ф. Современные методы лечения внутриглазных меланом. Ж. Врач, 1991, 5, с.1315-1316.
3. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Об эффективности брахитерапии при увеальных меланомах. Офтальмол. журн., 1993,1, с 1-4.
4. Бровкина А.Ф., Зарубей Г. Д., Вальский В.В. Критерии оценки эффективности брахитерапии увеальных меланом, осложнения и их профилактика. Вест. офтальмол., 1997, 3, с.14-16.
5. Бровкина А.Ф., Зарубей Г.Д. Обоснованность использования брахитерапии при увеальных меланомах юкстапапиллярной локализации. Вест. офтальмол., 1999, 6, с. 41-43.
6. Бровкина А.Ф., Панова И.Е. Осложнения транспупиллярной термотерапии меланом хориоидеи, возможности их профилактики. Вест. офтальмол., 2010, 3, с.18-22.
7. Бровкина А.Ф., Борисова З.Л. Оптимизация показаний к транспупиллярной терапии меланом хориоидеи. Вест. офтальмол., 2010, 4, с.48-52.
8. Бровкина А. Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А. и др. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.,2002, с 223-250.
9. Зиангирова Г.Г., Антонова О.В. Нарушения хориоидального кровообращения при патологических изменениях бессосудистых слоев сетчатки. Вест. офтальмол., 2008, 5, с.40-44.
10. Кулакова Л.П. Отдаленные результаты лечения меланомы сосудистой оболочки. Сб. научных трудов "Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения", 1998, с.108-109.
11. Archer D. B., Amaoka W. M. K., Gardner T. A. Radiation retinopathy – clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. Eye, 1991,5, p.239-251.
12. Brown G.C., Shields J.A., Sanborn G. et al. Radiation retinopathy. Ophthalmology, 1982, 89, p.1494-501.
13. Bianciotto C., Shields C.L., Pirondini C., Mashayekhi A., Furuta M., Shields J.A. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. Ophthalmology, 2010,17 (5), p.1005-12.
14. Currie Z.I., Rennie I.G., Talbot J.F. Retinal vascular changes associated with transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas. Retina, 2000,20(6), p.620-626.
15. Ellsworth R. Cobalt plaques for melanoma of the choroid. Ocular and adnexal tumors, 1978, p.76-79.
16. Finger P.T., Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. Br. J. Ophthalmol., 2005, 89, p.730-38.
17. Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A., et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Arch. Ophthalmol., 1999, 117, p.609-14.
18. Horgan N., Shields C.L., Mashayekhi. A., Shields J.A. Classification and treatment of radiation maculopathy. Current Opinion in Ophthalmology, 2010, 21, 3, p.233-238.

19. [Haye C.](#), [Desjardins L.](#), [Bouder P.](#), [Schlienger P.](#), [Dorval T.](#) Maculopathy caused by irradiation in patients treated for choroid melanoma. [Ophthalmologie](#), 1990, 4(3), p.229-31.
20. [Kreusel K.M.](#), [Bechrakis N.](#), [Riese J.](#), [Krause L.](#), [Wachtlin J.](#) [Foerster M.H.](#) Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. [Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.](#), 2006, 244(12), p.1575-80.
21. [Kligman B. E.](#), [Shields C. L.](#), [Shields J.A.](#) CASE REPORTS IN OCULAR ONCOLOGY: Primary Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma. [Retina today](#), 2010, p.44-46.
22. [Midena E.](#), [Pilotto E.](#), [de Belvis V.](#), [Zaltron S. et al.](#) Choroidal vascular changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. [Ophthalmology](#), 2003, 110(11), p.2216-22.
23. [Moor P.](#) [цит. N 19]
24. [Oosterhius J.A.](#), [Journée-de Korver H.G.](#), [Kakebeeke-Kemme H.M. et al.](#) Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. [Arch. Ophthalmol.](#), 1995, 113, p.315-321.
25. [Oosterhius J.A.](#), [Journée-de Korver J.G.](#), [Keunen J.E.](#) Transpupillary thermotherapy. Results in 50 patients with choroidal melanoma. [Arch. Ophthalmol.](#), 1998, 116, p.157-162.
26. [Potter De. P.](#), [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#), [Cater J.R.](#), [Tardio D.J.](#) Impact of enucleation versus plaque radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patients survival. [Br. J. Ophthalmol.](#), 1994, 78, p.109-114.
27. [Potter De P.](#), [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#), [Cater J.R.](#), [Brady L.W.](#) Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. Visual acuity and survival outcome. [Arch. Ophthalmol.](#), 1996, 114(11), p.1357-65.
28. [Puusaari I.](#), [Heikkonen J.](#), [Summanen P.](#), [Tarkkanen A.](#), [Kivelä T.](#) Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. [Ophthalmology](#), 2003, 110(11), p.2223-2234.
29. [Quivery J. M.](#), [Char D. H.](#), [Philips T. L. et al.](#) High intensity 125 iodine plaque treatment of uveal melanoma. [Int. J. Radiat. Oncol.](#), 1993, 26, p.613-618.
30. [Stallard H.](#) Malignant melanoma of the choroid in treated with radioactive applicators. [Trans. ophthalmol. Soc.](#), 1960, 79, p.373-392.
31. [Stoffelns B.M.](#), [Kutzner J.](#), [Jochem T.](#) Retrospective analysis of ruthenium-106 brachytherapy for small and medium-sized malignant melanoma of the posterior choroid. [Klin. Monbl. Augenheilkd.](#), 2002, 219(4), p.216-20.
32. [Shields C.L.](#), [Chao A.](#), [Cater J. et al.](#) Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. [Arch. Ophthalmol.](#), 2002, 120, p.933-940.
33. [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#), [De Potter P.](#), [Khetarpal S.](#) Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. [Ophthalmology.](#), 1996, 103, p.1642-1645
34. [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#), [Cater J. et al.](#) Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. Tumor control and visual results in 100 consecutive cases. [Ophthalmology](#), 1998, 105, p. 581-90.
35. [Shields C.L.](#), [Shields J.A.](#) Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. [Curr. Opin. Ophthalmol.](#), 1999, 10(3), p.197-203.
36. [Seregard S.](#), [Landau I.](#) Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. [Acta Ophthalmol. Scand.](#), 2001, 79, p.19-22.

37. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study COMS report N 6, 1998, p. 745-766.
38. *Zamberg R.W., Kinyoun J.L.* Radiation retinopathy. West J. Med., 1992, 157, p. 530-533.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 678.943+547.461.3+678.048

**Влияние литиевых солей различных производных
аргинина на перекисное окисление липидов в
гомогенатах головного мозга и печени в опытах *in vitro***

**К.Г. Карагезян, О.М. Амирханян, С.А. Казарян, С.С. Овакимян,
К.П. Григорян, В.Х. Мамиконян**

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

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, малоновый
диальдегид, свободнорадикальное окисление,
антиокислительная активность

Кислородное голодание является одним из наиболее серьезных осложнений, часто сопровождающихся хроническими и острыми повреждениями головного мозга. Патогенетические основы гипоксии мозговой ткани отличаются достаточной сложностью, чем и определяется разнообразие существующих подходов, в том числе фармакологических, к лечению и предупреждению ее повреждающего действия на указанном уровне. При острых нарушениях мозгового кровообращения используют ряд терапевтических средств, способствующих улучшению снабжения мозга кислородом типа анти-коагулянтов, вазодилататоров, веществ, способных стимулировать выработку энергии (пирацетамы и др.) или снижать кислородные запросы мозговой ткани (барбитураты). Примечательна при этом группа препаратов, включающихся в метаболические процессы, направленные на сохранение энергетического обмена при гипоксии. В этом смысле особый интерес представляют как неорганические соли лития (хлорид, карбонат, бромид), так и органические (γ -аминобутират, γ -оксибутират, никотинат), способные угнетать потребление кислорода срезами и гомогенатами тканей, показанное в экспериментах на лабораторных животных [5], через нарушение процессов окислительного фосфорилирования [7], особенно под действием оксибутирата лития на

окислительный обмен. Независимо от интенсивности энергетических процессов, оксибутират лития угнетает потребление кислорода у разных видов животных, степень выраженности и длительности действия которого зависит от создаваемой концентрации иона лития и анионного компонента в крови и тканях животных [3]. Установлена также кумулятивная способность γ -оксимасляной кислоты в качестве аниона по сравнению с карбонатом и хлоридом лития в отношении лития, особенно в головном мозгу, где он усиливает транспорт и накопление лития. Показано также, что как острая, так и подострая токсичность оксибутирата лития уступает по степени своей выраженности таковым, развиваемым под действием его хлорида или карбоната [4,8]. Вышеизложенное служит основанием рекламировать отмеченные новые производные солей лития с особым акцентированием литиевых солей природных аминокислот, входящих в состав пептидов.

Для выяснения особенностей действия литиевых солей природных аминокислот на течение процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) нами были отобраны четыре соединения, впервые синтезированные в Институте тонкой органической химии НАН РА в виде литиевых солей производных L-аргинина. Это трет-бутилоксикарбонил-L-аргинина, N^{ω} -тозил-бензилоксикарбонил-L-аргинина, $N^{\alpha}, N^{\omega}, N^{\omega}$ -трикарбобензоксид-L-аргинина и N^{α} -трет-бутилоксикарбонил-L-аргинина.

Материал и методы

Исследования проводились на 12 беспородных белых крысах-самцах, массой 200-220 г, содержащихся на обычном пищевом рационе. После декапитации изолированные головной мозг и печень промывали физраствором, очищали от кровеносных сосудов и гомогенизировали в трисHCl буфере (pH 7,4). Уровень липидных перекисей определяли в неферментативной (аскорбатзависимой) системе переокисления по выходу конечного продукта – малонового диальдегида (МДА), образующего с тиобарбитуровой кислотой комплексное соединение в виде розового хромогена, интенсивность окраски которого регистрировалась спектрофотометрически (при длине волны 535 нм) и соответствовала количеству образовавшейся перекиси [1,2]. Об антиокислительной активности (АОА) испытуемых соединений судили по процентным изменениям количества МДА в опытных пробах по

сравнению с контрольными из расчета на 1 г предварительно определенного количества белка [6].

Результаты и обсуждение

Как явствует из табл. 1, в гомогенатах головного мозга литиевые соли производных L-аргинина проявляют существенную АОА.

Таблица 1

Влияние литиевых солей производных L-аргинина в концентрации 0,01 М на содержание МДА (нм/мг белка) в мозгу белых крыс в опытах *in vitro*

Наименование соединений	Контроль (n=12)	Опыт (n=12)	% разницы от контроля
Трет-бутилоксикарбонил-L-аргинина	6,56±0,22	4,87±0,16	-25,8 P<0,01
N ^ω -тозил-бензилоксикарбонил-L-аргинина	-/-	4,93±0,18	-24,7 P<0,01
N ^α ,N ^ω ,N ^ω -трикарбобензоксид-L-аргинина	-/-	4,03±0,13	-38,5 P<0,001
N ^α -трет-бутилоксикарбонил-ω-нитро-L-аргинина	-/-	4,98±0,18	-24,1 P=0,01

Это особенно касается N^α,N^ω,N^ω-трикарбобензоксид-L-аргинина, под действием которого наблюдается активное ингибирование процесса СРО в виде снижения количества МДА на 38,5 % по сравнению с контролем. Остальные три соединения – трет-бутилоксикарбонил-L-аргинина, N^ω-тозил-бензилоксикарбонил-L-аргинина и N^α-трет-бутилоксикарбонил-L-нитроаргинина проявляют почти одинаковую АОО, уменьшая уровень МДА в пределах 24,1-25,8 %. Аналогичная закономерность прослеживается и в печеночной ткани с некоторым незначительным превалированием в ней ингибирования процесса СРО (табл. 2).

Известно, что степень воздействия на ту или иную функцию организма (развитие, эндокринные функции, активность ферментов в различных биологических системах) зависит от определенной концентрации ионов лития, в связи с чем представляло интерес проследить за изменением процесса СРО липидов при использовании малых доз (0,001М) литиевых солей производных аргинина. Об этом свидетельствуют данные, отраженные в табл. 3, показывающие на примере мозгового гомогената подавляющий эффект десятикратно сниженных концентраций (0,001М) испытанных литиевых солей производных L-аргинина на ПОЛ, хотя и в относительно меньшей степени. Примечательно, что при этом наибольшая степень АОО также прослеживается со стороны литиевой соли N^α,N^ω,N^ω-трикарбобензоксид-L-аргинина (снижение уровня МДА на 20,4%).

Таблица 2

Влияние литиевых солей производных L-аргинина в концентрации 0,01 М на содержание МДА (нм/мг белка) в печени белых крыс в опытах in vitro

Наименование соединений	Контроль (n=12)	Опыт (n=12)	% разницы от контроля
Трет-бутилоксикарбонил-L-аргинина	5,41±0,18	3,78±0,15	-30,2 P<0,001
N ^ω -тозил-бензилоксикарбонил-L-аргинина	-//-	4,01±0,16	-25,8 P<0,002
N ^α ,N ^ω ,N ^ω -трикарбобензоксид-L-аргинина	-//-	3,28±0,12	-39,3 P<0,001
N ^α -трет-бутилоксикарбонил-ω-нитро-L-аргинина	-//-	3,85±0,15	-28,9 P<0,001

Таблица 3

Влияние литиевых солей производных L-аргинина в концентрации 0,001 М на содержание МДА (нм/мг белка) в мозгу белых крыс в опытах in vitro

Наименование соединений	Контроль (n=12)	Опыт (n=12)	% разницы от контроля
Трет-бутилоксикарбонил-L-аргинина	6,67±0,20	5,41±0,14	-18,9 P<0,02
N ^ω -тозил-бензилоксикарбонил-L-аргинина	-//-	5,66±0,17	-15,1 P=0,02
N ^α ,N ^ω ,N ^ω -трикарбобензоксид-L-аргинина	-//-	5,31±0,13	-20,4 P<0,01
N ^α -трет-бутилоксикарбонил-ω-нитро-L-аргинина	-//-	5,76±0,18	-13,7 P=0,25

При сопоставлении данных, полученных на мозговом и печеночном гомогенатах, явствует неоднотипность действия малых доз испытанных соединений на процесс ПОЛ печеночной ткани, среди которых лишь N^α,N^ω,N^ω-трикарбобензоксид-L-аргинина проявляет достоверное снижение уровня МДА, в отличие от остальных, демонстрирующих некоторую тенденцию к угнетению процесса СРО (табл. 4).

Таким образом, основываясь на результатах собственных исследований, проведенных на мозговом и печеночном гомогенатах, можно заключить об АОА и способности подавлять ПОЛ литиевых солей производных L-аргинина в концентрации 0,01 М, при более активном их проявлении в печеночной ткани.

Таблица 4

Влияние литиевых солей производных L-аргинина в концентрации 0,001 М на содержание МДА (нм/мг белка) в печени белых крыс в опытах *in vitro*

Наименование соединений	Контроль (n=12)	Опыт (n=12)	% разницы от контроля
Трет-бутилоксикарбонил-L-аргинина	5,60±0,20	5,07±0,17	-9,4 P>0,5
N ^ω -тозил-бензилоксикарбонил-L-аргинина	-/-	5,04±0,16	-10,0 P>0,5
N ^α ,N ^ω ,N ^ω -трикарбобензоксид-L-аргинина	-/-	4,49±0,12	-19,8 P<0,01
N ^α -трет-бутилоксикарбонил-ω-нитро-L-аргинина	-/-	5,28±0,18	-5,7 P>0,5

Малые дозы изученных соединений (0,001 М) проявляют свою активность главным образом в мозговой ткани. Среди литиевых солей производных аргинина выделяется N^α,N^ω,N^ω-трикарбобензоксид-L-аргинина, который обладает статистически достоверной АОА в мозгу и печени при использовании его как в больших, так и малых дозах. Примечательно также, что процесс подавления ПОЛ зависит не только от концентрации ионов лития; важное значение при этом имеют также анионы в виде производных аргинина.

Поступила 31.08.11

Արգինինի տարբեր ածանցյալների լիթիումական աղերի ազդեցությունը գլխուղեղի և լյարդի հոմոգենատներում լիպիդների գերօքսիդացման վրա *in vitro* փորձերում

Կ.Գ. Ղարազյոզյան, Հ.Մ. Ամիրխանյան, Ս.Ա. Ղազարյան, Ս.Ս. Հովակիմյան, Կ. Պ. Գրիգորյան, Վ.Խ. Մամիկոնյան

Հետազոտությունը նվիրված է արգինինի տարբեր ածանցյալների լիթիումական աղերի դերի պարզաբանմանը սպիտակ առնետների ուղեղի և լյարդի հոմոգենատներում ընթացող լիպիդների ազատ ռադիկալային ռեակցիաների ակտիվության վրա *in vitro* փորձերում: Պարզվել է, որ վերոհիշյալ միացությունների 0,01 Մ խտության ազդեցության պայմաններում լիպիդների ազատ ռադիկալային ռեակցիաները զգալիորեն ճնշվում են: Տասնապատիկ նոսրացված (0,001 Մ) լուծույթներն ունեն նմանատիպ, սակայն համեմատաբար թույլ ազդեցություն: Արգինինի ածանցյալների լիթիումական աղերից հակաօքսիդանտային հատկությամբ հատկապես առանձնացվում է $N^{\alpha}, N^{\omega}, N^{\omega}$ -տրիկարբոքենզոքսի-L-արգինինը, որի 0,01 Մ և 0,001 Մ կոնցենտրացիայով լուծույթները ցուցաբերում են զգալի ակտիվություն:

Բացահայտվել է նաև, որ լիպիդների գերօքսիդացման գործընթացը ճնշելու գործում՝ բացի լիթիումի իոնների խտությունից, զգալի դեր ունեն նաև անիոնները՝ արգինինի ածանցյալային մնացորդները:

Influence of lithium salts of arginine different derivatives on lipid peroxidation in brain and liver homogenates *in vitro*

K.G. Gharagyozyan, H.M. Amirkhanyan, S.A. Ghazaryan, S.S. Hovakimyan, K.P. Grigoryan, V.Kh. Mamikonyan

The data obtained have shown an antioxidant activity of different derivatives of arginine lithium salts on the free radical peroxidation processes in brain and liver tissues of the experimental rats *in vitro*. It was demonstrated that 0,01 M concentration of substances studied have pronounced antioxidant activity. A similar effect was registered under the action of ten-fold lower doses of the compounds (0,001 M) used with the comparative low activity. Among the arginine lithium salts tested in our investigations $N^{\alpha}, N^{\omega}, N^{\omega}$ -tricarbobenzoxi-L-arginin is characterized by comparatively high level of antiradical processes both in 0,01 M, and 0,001 M concentrations. It was also shown that the suppression of lipid peroxidation processes depends not only on the concentration of lithium ions, but also of the anions – the derivatives of arginine residues.

Литература

1. Владимирова Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В. Свободные радикалы в живых системах. Институт науки и техники ВИНТИ, 1991, т. 29, с. 126-130.

2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах., М., 1972.
3. *Иванова А.И., Бобков Ю.Г.* В кн.: Всесоюзный симпозиум "Коррекция острых невротических состояний с помощью оксипутирата лития". М., 1983, с. 25-27.
4. *Пилипенко Ю.А.* Роль анионного компонента в фармакокинетике и токсичности солей лития. Автореф. дис. канд. мед. наук., М., 1978.
5. *Самойлов Н.Н., Любимов Б.Н., Шолохов В.М.* Бюл. эксперим. биол. мед., 1980, 6, с.696-698.
6. *Lowry D.H., Razenbough N.J., Farr A.L., Rohdall R.J.* J. Biol. Chem., 1951, 193, p. 265-269.
7. *Sugawara I., Satofuka F.* Sci. papers univ. Tokyo, 1965, 15, p. 165-172.
8. *Zamoshchina T.A., Matvienko A. V., Alekseyeva L.P. Agarkova V.P., Saratkov A.S.* Path. Fiziол. Exp. Ter., 1993, 4, p.22-24.

**Экстрацеллюлярная NADPH оксидаза из асцитной
жидкости карциномы Эрлиха и дисбаланс между
прооксидантными и антиоксидантными
металлопротеинами клеток тканей мышей**

**М.К.Алексанян¹, Р.М.Симонян², Г.М.Симонян², М.А.Бабаян²,
С.С.Алексанян¹, М.А.Симонян²**

¹*Государственный педагогический институт им. М.Налбандяна, Гюмри*

²*Институт биохимии им. Г.Х.Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/1*

Ключевые слова: асцитная карцинома Эрлиха, ткань, NADPH
оксидаза, металлопротеины

В настоящее время широко исследуются механизмы пролиферации и апоптоза клеток асцитной карциномы различного характера, ассоциированные со свойственными изменениями метаболизма активных форм кислорода (АФК). Так, при Уолкер 256 асцитной опухоли у крыс ионы Са стимулируют энергетический баланс лимфоцитов селезенки с повышением уровня АФК [6]. При асцитной карциноме гепатомы Сеиделя окислительно-восстановительный статус в плазме крови и в зоне развития асцитных опухолевых клеток печени опухоленосителей существенно повышается число лейкоцитов. При этом происходит стимулирование оксидативного повреждения здоровых клеток, а в зоне развития опухоли уровень макрофагов снижается, соответственно падает содержание АФК [12]. Путем увеличения уровня АФК 54 нмоль диазепамом (убихиноновое лекарство) наблюдается стимулирование роста клеток асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) [10]. Однако под влиянием ультразвука (2,17 МГц, с интенсивностью 3W/см²) наблюдается оксидативное повреждение мембран клеток продуцируемыми гидроксильными радикалами, вызывается апоптоз опухолевых клеток [7]. С другой стороны, механизмы подавления антиопухолевой активности *in vitro* связываются с апоптозом опухоли Т-клетками, которые в большинстве локализованы в тимусе, как органе иммунной системы. У мышей,

носителей клеток АКЭ, число этих клеток обратно пропорционально содержанию тимоцитов. Опухоль индуцирует апоптоз тимоцитов при АКЭ у мышей, а черный чай защищает клетки тимуса и подавляет оксидативное повреждение тимоцитов, снижая уровень АФК, продуцируемых в тимусе, но повышая их уровень при АКЭ у мышей, проявляя противоопухолевый эффект [8]. При АКЭ *in vivo* наблюдается дисбаланс между повышенным уровнем перекиси водорода, продуцируемым супероксиддисмутазой, и пониженным уровнем ГПО (утилизирует H_2O_2). На поверхности гранул внутриклеточного липопро-теина клеток АКЭ найдены места восстановления паранитрофиолетового тетразолия, что свидетельствует о продуцировании O_2^- на поверхности этих гранул [11]. С другой стороны, при АКЭ активность антиоксидантных ферментов (СОД, ГПО, глутатионтрансфераза) снижается в логарифмической фазе развития опухолевых клеток, но повышается в следующей фазе их развития [14]. После облучения видимого света ртутной лампой АКЭ наблюдается повышение уровня АФК *in vitro*, с существенным снижением выживаемости опухолевых клеток [9].

К настоящему времени еще комплексно и одновременно не определены уровни металлопротеинов прооксидантной активности – МПА (изоформа NADPH оксидазы из АКЭ), металлопротеинов антиоксидантной активности – МАА (изоформы СОД, каталаза) из тканей мышей. Это явилось целью работы.

Материал и методы

АКЭ у белых мышей массой 19-22 г вызывали внутрибрюшинным введением 0,3 мл асцитной жидкости (около 1 млн опухолевых клеток) [1,2]. Через 13-16 дней после декапитации животных производился забор АКЭ.

Выделение фракций изоформ NADPH оксидазы (или цитохрома b_{558}) из мембран клеток селезенки (МКС), мембран клеток печени (МКП), мембран клеток почек (МКПЧ) белых мышей

Фракцию NADPH оксидазы из водной смеси МКС, МКП и МКПЧ выделяли и очищали лицензированным способом без использования детергента для сольюбилизации этих гемопротеинов (использовали по 0,1 г ткани селезенки, 5 г печени и 0,5 г почек). После промывания тканей физиологическим раствором и взвешивания их гомогенизировали в 0,25 М сахарозы (по 0,5г ткани в 10 мл сахарозы) стеклянным гомогенизатором с тефлоновым пестиком в течение 1 мин

при 4°C. Мембраны клеток осаждали дифференциальным центрифугированием. Осадок мембран промывали водой (1:50 об/об) и повторно центрифугировали (10 000 об/мин, 10 мин). Очищенные от следов сахарозы и других сопутствующих водорастворимых солей МКС, МКП, МКПЧ смешивали с водой (1:5 об/об) и окончательно гомогенизировали в аналогичном режиме и после солюбилизации фракции изоформы NADPH оксидазы из этих очищенных мембран, удаления нерастворимых осадков центрифугированием и диализа надосадочных растворов против воды, фракции изоформ NADPH оксидазы из приведенных мембран клеток подвергали ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой КМ-52 (для удаления следов гемоглобина или других сопутствующих белков основной природы). Не задерживающиеся на колонке с КМ-52 белковые фракции далее подвергали ионообменной хроматографии на колонке с целлюлозой ДЕ-52. После промывания этой колонки сначала водой, а затем 0,01 М калий-фосфатным буфером pH 7,4 (КФБ) фракции изоформ NADPH оксидазы кислой природы элюировали из колонки с ДЕ-52 0,2 М КФБ [3].

Выделение фракции NADPH оксидазы из эритроцитарных мембран (ЭМ) мышей

Фракцию NADPH оксидазы из ЭМ у интактных мышей и мышей, носителей АКЭ, выделяли лицензированным способом [4], путем их солюбилизации из ЭМ (из 0,5 мл эритроцитов), диализа против воды, центрифугирования и ионообменной хроматографии супернатанта на колонке с целлюлозой КМ-52 и ДЕ-52.

Выделение фракций экстрацеллюлярной NADPH оксидазы из сыворотки крови мышей и асцитной жидкости карциномы Эрлиха

После инкубирования очищенной от следов эритроцитов и плазменных клеток сыворотки крови мышей и асцитной жидкости в течение 4 суток при 4° их подвергали диализу против воды. После центрифугирования диализата (6000 об/мин, 10 мин) и удаления из нее липопротеина высокой плотности, супрола, повторным центрифугированием фракцию экстрацеллюлярной NADPH оксидазы выделяли ионообменной хроматографией надосадочного раствора на сефадексе ДЕАЕ А-50 с элюированием 0,04 М КФБ. После разбавления элюата водой (20 раз) и ионообменного хроматографирования на колонке с целлюлозой ДЕ-52 фракцию экстрацеллюлярной NADPH оксидазы элюировали 0,04 М КФБ [5].

Уровень NADPH оксидазы определяли путем измерения характерной для нее оптической плотности при A_{530} (β -полоса поглощения).

Удельное содержание NADPH оксидазы (цит b_{558}) из МКС, МКП, МКПЧ, ЭМ, сыворотки крови и асцитной жидкости определяли из расчета на 1 мл раствора цит b_{558} , полученного из 1 г селезенки, 1 г печени, 1 г почек, 1 мл сыворотки, 1 мл асцитной жидкости и 1 мл эритроцитов.

Определение NADPH-зависимой O_2 -продуцирующей активности изоформ NADPH оксидаз (изоформы цит b_{558}) мышей

NADPH-зависимую O_2 -продуцирующую активность изоформ NADPH оксидазы определяли нитротетразолиевым синим (НТС) методом, путем вычисления процента образующегося формазана при 560 нм в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу NADPH-зависимой O_2 -продуцирующей активности изоформ NADPH оксидазы принимали количество белка (плотность оптического поглощения β -полосы цит b_{558} при 530 нм), которое стимулирует образование формазана на 50%. Удельная NADPH-зависимая O_2 -продуцирующая активность была определена в расчете на 1 мл эритроцитов, 1 мл сыворотки или 1 г тканей.

Определение ферриHb-восстанавливающей активности NADPH оксидазы (изоформы цит b_{558})

ФерриHb-восстанавливающую активность изоформы NADPH оксидазы определяли с использованием свежеполученной ферриHb цитоплазмы эритроцитов белых мышей с величиной плотности оптического поглощения (α -полоса поглощения) при $A_{565} = 0,6$ оптических единиц. Непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра к 3 мл раствора ферриHb добавляли 0,2 мл цит b_{558} с $A_{530} = 0,2$. После перемешивания реакционной смеси ее инкубировали в аэробных условиях в течение 15-16 ч при 30°. Далее, после повторного перемешивания реакционной смеси, определяли кинетику восстановления ферриHb до ферроHb, путем измерения снижения плотности α -полосы поглощения ферри Hb при 565 нм (это снижение прямо пропорционально образующемуся ферроHb при A_{555}). За единицу ферриHb-восстанавливающей активности NADPH оксидазы принимали количество белка, вызывающего снижение плотности максимального оптического поглощения α -полосы ферриHb величиной до 0,05 оптических единиц в течение часа при 20°. Удельная ферриHb-восстанавливающая активность изоформы NADPH оксидазы была определена в расчете на 1 мл эритроцитов, 1 мл сыворотки и 1 г тканей [13].

Оптические спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре "Specord UV/VIS" (Германия), с длиной оптического пути 1 см. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли

общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности «р».

Результаты и обсуждение

По сравнению с показателями интактных мышей, у мышей-носителей АКЭ в подавляющем большинстве наблюдается резкое повышение уровня изоформ NADPH оксидазы (цит b_{558}) из МКС, МКП, МКПЧ и ЭМ (16-191%). Снижается только уровень экстрацеллюлярной NADPH оксидазы из сыворотки крови мышей (27,3 %), носителей АКЭ, как это показано на рис.1. Резко повышается и NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая активность этих NADPH оксидаз в среднем от 23 до 164 % (рис.2). У мышей, носителей АКЭ, ферриHb-восстанавливающая активность заметно снижается (12-41 %), как это показано на рис.3. При этом наблюдается неадекватное изменение уровня и активности NADPH оксидаз в мембранах клеток приведенных тканей. На этом фоне активность

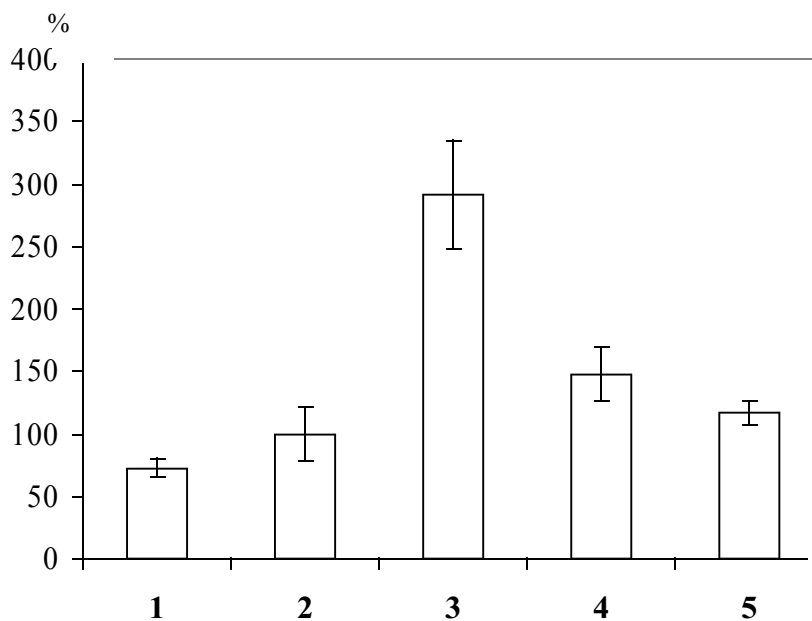


Рис.1. Изменение (%) уровня МПА (плотность максимального оптического поглощения NADPH оксидаз при 530 нм) в тканях мышей, носителей АКЭ: сыворотка крови (1), ЭМ (2), МКП (3), МКПЧ (4) и МКС (5), $p < 0,05$, $n = 6$

%

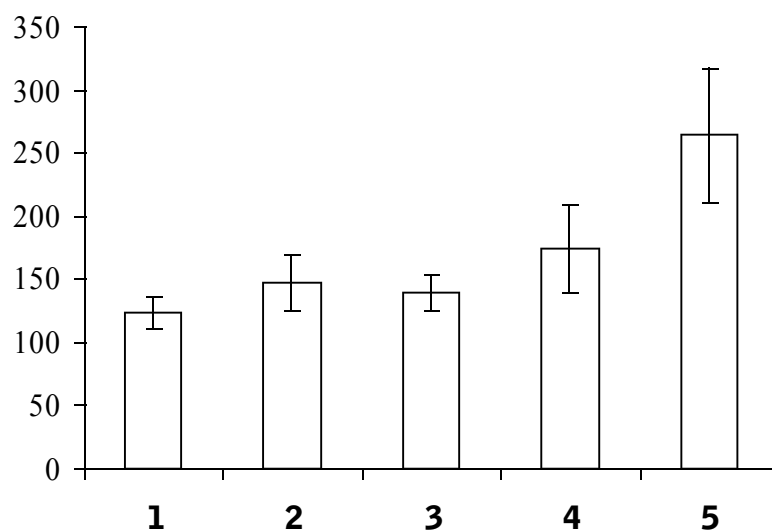


Рис.2. Изменение (%) NADPH-зависимой O_2^- - продуцирующей активности NADPH оксидазы в тканях мышей, носителей АКЭ: сыворотка крови (1), ЭМ (2), МКП (3), МКПЧ (4) и МКС (5), $p < 0,05$, $n = 6$

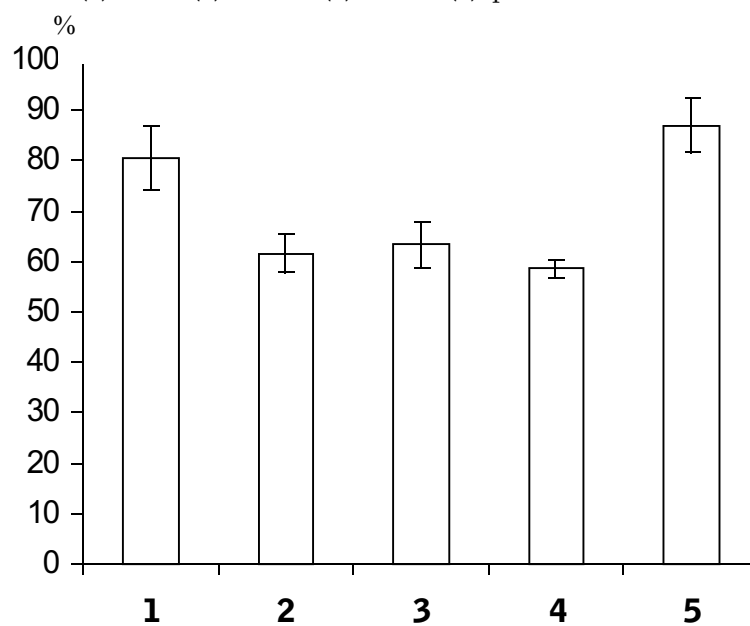


Рис.3. Изменение (%) ферриHb-восстанавливающей активности NADPH оксидазы в тканях мышей, носителей АКЭ: сыворотка крови (1), ЭМ(2), МКП (3), МКПЧ (4) и МКС (5), $p < 0,05$, $n = 6$

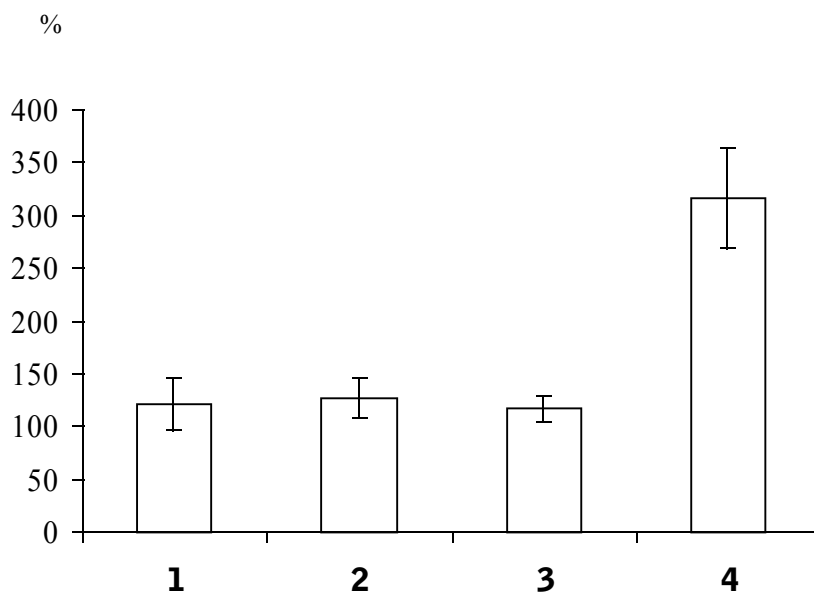


Рис.4. Изменение (%) супероксиддисмутазной активности фракции в тканях мышеч, носителей АКЭ: эритроциты (1), печень(2), почки (3) и селезенка (4), $p < 0,05$, $n = 6$

Cu,Zn-СОД эритроцитов и суммарная Cu,Zn-СОД и Mn-СОД активность печени, почек и, особенно, селезенки повышается до 2,16 раза (рис. 4). Повышение СОД активности является ответом адаптационных механизмов клеток против резкого повышения уровня O_2^- . С другой стороны, у мышеч-опухоленосителей активность каталазы в эритроцитах и печени снижается, но повышается в клетках почек и клетках селезенки ($69,1 \pm 6,5$, $p < 0,02$) (рис. 5). Возможное увеличение уровня каталазы в клетках почек и селезенки ассоциировано с увеличением активности СОД (продуктом дисмутирования O_2^- по схеме: $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ является перекись водорода, которая является субстратом каталазы) для того, чтобы расщепить продуцируемую перекись водорода. Однако это предположение не действует на примере эритроцитов и печени. Видимо, уровень H_2O_2 снижается глутатионпероксидазой, уровень которой повышается [14]. Расчетный суммарный уровень МПА значительно превышает таковой у МАА. В результате этого уровень АФК (O_2^- , H_2O_2 , $HO^\bullet$) повышается в клетках этих тканей мышеч, вызывая их оксидативное повреждение [7, 8,12].

%

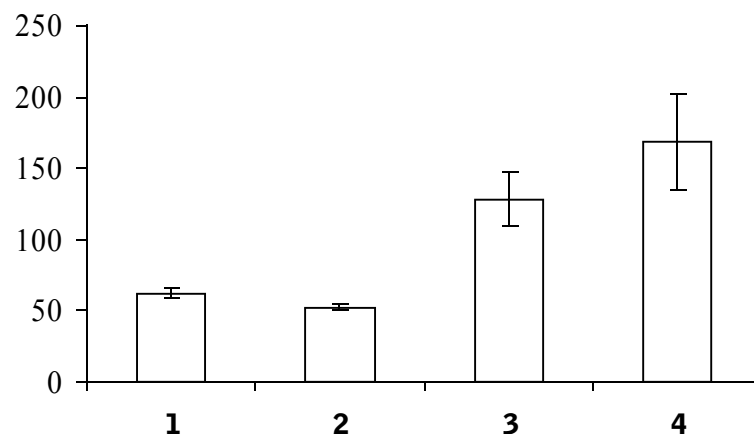


Рис.5. Изменение (%) каталазной активности фракции в тканях мышей, носителей АКЭ: эритроциты (1), печень (2), почки (3) и селезенка (4), $p < 0,05$, $n = 6$

Оптические спектральные характеристики фракций NADPH оксидазы из ЭМ, МКС, МКП, МКПЧ и сыворотки в подавляющем большинстве не отличаются от таковых у NADPH оксидаз из мембран клеток тканей мышей, носителей АКЭ (рис.6). На примере оптического спектра поглощения NADPH оксидазы из МКС можно заметить наличие характерной формы и максимумов оптического поглощения (при 530 нм, 560 нм, 412 нм – в окисленном состоянии, 558 нм, 562 нм и 518 нм – в восстановленном).

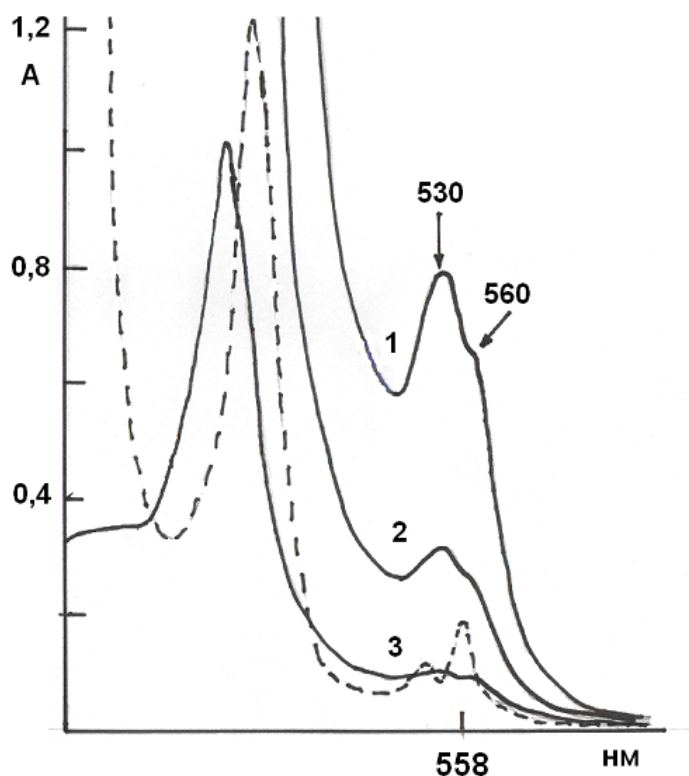


Рис.6. Оптические спектры изоформ NADPH оксидазы: селезенка и эритроциты (1), печень (2) и почки (3) в окисленном состоянии и после восстановления последней дитионитом натрия (-----)

Впервые из асцитной жидкости АКЭ получена изоформа NADPH оксидазы слабокислой натуры с характерными для экстрацеллюлярной NADPH оксидазы из сыворотки млекопитающих оптическими спектральными свойствами (имеется характерный для экстрацеллюлярной NADPH оксидазы максимум оптического поглощения при 485 нм) (рис.7). Из 40 мл асцитной жидкости АКЭ получено 20 мл фракции NADPH оксидазы слабокислого характера с $A_{560} = 0,2$ оптических единиц. Причем NADPH оксидаза из АКЭ также обладает NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активностью. По сравнению с экстрацеллюлярной NADPH оксидазой из сыворотки крови человека и крыс, NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая активность экстрацеллюлярной NADPH оксидазы из АКЭ снижена на $19,1 \pm 2,5\%$ ($p < 0,02$),

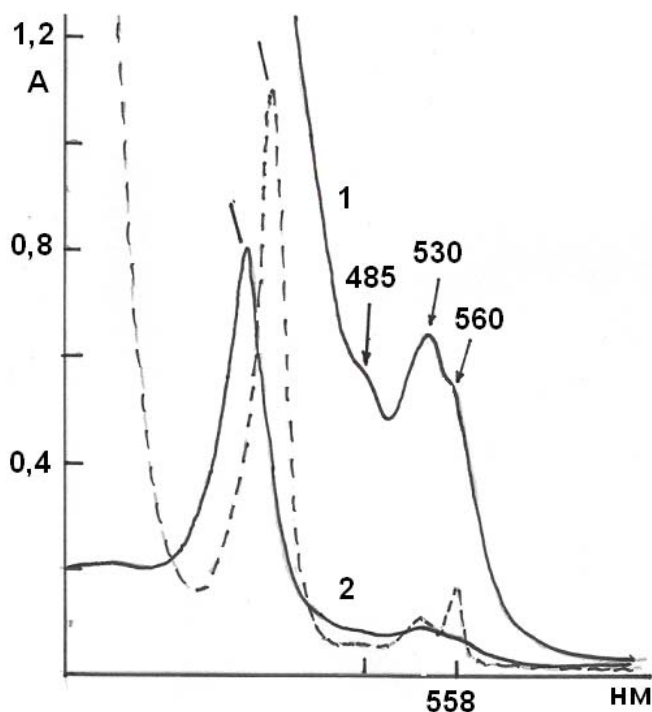


Рис.7. Оптические спектры поглощения концентрированной экстрацеллюлярной NADPH оксидазы из асцитной жидкости АКЭ: сыворотка крови млекопитающих (человек, крыса, мышь) (1) и после их разбавления 0,2 М калий-фосфатным буфером, pH 7,4, в окисленном (2) и восстановленном дитионитом натрия состоянии (----)

$16,8 \pm 3,3\%$ ($p < 0,02$) соответственно и повышена на $28,3 \pm 4,1\%$ ($p < 0,02$) по сравнению с экстрацеллюлярной NADPH оксидазой из сыворотки здоровых мышей. Фактически для пролиферации и развития опухолевых клеток основным источником продуцирования O_2^- является экстрацеллюлярная NADPH оксидаза при АКЭ *in vivo*. Чрезмерное продуцирование O_2^- этим ферментом на конечных этапах проживания мышей может повысить фон оксидативного повреждения этих клеток, вызывая гибель животных. Уровень NADPH оксидазы из опухолевых клеток АКЭ на конечных стадиях эксперимента (через 14-16 дней) ниже такового у экстрацеллюлярной NADPH оксидазы из асцитной жидкости до 8-10 раз.

Таким образом, характерной особенностью канцерогенеза АКЭ является то, что ключевым источником продуцирования O_2^- для

аэробных метаболических процессов при развитии АКЭ является экстрацеллюлярная NADPH оксидаза, у которой ферриHb-восстанавливающая активность снижена ($31,5 \pm 3,0$, $p < 0,05$), по сравнению с сывороточными NADPH оксидазами других млекопитающих. Это является фактором изменения кислородного гомеостаза в опухолевых клетках у мышей при АКЭ.

Полученные данные дают основание выдвинуть предположение о возможном уничтожении экстрацеллюлярной NADPH оксидазы (как основного компонента АКЭ) антителами, образующимися против этого фермента, полученного из асцитной жидкости АКЭ.

Поступила 19,07,11

**Արտաբջջային ՆԱԴՐՈՒՄ օքսիդազը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի
հեղուկից և հաշվեկշռի խախտումը հյուսվածքների բջիջների
պրոօքսիդանտային և հակաօքսիդանտային
մետաղապրոտեինների միջև**

**Մ.Կ. Ալեքսանյան, Ռ.Մ. Միմոնյան, Գ.Մ. Միմոնյան, Մ.Ա. Բաբայան,
Ս.Ս. Ալեքսանյան, Մ.Ա. Միմոնյան**

Առողջ մկների ցուցանիշների համեմատ Էրլիխի կարցինոմա (ԷԱԿ) կրող մկների մոտ մեծամասամբ դիտվում է ՆԱԴՐՈՒՄ օքսիդազի (ցիտոքրոմ b_{558}) իզոմերների մակարդակների աճ (16-191%) ստացված փայծաղի (ՓԲԹ), լյարդի (ԼԲԹ), երիկամի բջջաթաղանթներից (ԵԲԹ) և երիթրոցիտների թաղանթներից (ԷԹ): Նվազում է միայն ԷԱԿ կրող մկների արյան շիճուկից ստացված արտաբջջային ՆԱԴՐՈՒՄ օքսիդազի մակարդակը (27,3%): Միաժամանակ բարձրանում է այդ ֆերմենտների ՆԱԴՐՈՒՄ-կախյալ O_2^- -գոյացնող և նվազում դրանց ֆերրիHb-վերականգնող ակտիվությունները (12-41%): Դրան զուգընթաց աճում է Cu,Zn-ՍՕԴ-ի ակտիվությունը երիթրոցիտների ցիտազոլում և Cu,Zn-ՍՕԴ-ի ու Mn-ՍՕԴ-ի գումարային ակտիվությունը հյուսվածքների, հատկապես փայծաղի բջիջներում: Սակայն կատալազային ակտիվության անկում է դիտվում երիթրոցիտներում և լյարդում, իսկ աճ՝ երիկամներում, հատկապես փայծաղում: ԷԹ-ից, ՓԲԹ-ից, ԼԲԹ-ից և ԵԲԹ-ից ու արյան շիճուկից ստացված ՆԱԴՐՈՒՄ օքսիդազի ֆրակցիաների օպտիկական սպեկտրալ բնութագրերը չեն տարբերվում դրանցից ԷԱԿ կրող մկների մոտ:

Առաջին անգամ Էրլիխի կարցինոմայի ասցիտային հեղուկից անջատվել է թթվային բնույթի ՆԱԴՓH օքսիդազ, որն ունի կաթնասունների արյան շիճուկից ստացված արտաբջջային ՆԱԴՓH օքսիդազին բնորոշ կլանում՝ 485 նմ-ում: Էրլիխի ասցիտային հեղուկից անջատված արտաբջջային ՆԱԴՓH օքսիդազի ՆԱԴՓH-կախյալ O_2^- - գոյացնող ակտիվությունը պակաս է, համեմատած առողջ մկների արյան շիճուկից ստացված արտաբջջային ՆԱԴՓH օքսիդազների հետ, սակայն դրա քանակությունը 8-10 անգամ ավելի է:

Այսպիսով՝ ԷԱԿ-ի ուռուցքագոյացման ժամանակ դիտվում է պրոօքսիդանտային կարգավիճակի աճ և թթվածնային հոմեոստազի ընկճում, համապատասխանաբար, արտաբջջային և թաղանթային ՆԱԴՓH օքսիդազների մակարդակների աճի և դրանց ֆերրիHb-վերականգնման ակտիվության նվազման հաշվին:

Extracellular NADPH oxidase from ascitic liquid of Ehrlich carcinoma and disbalance between prooxidant and antioxidant metalloproteins in tissue cells of the tumor carrier mice

**M.K.Alexanyan, R.M.Simonyan, G.M.Simonyan, M.A.Babayan,
S.S.Alexanyan, M.A. Simonyan**

In comparison with the indices of healthy mice, in the mice- carriers of the Ehrlich ascitic carcinoma (EAC) in majority the elevation (16-191%) of the level of the isoforms of NADPH oxidase (cytochrome b_{558}) from cell membranes of spleen (SCM), liver (LSM), kidney (KCM) and erythrocyte membranes (EM) are observed. Only the level of extracellular NADPH oxidase from blood serum of the EAC carriers is decreased (27,3%). The NADPH depending O_2^- - producing activity of these enzymes increases , contrary to that its ferriHb-reducing activity decreases (12-41%). On the other hand, the activities of Cu,Zn-SOD from erythrocytes and total Cu,Zn-SOD and Mn-SOD activities from liver, kidney and , particularly, in spleen cells are increased in EAC carrier mice. The activity of catalase is decreased in the cells of liver and in erythrocytes and increased in the kidney cells and, particularly, in the spleen cells. The optical spectral characteristics of these NADPH oxidases in intact mice in majority do not differ in comparison with the same indices in the EAC- carriers.

An extracellular NADPH oxidase of acidic nature with the characteristic optical absorption spectrum has been isolated from EAC liquid of the mice (the absorbance band in the 485 nm is observed) for the

first time. The NADPH depending O_2^- - producing activity of this enzyme is decreased, in comparison with the extracellular NADPH oxidase from healthy mice, though, the level of extracellular NADPH oxidase from EAC liquid is higher (8-10 times).

Thus, an increase in the prooxidative status and decrease in the oxygen homeostasis in result of the elevation of the level of extracellular NADPH oxidase and cells membrane NADPH oxidase, and a decrease in its ferriHb-reducing activity is observed.

Литература

1. *Даниелян Э.П., Овсепян Гу.П., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т.* Влияние заместителей на противоопухолевую активность некоторых дистиосемикарбазонов метил глиоксаля и их хелатов с ионами меди (Cu^{+2}). Хим.фарм., 2008, 9, с. 42-44.
2. *Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т.* Производные имидазола XXVIII. Синтез и противоопухолевая активность 4(5)-[4(3,3-диметилтриазено-1)]-3-нитрофенил имидазола и родственных веществ. Хим.фарм. 2001, 35, 4, с. 7-9.
3. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А.* Способ получения цитохрома b_{558} из клеточных компонентов. Лицензия изобрет. Армпатента, N 2233 А. Ереван, 2008.
4. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А.* Способ получения цитохрома b_{558} из эритроцитарных мембран. Лицензия изобрет. Армпатента, N 908. Ереван, 2001.
5. *Симонян М.А., Симонян Г.М., Симонян Р.М.* Способ получения металлопротеинов крови. Лицензия изобрет.Армпатента, N 341. Ереван, 1997.
6. *Degasperi G.R., Velho J.A., Zecchin K.G., Souza C.T et al.* Role of mitochondria in the immune response to cancer: a central role for Ca^{+2} . J.Bioenerg.Biomembr., 2006, 38(1): 1-10.
7. *Hao G., Liu G., Wang X., Li T., Tong W.Y.* Membrane damage effect of therapeutic ultrasound on Ehrlich ascetic tumor cells. Cancer.Biother.Radiopharm., 2004, 24(1): 41-48.
8. *Maddal D., Lahiry L., Bhattacharyya A., Chattopadhyay S., Siddiqi M., S.Gi., Das.T.* Black tea protects thymocytes in tumor-bearing animals by differential regulation of intracellular ROS in tumor cells and thymocytes. J.Emiron.Pathol.Toxicol., 2005, 24(4):91-104.
9. *Prilutska S.V., Burlaka A.P., Matyshevskaya O.P., Golub A.A. et al.* Effect of the visible light irradiation of fullerene-containing composites on the ROS generation and the viability of tumor cells. Exp.Oncol., 2006, 28(2): 160-162.
10. *Sakai M., Ferranz-de-Paula V., Pinheiro M.L. et al.* Translocator protein (18 kDa) mediates the pro-growth of diazepam on Ehrlich tumor cells in vivo. Eur.J. Pharmacol., 2010, 626(2-3):131-138.
11. *Schwartzburd P.M., Lankin V.Z.* Endogenous induction of transient oxidant-imbalances in Ehrlich cells as a possible trigger to fast tumor liquid accumulation. Med.Oncol., 1995, 12(4): 203-207.

12. *Shatalin Iu. V., Naumov A.A., Potselueva M.M.* Variation in cell population size and reactive oxygen species level in the blood and the ascites liquid of tumor carrier. *Tsitologia*, 2010, 52(2): 131-135.
13. *Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A.* The reduction of hemoglobin by erythrocyte membranes cytochrome $b_{558}III$ at various pathological states in vitro. *Electronic J. Natural Sci. NAS RA*, 2006, 2(7): 3- 6.
14. *Smirnova L.P., Kondakova I.V.* Dependence of antioxidant enzyme activities rate and tissue organization of Ehrlich's carcinoma. *Biomed.Khim.*, 2004, 50(6):566-575.

УДК 576.8.097-29+612.42+547.582.3+661.247

**Радиоэкологический мониторинг почвенной среды
г.Ванадзора с помощью дождевых червей и слизней
(*Lumbricina*; *Limacidae*)**

**Г.А. Геворгян¹, К.С. Хачатрян², Л.Д. Арутюнова³,
В.С. Оганесян³, Л.Г. Мелконян¹**

¹*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА*

²*Педагогический университет, г. Ванадзор*

³*Институт зоологии и гидроэкологии НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1*

Ключевые слова: радионуклиды, солюбилизация, радиоактивность, слизи, дождевые черви

Экологические последствия радиоактивного загрязнения почв заключаются в том, что, проникая в трофическую систему почва–растение–животное, радионуклиды, постепенно аккумулируясь в его элементах, могут попасть в следующее его звено – в организм человека и, накопившись в нем, вызвать лучевую болезнь (стронций по химическим свойствам близок к кальцию и входит в состав костных тканей, а цезий близок к калию и включается во многие реакции организма) [3].

К изменениям параметров окружающей среды, особенно к радиоактивным загрязнениям, наиболее чувствительными являются млекопитающие, включая человека [4].

Поэтому желательно постоянно контролировать малейшие изменения радиоактивного фона и немедленно принимать необходимые меры по их снижению.

Радиоэкологический мониторинг окружающей среды [1,2,6], помимо инструментального, удобнее проводить методом биоиндикации – оценки состояния среды с помощью живых объектов, так как радиоактивные элементы аккумулируются в живых организмах [6]. Реакции биологических объектов, такие как поведенческие, биохимические, генетические и морфологические, применимы также в области экологии, медицины и пищевой промышленности [3-5]. В

качестве биоиндикаторов чаще всего применяются дождевые черви, слизни (*Lumbricina; Limacidae*) и другие беспозвоночные.

Материал и методы

Материалом для данной работы послужили дождевые черви *Eisenia rosea* (Savigny, 1826; рис.1), слизни *Deroceras caucasicum* (Simroth, 1901) и *Limax flavus* (Linnaeus, 1758; рис 2), собранные из почвенной среды следующих территорий г. Ванадзора: 1) фильтрационная станция, 2) химический завод, 3) ботанический сад, 4) телевизионная станция, 5) жилой район Тарон.



Рис. 1. *Eisenia rosea* (Savigny, 1826)



Рис.2: а–слизни *Limax flavus* (Linnaeus, 1758); б–*Deroceras caucasicum* (Simroth, 1901)

Определение содержания естественной радиации в биологических объектах проводили следующим образом.

Биологический образец в количестве 10 мг переносится во флакон для измерения радиоактивности, добавляется 0,2 мл Nyamine 10x

(Nuclear Chicago, USA) для солиubilизации образца, выдерживается при 70-80°C для полного растворения образца. Затем производится нейтрализация образца, так как солиubilизатор имеет сильно щелочную реакцию, а измерение радиоактивности необходимо производить в кислой среде, поэтому добавляется 0,1мл уксусной кислоты.

После добавляется 10 мл жидкого сцинтиллятора Брея (диоксан-1л, РРО-5г, РОРОР-400 мг, нафталин-100г, этиленгликоль-100мл). Готовые пробы выдерживаются в темноте 24 ч, т.к. в этих пробах имеется очень высокий уровень хеомлюминесценции, которая полностью исчезает через 24 ч.

Пробы переносятся в сцинтилляционный спектрометр SL-4221 (Roche Bioelektronique Kontron, France) и просчитываются в режиме полностью открытых спектральных шторок на предмет суммарного содержания радиоактивности, т.е. ^{32}P , ^3H , ^{14}C , ^{45}Ca и ^{40}K и др. радионуклиды. Данные выражаются в импульс·мин⁻¹·1г ткани⁻¹.

Второй метод измерения β -радиоактивности заключается в измерении образца после солиubilизации по методу Черенкова. Метод заключается в следующем: если в образце имеется радионуклид с высокой энергией радиоактивности, то эта β -частица, проходя в воздух, вызывает сцинтилляцию, так как в воздухе образуются заряженные частицы, сцинтилляцию которых регистрирует спектрометр.

Измерения по данному методу не зафиксировали излучения Черенкова, следовательно, в пробах отсутствуют высокоэнергетические радионуклиды.

Измерения γ -радиации на γ -спектрометре "Гамма-1" показали наличие γ -фона в пределах естественной радиации.

Измерения проводились по стандартам французского радиологического центра "Сакле" по руководству Simonne A. et Pelere M. [7].

Результаты и обсуждение

Дождевые черви (*Lumbricina*) и слизни (*Limacidae*)—представители мезофауны. Первые питаются растительными остатками, заключенными в проглатываемой ими почве, слизни же скоблят ее радулой.

Изучение распределения естественной радиоактивности в биологических объектах показало, что на территории фильтрационной станции содержание радиоактивности в слизнях составляет 1760 имп./мин на грамм свежей массы, содержание естественной радиоактивности в дождевых червях на той же территории выше в 2,59 раза и составляет 4560 имп./мин на грамм свежей массы. На территории

химического завода содержание радиоактивности в слизнях составляет 1780 имп./мин на грамм свежей массы, в дождевых червях – 3780 имп./мин, что в 2,12 раза выше чем у слизней. На территории ботанического сада содержание радиоактивности в слизнях – 2160 имп./мин на грамм свежей массы, в дождевых червях – 3080 имп./мин, что в 1,42 раза выше чем у слизней. На территории телевизионной станции содержание радиоактивности в слизнях – 2540 имп./мин на грамм свежей массы, в дождевых червях – 2700, что в 1,06 раза выше чем у слизней. На территории жилого района Тарон содержание радиоактивности в слизнях – 2180 имп./мин на грамм свежей массы, в дождевых червях – 2600, что в 1,19 раза выше чем у слизней.

Как видно (таблица), в 5 изученных нами пунктах, уровень естественной радиации в дождевых червях больше чем у слизней. Самая высокая радиоактивность в слизнях зафиксирована в материале с телевизионной станции – 2540 имп./мин, а самая низкая – 1760 имп./мин с территории фильтрационной станции и составляет 31%. Что касается уровня радиоактивности в дождевых червях, то необходимо отметить, что самый высокий уровень зарегистрирован на территории фильтрационной станции – 4560 имп./мин, а самый низкий – на территории жилого района Тарон – 2600 имп./мин на грамм свежей ткани.

Естественный фон радиоактивности обусловлен в основном наличием естественного ^{40}K в почве и смесью естественных β^- и β^+ частиц.

По суммарной радиоактивности в слизнях и дождевых червях, самое высокое содержание зафиксировано в пробах с фильтрационной станции, а самое низкое – в жилом районе Тарон (на 24% по сравнению с результатами с фильтрационной станции). Территория ботанического сада и телевизионной станции «чище» территории фильтрационной станции на 17%.

Таким образом, по радиоактивному уровню территории распределяются в следующем ряду: фильтрационная станция > химический завод > ботанический сад и телевизионная станция > жилой район Тарон. Условно за нулевую точку взяты результаты, полученные с фильтрационной станции, остальные данные выражены в сравнении с этими данными. Со знаком плюс выражено преобладание от данных фильтрационной станции, со знаком минус – снижение (таблица).

По всей вероятности, через фильтрационную станцию протекает большое количество отходов, где происходит концентрация радиоактивности, которая с почвой поглощается дождевыми червями. Второе

место занимает территория химического завода, где также идет концентрация радионуклидов из химических отходов и химических осадков. Самая низкая концентрация радионуклидов зарегистрирована в жилом районе Тарон, что объясняется отсутствием внешних загрязнителей окружающей среды.

Таблица

Уровень суммарной радиоактивности (гамма и бета) в слизнях и дождевых червях из различных районов Ванадзора

Ботанический сад		Фильтрационная станция		Химический завод		Телевизионная станция		Жилой район Тарон	
слизень	червь дождевой	слизень	червь дождевой	слизень	червь дождевой	слизень	червь дождевой	слизень	червь дождевой
2160±114	3080±294	1760±288	4560±270	1780±327	3780±178	2540±219	2700±291	2180±204	2600±187
+22,73%	-32,46%	100%	100%	0	-7,11%	+30,71%	-40,79%	+23,86%	-42,98%

Примечание. Данные выражены в распадах · мин⁻¹ · г⁻¹ свежей ткани, n = 5

Анализируя полученные данные, можно сделать заключение, что аккумуляция радионуклидов в организме дождевых червей происходит более интенсивно, чем в организме слизней.

Как наиболее чувствительные к радиоактивному загрязнению внешней среды, эти организмы являются эффективными тест-объектами и могут выступать в качестве биоиндикаторов радиоактивного загрязнения и выявления уровня радиоактивности окружающей среды.

Поступила 02.11.11.

**Հողում ապրող ստիվության բաշխվածության հսկումը
Վանաձորի տարածքում կողինջների և անձրևաորդերի
(*Lumbricina*, *Limacidae*) օգնությամբ**

**Գ.Ա. Գևորգյան, Կ.Ս. Խաչատրյան, Լ.Դ. Հարությունովա,
Վ.Ս. Հովհաննիսյան, Լ.Հ. Մելքոնյան**

Բնական ռադիոակտիվության բաշխվածության հսկումը կենսաբանական օբյեկտներում (կողինջներ, անձրևաորդեր) ցույց է տվել, որ Վանաձորի 5 կետերում միջավայրի ռադիոակտիվ աղտոտվածության նկատմամբ առավել զգայուն են անձրևաորդերը (*Lumbricina*): Դա պայմանավորված է հողում բնական ^{40}K -ի առկայությամբ և β^- , β^+ -մասնիկների խառնուրդով:

Ըստ ռադիոակտիվության նվազման հետազոտվող տարածքը կարելի է դասակարգել հետևյալ կերպ՝ զտման կայան> քիմիական գործարան> բուսաբանական այգի> հեռուստաաշտարակ> միկրոշրջան Տարոն:

Radioecological monitoring of Vanadzor soil milieu with the utility of earthworms and slugs (*Lumbricina*, *Limacidae*)

**G.A.Kevorkian, K.S.Khachatryan, L.D.Harutyunova, V.S.Hovhannisyan,
L.H. Melkonyan**

Investigation of the natural radioactivity distribution in the biological objects (earthworms, slugs) helped to highlight earthworms (*Lumbricina*) as the organisms with the highest sensitivity to the environmental radioactivity related impurities in 5 locations of Vanadzor city. The radioactivity assessment was based on the presence of the natural mixture of ^{40}K and β^- , β^+ particles.

Depending on the decrease of the radioactivity, these 5 city locations might be presented in the following order: filtration station > chemical plant > botanic garden > broadcasting station > residential area Taron.

Литература

1. Буткус Д.В., Моркунас Г.С., Стыро Б.И. Изучение зон с повышенным уровнем гамма излучения поверхности земли. Физ. атмосф. Вильнюс, 1989, 14, с.53-60.
2. Ветров В.А. О некоторых принципах организации радиоэкологического мониторинга. 1 Всес. радиобиол.съезд, Тез.докл., т.2. М., Пущино, 21-27 авг., 1989, с. 420-421.
3. Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы. М., 1977.
4. Маркелов Д.А., Григорьева М.А., Полинова О.Е и др. Радионуклиды в биосфере. М., 2001.
5. Маркелов Д.А., Григорьева М.А., Полинова О.Е и др. Природный радиационный фон. М., 2001.

6. *Шуберт Р.* (ред). Биоиндикация загрязнителей наземных экосистем. М., 1988.
7. *Simonne A., Pelere M.* In: Methods of measurement of radioactivity, Sacley, p.1-178.

Определение оксациллина в лекарственных препаратах трифенилметановым красителем фуксином экстракционно-спектрофотометрическим методом

Н. О. Геокчян

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

Ключевые слова: экстракция, спектрофотометрия, трифенилметановый краситель, фуксин, чувствительность

Оксациллин – это натриевая соль моногидрата пенициллина. Оксациллин является полусинтетическим пенициллином. Как все антибиотики, оксациллин с несложной структурой синтезируется с помощью простых органических соединений.

Препарат – белый кристаллический порошок, горький на вкус. Легко растворяется в воде, трудно – в спирте. Устойчив в слабокислой среде и поэтому оксациллин сохраняет свою активность в слабокислой среде желудка. В связи с этим он может применяться не только внутримышечно, но и внутрь. Основной особенностью оксациллина является эффективность в отношении стафилококков, резистентных к бензилпенициллину, что обусловлено его устойчивостью к β -лактамазам. Применяют при стафилококковой инфекции (пневмония, эндокардит, сепсис, менингит, инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов).

При инфекциях, вызванных стафилококками, чувствительными к бензилпенициллину, назначать оксациллина натриевую соль нецелесообразно.

Оксациллин противопоказан при повышенной чувствительности к пенициллину и аллергическим заболеваниям.

Спектр антибактериального действия оксациллина подобен спектру бензилпенициллина.

Таким образом, представители полусинтетических пенициллиновых антибиотиков, в том числе и оксациллин, широкого спектра действия применяются для лечения ряда распространенных заболеваний. Фармакологический интерес и масштабы потребления

полусинтетических антибиотиков привели к разработке ряда методов для их аналитического определения [11, 12].

Анализ литературных данных за 15–20 лет показал, что основными методами количественного определения антибиотиков являются микробиологические [4, 5].

Известны также ионселективные электроды для определения антибиотиков пенициллинового ряда в биологических жидкостях и лекарственных формах [6]. Имеются публикации и по электрохимическим методам определения антибиотиков пенициллинового ряда [7, 8], электрофорезу [10], фосфориметрическому определению активных компонентов в лекарственных препаратах [9]. Следует отметить, что все вышеуказанные методы являются косвенными методами определения и, главное, довольно длительны и трудоемки, не обеспечивают высокой чувствительности, мало избирательны; требуют дорогостоящей аппаратуры.

В настоящее время весьма актуальным является разработка и контроль новых эффективных экспрессных избирательных, высокочувствительных экстракционно-спектрофотометрических методов с использованием органических основных красителей.

Материал и методы

Для количественного определения микрограммовых количеств оксациллина ранее нами впервые разработаны новые экстракционно-спектрофотометрические методы с использованием основных красителей различных классов диазинового ряда – сафранина “Т” [1], акридинового– акридинового желтого (АЖ) [2] и родоминного ряда – красителя R6Ж [3]. При помощи этих методик можно успешно определить оксациллин в лекарственных препаратах. Учитывая вышеизложенное, мы намерены разработать новый метод определения оксациллина с представителем трифенилметанового ряда – фуксином.

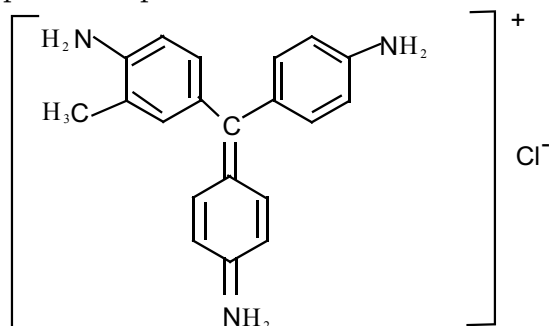
Представителями этого ряда являются – фуксин, метиловый зеленый, малахитовый зеленый, бриллиантовый зеленый и кристаллический фиолетовый. По литературным данным известно, что при использовании трифенилметановых красителей чувствительность и селективность определения заметно повышается. Учитывая вышеизложенное, мы разработали новый экстракционно-спектрофотометрический метод определения микрограммовых количеств оксациллина из

ряда антибиотиков бензилпенициллина, содержащего во внутренней структуре β -лактамное кольцо.

Предварительными опытами, проведенными нами, было установлено, что анион оксациллина с катионом фуксина (фук) образует ионный ассоциат (ИА) красного цвета. В литературе мы не нашли аналогичного сообщения.

Таким образом, фуксин для этой цели применяется впервые.

Формула реагента-красителя такова:



Запасный раствор оксациллина (натриевая соль) готовили растворением точной навески препарата производства “Киев мед. препарат” (Украина) в дистиллированной воде. Рабочие растворы оксациллина готовили ежедневно соответствующим разбавлением исходного запасного раствора. Водный раствор фуксина (0,05%) готовили растворением точной навески реагента-красителя (квалификация ч.д.а.) в дистиллированной воде и фильтровали. Органические растворители (квалификации ч.д.а. и х.ч.) использовались без дополнительной очистки. Равновесные значения pH водных фаз контролировали при помощи pH-метра “pH 121”. Оптическую плотность (ОП) водных растворов и органических экстрактов измеряли с помощью спектрофотометра СФ-16.

Результаты и обсуждение

Исследованы оптимальные условия образования и экстракции ИА. Экстракцию проводили в делительных воронках объемом 50 мл. Наиболее эффективным экстрагентом для извлечения образующегося соединения ИА оказался дихлорэтан (ДХЭ). Объемное соотношение водной и органической фаз составляет 2:1 (10 мл+ 5 мл). Были сняты спектры светопоглощения дихлорэтановых органических экстрактов образующегося ИА и “холостых”, а также водных растворов красителя фуксина. Во всех случаях максимум светопоглощения наблюдается при одной и той же длине волны $\lambda=540$ нм при довольно низких значениях оптической плотности “холостых” экстрактов ($A_{хол}=0,04$).

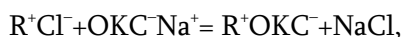
Для выяснения оптимальных условий образования и экстракции ИА была изучена зависимость ОП дихлорэтановых экстрактов от кислотности водной фазы в интервале pH 1,0–4,7 и 0,4–1,0 моль/л в HCl, а также pH 5,7–5,8 в дистиллированной воде. Максимальное значение

ОП, а следовательно и максимальное извлечение ИА, наблюдается при pH 5,7–5,8 в дистиллированной воде. При высоких значениях кислотности водной фазы (1,0 моль/л в HCl) наблюдается резкое понижение значения ОП экстракта ИА. Это явление совпадает с литературными данными о том, что главным свойством оксациллина является то, что оксациллин очень устойчив в слабокислых растворах. Поэтому дальнейшее исследование проводили при pH 5,7–5,8 в дистиллированной воде. Количественный переход ИА оксациллина в органическую фазу имеет место при добавлении в водную фазу 1,0–1,4 мл 0,05% раствора фуксина.

Образующийся ИА оксациллина фуксином практически полностью извлекается однократной экстракцией в течение одной минуты, из pH 5,7–5,8 в дистиллированной воде. Степень извлечения R составляет 96% ($R=96\%$), что было определено методом повторного экстрагирования. Окрашенные экстракты устойчивы около 120 мин. Диапазон определяемой концентрации оксациллина составляет 10–180 мкг оксациллина/10 мл водной фазы. Среднее значение кажущегося молярного коэффициента светопоглощения органических экстрактов ИА с фуксином составляет $\bar{\varepsilon}_{540} = 18000 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

В оптимальных условиях образования и экстракции исследуемого ИА методом насыщения найдено молярное соотношение оксациллина и красителя, которое оказалось равным 1:1.

Реакция взаимодействия и образования ИА идет по уравнению



где RCl – молекула фуксина, а OKC^-Na^+ – натриевая соль препарата оксациллина.

Экспериментальным путем нами было установлено, что максимальная ОП ИА для любой точки калибровочного графика, если препарат находится в годности, имеет наивысшее значение. Постепенно значение ОП ИА препарата падает во времени и препарат постепенно теряет свою активность и годность. Так через месяц после годности препарат теряет свою активность на 8,8%, через два месяца – на 18%, а через три месяца – на 30%.

Трифенилметановые красители отличаются от других классов основных красителей тем, что обеспечивают высокую чувствительность, селективность и избирательность определения.

Благодаря этим свойствам с помощью калибровочного графика можно выяснить и контролировать количественное содержание фар-

макологического активного вещества, срок годности, содержание различных органических и неорганических примесей, судить о фальсификации препарата, что в настоящее время является актуальной проблемой в мировом масштабе, т.к. разработка таких новых чувствительных простых экспрессных методов аналитического контроля фармацевтического препарата в лекарственных препаратах является достаточно важной и актуальной задачей.

Поступила 12.10.11

**Օքսացիլինի որոշումը դեղանյութերում եռֆենիլմեթանային
շաքի ներկանյութ՝ ֆուքսինով էքստրակցիոն-
սպեկտրաֆոտոմետրական եղանակով**

Ն.Օ. Գյուկչյան

Օքսացիլինի և ֆուքսինի փոխազդեցությունից առաջացած միությունը (իոնական ասոցիատը) լուծահանելու համար լավագույն էքստրագենտ է ընտրվել դիքլորէթանը, որն էլ ապահովում է իոնական ասոցիատի էքստրակտի օպտիկական խտության մաքսիմալ արժեք, իսկ “կույր” էքստրակտի՝ համեմատաբար մինիմալ արժեք: Մաքսիմում լուսակլանում դիտվում է $\lambda=540$ նմ ալիքի երկարության տակ: Ջրային ֆազի օպտիմալ թթվության մարզը ընկնում է pH – 5,7–5,8 ըստ թորած ջրի:

Ֆուքսինի 0,05%-անոց լուծույթի օպտիմալ կոնցենտրացիան է 1,0–1,4 մլ: Կորզման աստիճանը $R=96\%$: Մեկ ընկալիչ թափահարելիս իոնական ասոցիատը ջրային ֆազից անցնում է օրգանական ֆազ: Իոնական ասոցիատի էքստրակտը կայուն է 120 րոպե: Օքսացիլինի որոշվող կոնցենտրացիոն սահմաններն են 10–180 մկգ/10 մլ ջրային ֆազում: Մարման մոլյար գործակիցը՝ $\varepsilon=18000 \text{ Լ}\cdot\text{մոլ}^{-1}\cdot\text{սմ}^{-1}$: Առաջացած միացության մեջ կոմպոնենտների մոլյար հարաբերությունն է 1:1: Մշակվել է օքսացիլինի որոշման նոր էքստրակցիոն-սպեկտրաֆոտոմետրիկ եղանակ դեղանյութում եռֆենիլմեթանային շաքի ներկանյութ ֆուքսինով:

**Extraction-spectrophotometric method for determination of
oxacilline by fucsine in medicinal preparatations of
triphenylmethan raw**

N.O. Geokchyan

Interaction of oxacilline anion with triphenylmethan raw has been studied. Compound forming in the system is extracted by dichlorethane. Maximal light absorbance (extinction) for extracts forming compound as well as for “blind” extracts is observed at 540 nm wavelength. At the optimal acidity conditions (pH – 5,7–5,8) oxacilline is extracted almost quantitatively ($R=96$) to the organic solvent phase by means of single extraction during 1 minutes shaking. The range of determined concentration of oxacilline is 10–180 mkg/10 ml. The molar coefficient of extinction is $\bar{\epsilon}_{540} = 18000 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Литература

1. *Геокчян Н.О., Егиазарян А.А., Микаелян Дж.А., Хачатрян А.Г.* ДНАН РА, 2002, т. 102, 4, с. 330–334.
2. *Геокчян Н.О., Егиазарян А.А.* Вестник хирургии Армении, 2009, 1(66), с. 30–37.
3. *Геокчян Н.О., Егиазарян А.А., Микаелян Дж.А.* Вестник хирургии Армении, 2010, 4(73), с. 72–76.
4. *Карпов В.Л.* Антибиотики, 1984, 9, с. 695.
5. *Колосова А.Ю., Блинцов А.Н., Самсонова Ж.В., Егоров А.М.* Антибиотики и химиотерапия, 1998, 2, с. 9.
6. *Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И.* ЖАХ, 2004, т. 59, 9, с. 971–975.
7. *Кулапина Е.Г., Баринова О.В.* Хим. фарм. журнал, 1997, т. 31, 12, с. 40.
8. *Шукшина Т.И., Катюхин В.Е., Штейнгардт Ю.Н., Букреева Е.Б.* ЖАХ, 1993, т. 48, 2, с. 366.
9. *Рехарская Е.М., Поленова Т.В., Борзенко А.Г.* ЖАХ, 2005, т. 60, 5, с. 479–484.
10. *Smither R., Vaughan D.R.* J. Appl. Bacteriol., 1978, v. 44, p. 421.
11. *Bunl F. B. Szpikowska-Sroka,* 2001, v. 46, p. 69.
12. *Quershi S.Z., Qayoom T., Helaler M.J.* J. Pharm. Biomed. Anal., 1999, v. 21, p. 473.

**Эффективность воздействия стоматологического геля
“Холисал”[™] на микробный пейзаж зубо-десневой
жидкости больных вирусными гепатитами**

**Г.Г. Мелик-Андреасян¹, В.Ю. Азатян², Ю.Т. Алексанян¹, А.В.Цаканян¹,
Л.Г. Григорян², А.Л. Аршакуни²**

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

*²Кафедра ортопедической стоматологии и ортодонтии факультета
последипломного образования ЕГМУ им.М.Гераци
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: вирусные гепатиты,больные, полость рта, слизистая
оболочка, пародонт, бактериологическое исследо-
вание

Воспалительные заболевания пародонта отличаются высокой распространенностью (среди взрослого населения их частота составляет 90%), неуклонным ростом заболеваемости, начиная с подросткового возраста, и устойчивой тенденцией к развитию тяжелых форм поражения пародонта во всех возрастных группах [3-5]. В последние годы приобретает все большую активность изучение проблемы сочетания заболеваний внутренних органов с патологическими процессами слизистой оболочки полости рта и пародонта [1-3,6].

Вирусные гепатиты (ВГ) представляют традиционно трудную и глобальную проблему, которая все еще требует разностороннего изучения. Согласно данным ВОЗ, в разных странах мира вирусами гепатитов инфицировано более 1 млрд человек [9,10], что существенно превышает распространенность ВИЧ-инфекции. По широте распространения, уровню заболеваемости, тяжести течения и развития хронических форм, а также причиняемому экономическому ущербу ВГ занимают одно из ведущих мест в патологии человека [7,8].

Целью настоящего исследования явилось изучение микрофлоры полости рта больных вирусными гепатитами, а также возможного

воздействия на микробный пейзаж стоматологического геля “Холисал”™.

Материал и методы

Обследованием было охвачено 70 больных вирусными гепатитами А, В, С, а также смешанной группы (недифференцированные и mixed А+В, А+С, В+С гепатиты), находившихся на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице “Норк” г. Еревана за период 2005-2010 гг. Возраст больных колебался от 18 до 67 лет. Лиц мужского пола было 50, женского – 20.

Проведено бактериологическое исследование жидкости зубо-десневых карманов с определением факторов патогенности некоторых выделенных микроорганизмов. О наличии *Helicobacter pylori* (НР) косвенно судили путем постановки уреазного теста с материалом. У 30 больных бактериологическое исследование проб из ротовой полости было осуществлено также после местного применения стоматологического геля “Холисал”™.

Результаты и обсуждение

Раздельно изучен микробный пейзаж полости рта больных до и после патогенетического лечения гепатитов (табл.1,2). Данные микробиологического исследования зубо-десневой жидкости свидетельствуют о практически однородном микробном пейзаже у больных различными этиологическими вариантами ВГ и отсутствии выраженного влияния патогенетического лечения на микрофлору полости рта. В целом наблюдалось превалирование высевов штаммов стафилококков (от 22.8 до 25.6%). Далее в среднем по частоте выявления следует отметить наличие грамположительных, грамотрицательных палочек, стрептококков, грибов рода *Candida*. Удельный вес определения НР колебался в пределах 7,0-10,8%, а бактериоидов – 7,0-9,7%. Среди культур стафилококков и стрептококков были выделены патогенные штаммы (с гемолитической и/или лецитиназной активностью) в 22,5% и 12,2% случаев соответственно. Микробная ассоциация чаще всего была представлена грамположительными палочками, стафилококками, стрептококками и грибами рода *Candida*.

Таблица 1

*Микробный пейзаж зубо-десневой жидкости
у больных до патогенетического лечения вирусных гепатитов*

Микроб- ный пейзаж	Гепатит А		Гепатит В		Гепатит С		Смешанная группа	
	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m
Грамполо- житель- ные палочки	14	5,05±1,32	16	5,78±1,40	15	5,42±1,36	8	2,89±1,01
Грамотрицатель- ные палочки	11	3,97±1,17	11	3,97±1,17	13	4,69±1,27	5	1,81±0,80
Стафило- кокки	17	6,14±1,44	18	6,50±1,48	19	6,86±1,52	11	3,97±1,17
Стрепто- кокки	9	3,25±1,07	11	3,97±1,17	12	4,33±1,22	9	3,25±1,07
Грибы рода <i>Candida</i>	8	2,89±1,01	9	3,25±1,07	10	3,61±1,12	4	1,44±0,72
НР	6	2,17±0,87	8	2,89±1,01	9	3,25±1,07	3	1,08±0,62
Бакте- роиды	7	2,53±0,94	6	2,17±0,87	5	1,81±0,80	3	1,08±0,62
Всего штаммов	72		79		83		43	

Таблица 2

*Микробный пейзаж зубо-десневой жидкости
у больных после патогенетического лечения вирусных гепатитов*

Микробный пейзаж	Гепатит А		Гепатит В		Гепатит С		Смешанная группа	
	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m
Грамположи- тельные палочки	3	2,34±1,34	7	5,47±2,01	8	6,25±2,14	4	3,13±1,54
Грамотрица- тельные палочки	8	6,25±2,14	2	1,56±1,10	5	3,91±1,71	3	2,34±1,34
Стафилококки	11	8,59±2,48	7	5,47±2,01	4	3,13±1,54	4	3,13±1,54
Стрептококки	5	3,91±1,71	7	5,47±2,01	4	3,13±1,54	5	3,91±1,71
Грибы рода <i>Candida</i>	5	3,91±1,71	3	2,34±1,34	5	3,91±1,71	4	3,13±1,54

НР	2	1,56±1,10	3	2,34±1,34	2	1,56±1,10	2	1,56±1,10
Бактероиды	4	3,13±1,54	2	1,56±1,10	4	3,13±1,54	5	3,91±1,71
Всего штаммов	38		31		32		27	

Учитывая разнообразные патологические изменения слизистой оболочки полости рта у больных ВГ, помимо патогенетического у части пациентов (30 лиц) применялось также и местное лечение. Для этой цели, как препарат выбора, был применен стоматологический гель “Холисал”™, который обладает местным противовоспалительным, анальгезирующим и дезинфицирующим действием. После 5-7-дневного втирания геля в десна у больных отмечалось значительное улучшение как со стороны состояния десен, так и микробного пейзажа зубо-десневой жидкости. В частности, было отмечено снижение показателей синюшности, гиперемии, отека, гипертрофии, кровоточивости и болезненности. При анализе данных бактериологических исследований было установлено достоверное уменьшение количества (в среднем двукратное) высевов грамположительных палочек, стафилококков и грибов рода *Candida* (табл. 3).

Таблица 3

Микробный пейзаж зубо-десневой жидкости до и после применения геля “Холисал”™

Микробный пейзаж	До лечения		После лечения	
	n	P±m	n	P±m
Грамположительные палочки	18	17,82±3,81	15	8,02±1,99*
Грамотрицательные палочки	15	14,85±3,54	13	6,95±1,86
Стафилококки	22	21,78±4,11	18	9,63±2,16*
Стрептококки	16	15,84±3,63	15	8,02±1,99
Грибы рода <i>Candida</i>	13	12,87±3,33	10	5,35±1,65*
НР	7	6,93±2,53	6	3,21±1,29
Бактероиды	10	9,90±2,97	9	4,81±1,57
Всего штаммов	101		86	

* различия достоверны

Таким образом, исходя из наших результатов можно заключить, что местное применение геля “Холисал”™ при вирусных гепатитах оказывает благоприятное воздействие на слизистую оболочку полости рта и пародонта, а также на микробный пейзаж зубо-десневой жидкости.

Полученные данные о патологических изменениях слизистой оболочки полости рта с присутствием разнообразной патогенной микрофлоры у больных ВГ позволяют констатировать наличие общебиологического явления, которое проявляется вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки полости рта и пародонта как ответной реакции на внедрение ВГ в организм. На наш взгляд, объективные разнонаправленные изменения слизистой оболочки полости рта и пародонта являются отражением процессов, происходящих в печени при ВГ. По данным ряда авторов, патологические изменения слизистой оболочки полости рта и пародонта обусловлены анатомо-топографическими и функциональными связями между печенью и пародонтом, нарушениями обмена и микроциркуляции при гепатитах. Учитывая указанные связи, предположительно, что патологические изменения слизистой оболочки полости рта и пародонта могут влиять на функцию печени, создавая дополнительные факторы и условия для тяжелого и/или хронического течения вирусных гепатитов. По всей вероятности, создается порочный круг, в котором патология ротовой полости и патология печени тесно взаимосвязаны.

Поступила 29.11.11

**“Խոլիսալ”™ ստոմատոլոգիական գելի ազդեցության
արդյունավետությունը վիրուսային հեպատիտներով
հիվանդների ստամալնդային հեղուկի մանրէային
պատկերի վրա**

**Գ.Գ. Մելիք-Անդրեասյան, Վ.Յու. Ազատյան, Յու.Թ. Ալեքսանյան,
Ա.Վ. Ցականյան, Լ.Գ. Գրիգորյան, Ա.Լ. Արշակունի**

Իրականացվել է վիրուսային հեպատիտներով հիվանդների ստամալնդային հեղուկի մանրէաբանական հետազոտություն պարզենետիկ բուժումից առաջ և հետո, որը բացահայտել է փաստա-

ցիորեն միանման մանրէային պատկեր: 30 հիվանդի մոտ կատարվել է տեղային բուժում, կիրառելով “Խոլիսալ”TM դեղամիջոցը, որի հետևանքով հայտնաբերվել է գրամդրական ցուպիկների, ստաֆիլոկոկների, ստրեպտոկոկների և Candida ցեղի սնկերի քանակի նվազում:

The effectivity of influence of stomatological gel “Cholisal”™ on microbial background of dental-gingival fluid in patients with viral hepatites

**G.G. Melik-Andreasyan, V.Yu. Azatyan, Yu.T. Aleksanyan,
A.V. Tsakanyan, L.G. Grigoryan, A.L. Arshakuni**

The microbial background of dental-gingival fluid in patients with viral hepatites has been studied before and after pathogenetic treatment, which revealed practically homogeneous microflora.

Local treatment with the usage of stomatological gel “Cholisal”™ has been carried out in 30 patients. The results have shown a decrease in the quantity of gram-positive rods, Staphylococcus, Streptococcus and Candida fungi.

Литература

1. *Богомолов К.П.* Поражение слизистых оболочек полости рта при инфекционных болезнях. Эпидемиология и инфекционные болезни, 1997, 5, с. 49-51.
2. *Воловач С.И., Габышев В.К., Улитовский И.В. и др.* Исследования взаимосвязи кровообращения в пародонте с реактивностью сердечно-сосудистой системы организма. Стоматология, 1985, 64 (5), с. 32-35.
3. *Горбачева И.А.* Комплексные подходы к лечению больных с сочетанными заболеваниями внутренних органов и воспалительными поражениями пародонта. Автореф. дис.... д.м.н. СПб., 2004.
4. *Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю.* Единство системных патогенетических механизмов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом. Стоматология, 2004, 3, с. 6-11.
5. *Грудянов А.И.* Пародонтология. Избранные лекции ОАО “Стоматология”, М., 1997.
6. *Иванюшко Т.П., Баярт Б., Ковальчук Л.В.* Регуляция лимфокинами фагоцитарной активности нейтрофилов у больных воспалительными заболеваниями пародонта. Стоматология, 1989, 6, с. 51-52.
7. *Мелик-Андреасян Г.Г.* Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов В и С в Армении. Автореф. дис... д.м.н. Ереван, 2004.
8. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М., 2003.
9. *Badan J.V., Alapont L., Sanz C et al.* Dental and salivary alternation in patients with liver cirrhosis: a study of 100 cases. Med. Clin. (Barc), 1998; 111; 4: 125-128.
10. WHO, VHPB, CPC. Strengthening immunization systems and introduction of hepatitis B vaccine in Central and Eastern Europe and Newly Independent States, 3-rd meeting, Kiev, Ukraine, 2004.

Պարբերական հիվանդությամբ պայմանավորված օրգանային ախտահարումների կլինիկաձևաբանական բնութագիրը

Գ.Ա.Եզանյան, Ս.Վ.Համբարձումյան, Լ.Ս.Մարդանյան

*ԵՊԲՀ թերապիա-1, ախտաբանական անատոմիայի ամբիոններ
375025 Երևան, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր՝ պարբերական հիվանդություն, բազմաօրգանային
ամիլոիդոզ, կլինիկաձևաբանական բնութագիր*

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) կամ Ընտանեկան Միջերկրածովյան տենդը (ԸՄՏ) խրոնիկական հիվանդություն է, որն ընթանում է պարբերական տենդի նոպաներով՝ ուղեկցված շճաթաղանթների բորբոքումով, և հաճախ բարդանում է ամիլոիդոզով [1-4, 6, 9, 11]: Հիվանդությունը հանգեցնում է հաշմանդամության և անաշխատունակության բավականին երիտասարդ տարիքում, հետևաբար, այն նաև կարևոր սոցիալական խնդիր է և շարունակում է մնալ որպես հայկական բժշկագիտության արդիական հիմնահարցերից մեկը:

ՊՀ պայմանավորված օրգանային ախտաբանական փոփոխությունների հայտնաբերումը հնարավոր է բիոպսիոն նյութի հետազոտության միջոցով: Բիոպսիոն նյութի վերցման ժամանակակից մեթոդները հնարավորություն են ընձեռում ուսումնասիրելու գրեթե բոլոր օրգաններն ու հյուսվածքները: Սակայն կարևոր է հաշվի առնել օրգանի ախտահարման աստիճանը, բիոպտատի ստացման մատչելիությունը, միջամտության քիչ վնասելիությունը և հնարավոր բարդությունները: Ներկայումս արդիական է ՊՀ պայմանավորված ամիլոիդոզի վաղ ախտորոշումը, քանի որ հնարավորինս վաղ սկսված բուժման դեպքում կասեցվում է ամիլոիդային դեպոզիտների գոյացումը և հետագա կուտակումը՝ նույնիսկ նպաստելով դրանց ռեգրեսիային [5]:

Ախտաբանական պրոցեսում օրգանների ընդգրկման աստիճանը և հիվանդության կլինիկական դրսևորումները երբեմն տարաբնույթ են, հետևաբար կա անհրաժեշտություն դրանք ուսումնասիրելու համեմատական կարգով:

Նյութը և մեթոդները

Աշխատանքում իրականացված է ՊՀ օրգանային ախտահարումների կլինիկաձևաբանական առանձնահատկությունների բազմակողմանի ուսումնասիրություն՝ պունկցիոն-բիոպսիոն, վիրահատական, դիախերման նյութի վերլուծության հիման վրա, հիվանդության կլինիկական առանձնահատկություններին և դրսևորումներին զուգահեռ՝ տանատոգենեզում դոմինանտող ամփոփողային ախտահարումների բացահայտման և գնահատման համար:

Այդ նպատակով կատարված կլինիկաձևաբանական վերլուծության համար հետազոտվել են ՊՀ որովայնային, կրծքային, խառը ձևերով տառապող 185 հիվանդ և հիվանդության բարդություններից մահացածների 54 դիակ: Ուսումնասիրվել է ՊՀ տառապող հիվանդների վիրահատական-բիոպսիոն նյութը (վահանագեղձ), պունկցիոն բիոպսիոն նյութը (երիկամ), ստամոքսի, տասներկուամատնյա, սիզմայաձև, ուղիղ աղիների բիոպատատները:

Ուսումնասիրման նյութը բաշխվել է ըստ հիվանդության կլինիկական ախտորոշման և շրջանների, հիվանդի տարիքի, հիվանդության մանիֆեստացիայի տարիքի:

ՊՀ տառապող 146 հիվանդների մոտ կլինիկորեն ախտորոշված է եղել ՊՀ խառը, 30 դեպքերում՝ որովայնային, 9 դեպքում՝ կրծքային ձևը: Հիվանդության մանիֆեստացիայի տարիքը 58 դեպքերում եղել է մինչև 5 տարեկան, 79 դեպքերում՝ 5-ից մինչև 20 և 48 դեպքերում 20 տարեկան և ավելի:

Աուտոպսիոն նյութում 38 դեպքերում կլինիկորեն ախտորոշված է եղել ՊՀ խառը, 13 դեպքերում՝ որովայնային, 3 դեպքում՝ կրծքային ձևը: Հիվանդության մանիֆեստացիայի տարիքը 20 դեպքերում եղել է մինչև 5 տարեկան, 26 դեպքերում՝ մինչև 20 և 8 դեպքերում 20 տարեկան և ավելի: Աուտոպսիոն դեպքերից ոչ մեկում կատարված չի եղել երիկամի փոխպատվաստում:

Ախտահյուսվածաբանական ուսումնասիրության համար տարբեր օրգաններից վերցված հյուսվածքային կտորները ֆիքսվել են ֆորմալինի լուծույթում, ենթարկվել պարաֆինային ներծծման, այնուհետև պատրաստվել հյուսվածաբանական պատրաստուկներ, որոնք ներկվել են հեմատոքսիլին-էոզինով, կոնգո կարմիրով, մեթիլ վիոլետով, թիոֆլավինով (Sigma Aldrich, Գերմանիա):

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ըստ ուսումնասիրության արդյունքների, 54 դեպքում (29,2%) կլինիկորեն դրսևորվել է ՊՀ պայմանավորված նեֆրոպաթիկ ամիլոիդոզ:

Աղյուսակ 1

ՊՀ պայմանավորված նեֆրոպաթիկ ամիլոիդոզի առկայությունը և շրջանը

Մինչկլինիկական	Չի ախտորոշվել
Սպիտամիզային	16
Նեֆրոտիկ	21
ԽԵԱ	17
Ընդամենը	54

Այդ թվում՝ 16 հիվանդ գտնվել է սպիտամիզային (8,6%), 21-ը՝ նեֆրոտիկ շրջաններում (11,3%), 17 դեպքում (9,2%) դիտվել է խրոնիկական երկկամային անբավարարություն, որոնցից 6-ում կատարվել է հեմոդիալիզ:

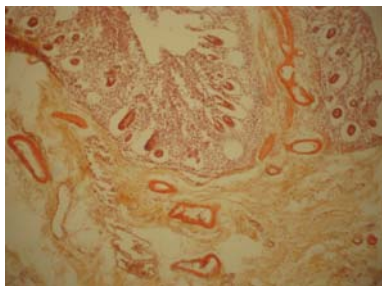
3 դեպքում վահանազեղծի ամիլոիդային խալիպի կապակցությամբ կատարված է վիրահատական միջամտություն՝ գեղծի ամբողջական հեռացումով: 2 դեպքում մակերիկամների ամիլոիդային ախտահարումը և զարգացած մակերիկամային անբավարարությունը հիվանդի մահվան պատճառ են դարձել:

ՊՀ բարդություններից մահացածների դիախերման տվյալները վկայել են, որ ուսումնասիրված դեպքերից 52-ում (96,3%) ձևաբանորեն հաստատվել է բազմաօրգանային ամիլոիդոզ: Հաճախ համակարգային ամիլոիդոզը ներքին օրգաններում բնորոշվել է ամիլոիդի առավել արտահայտված կուտակումներով երիկամներում, փայծաղում, էնդոկրին գեղձերում, աղիներում, ավելի նվազ՝ լյարդում, ստամոքսում, սրտում և թոքերում: Երկու դեպքում թեպետ կլինիկորեն (իսկ մեկում՝ նաև գենետիկորեն) հաստատված է եղել ՊՀ, սակայն ուսումնասիրված օրգաններից ոչ մեկում ձևաբանորեն չեն հայտնաբերվել ամիլոիդային դեպոզիտներ: Նշվում է, որ նրանք ստացել են կոլիսիցինի օրական չափաբաժինը կանոնավոր կերպով: Հիվանդության վաղեմությունը եղել է մի դեպքում 10, մյուսում՝ 15 տարի:

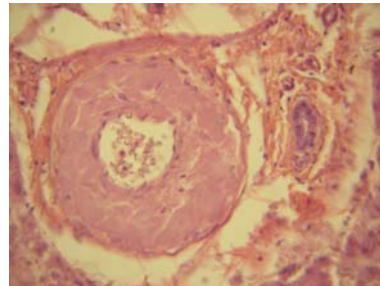
Ստամոքսի, տասներկուամատնյա աղու, հաստ աղու բիոպտատների և սեկցիոն նյութի ուսումնասիրությունը և համեմատական վերլուծությունը պարզեց, որ ամիլոիդոզն առավել արտահայտված է հատկապես բարակ աղիների լորձաթաղանթի և ենթալորձային շերտի

մանր անոթներում՝ մասնավորապես զարկերակիկներում, գեղձերի հիմային թաղանթներում (նկ. 1): Ամիլոիդային կուտակումներն այստեղ հաճախ նուրբ դեպոզիտների, իսկ երբեմն էլ առատ կուտակումների ձևով են հայտնաբերվել՝ տեղակայվելով նաև անոթների ադվենտիցիայում և շուրջադվենտիցիալ հյուսվածքում: Վերջինս վկայում է ՊՀ պայմանավորված ամիլոիդոզի ոչ միայն պերիտետիկուլյար, այլև պերիկուլագենային բնույթի մասին:

ՊՀ պայմանավորված լյարդի ախտահարումը դրսևորվել է ամիլոիդի առկայությամբ լյարդի դրունքային ուղիներում՝ անոթների, հատկապես զարկերակների և զարկերակիկների պատերում (նկ. 2): Ներբլթակային հենքում ամիլոիդոզն արտահայտված չէր:

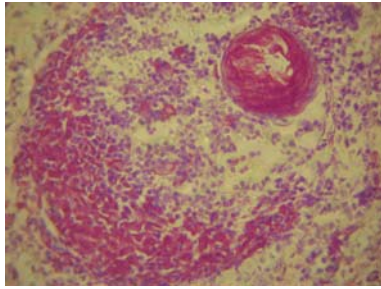


Նկ.1. Ամիլոիդային դեպոզիտներ բարակ աղիների ենթալորձային շերտի անոթների պատերում, կոնգո կարմիր, x400

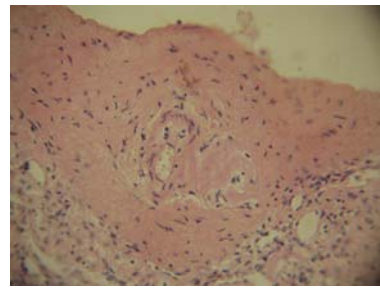


Նկ. 2. Ամիլոիդային կուտակումներ լյարդի դրունքային զարկերակի պատում, հեմատոքսիլին-էոզին, x400

Ուսումնասիրված դեպքերից 52-ում հայտնաբերվել է փայծաղի տարբեր աստիճանի արտահայտված ամիլոիդոզ: 16 դեպքում (30,7%) սագոյի փայծաղի պատկեր է դիտվել՝ ավշային ֆոլիկուլներում ամիլոիդի նուրբ դեպոզիտներով կամ ավելի ընդարձակ կուտակումներով, ընդիուպ ֆոլիկուլի ամբողջական զբաղեցումը ամիլոիդով (նկ. 3): 28 դեպքում (53,8%) դիտվել է ճարպային փայծաղի պատկեր՝ ամիլոիդի առատ կուտակումներով ինչպես ֆոլիկուլներում, այնպես էլ արտաֆոլիկուլային դիֆուզ ավշային հյուսվածքում, անոթների պատերում: Հայտնաբերվել է փայծաղի պատիճի լավ արտահայտված սկլերոզ և հիալինոզ, իսկ որոշ դեպքերում այն ուղեկցվել է ամիլոիդային զանգվածների կուտակումներով պատիճում (նկ. 4), իսկ 8 դեպքում (15,4%) փոփոխությունները փայծաղում միջանկյալ բնույթ են կրել:



Նկ. 3. Ամիլոիդային դեպոզիտներ փայծաղի ֆուիկուլում և զարկերակի պատում, սագոյի փայծաղ, մեթիլ վիոլետ, x400



Նկ. 4. Փայծաղի պատիճի սկլերոզ և հաստացում՝ ամիլոիդի օջախային կուտակումով, հեմատոքսիլին-էոզին, x400

Թեև փայծաղում ՊՀ պայմանավորված ամիլոիդային ախտահարումներն ակնհայտ են, սակայն ախտորոշիչ նպատակով փայծաղի պունկցիոն բիոպսիան առանձնապես կիրառելի չէ՝ արյունահոսության վտանգից ելնելով:

ՊՀ պայմանավորված էնդոկրին գեղձերի ամիլոիդային ախտահարումը 3 դեպքերում կլինիկորեն արտահայտվել է բազմազեղձային ներզատիչ անբավարարությամբ: Այն ընդգրկել է տարբեր ներզատիչ գեղձեր՝ մակերիկամներ, պանկրեաս, վահանագեղձ, հարվահանագեղձեր, ամորձիներ: Ամիլոիդային զանգվածներն առավել արտահայտված են եղել մակերիկամներում և վահանագեղձում: Մակերիկամների պատիճային զարկերակիկներում, պատիճի տակ, հարակից ճարպաբջջանքում հայտնաբերվել են ամիլոիդի ընդարձակ զանգվածներ: Առավելաչափ արտահայտված են եղել ամիլոիդի կուտակումները կեղևային նյութում՝ ուղեկցված կծիկային, խրձային, ցանցային գոտիների բջիջների ապաճմամբ: Որոշ տեղամասերում խրձային և ցանցային գոտիներն ամբողջապես փոխարինված են ամիլոիդով: Ավելի քիչ է տուժել միջուկային շերտը, որտեղ ամիլոիդոզը հաճախ կրել է օջախային բնույթ:

Ըստ գրականության տվյալների, ՊՀ դեպքում դիտվում է մակերիկամների գլյուկոկորտիկոիդային ֆունկցիայի ընկճում, իսկ միներալոկորտիկոիդային ֆունկցիայի նշանակալի լաբիլություն [4]:

Մեր կողմից ուսումնասիրված աուտոպսիոն նյութում մակերիկամների ամիլոիդային ախտահարումներ են դիտվել 40 դեպքում (76,9%):

Ենթաստամոքսային գեղձի պարենխիմայում միկրոսկոպիորեն հայտնաբերվել են դիստրոֆիկ, նեկրոտիկ, ատրոֆիկ փոփոխություններ՝ ուղեկցված բորբոքային ռեակցիայով: Որոշ դեպքերում հայտ-

նաբերվել է խիստ արտահայտված ամիլոիդոզ զարկերակների, զարկերակիկների և երակների պատերում: Հաճախ զարկերակների պատերը խիստ հաստացած են ադվենտիցիայում և շուրջադվենտիցիալ հյուսվածքում ամիլոիդի առատ կուտակումների հաշվին: Ամիլոիդային կուտակումները զբաղեցրել են գեղձի հենքը՝ երբեմն բավականին զգալի տեղամասերի ձևով, ընդգրկելով նաև գեղձի պատիճը: Ամիլոիդով ախտահարված ենթաստամոքսային գեղձում, դեպքերի մեծամասնությունում բորբոքային ներսփռանքներն արտահայտված են եղել և ներբլթակային, և միջբլթակային հենքում: Ներսփռանքները ներկայացված են եղել հիմնականում լիմֆոհիստիոցիտներով, պլազմոցիտներով, մակրոֆագերով:

Ըստ կլինիկական և գործիքային քննության տվյալների երկու հիվանդի մոտ (1%) հայտնաբերվել է վահանագեղձի չափերի մեծացում և ախտորոշվել մի դեպքում դիֆուզ, մյուսում՝ դիֆուզ-հանգուցավոր խալիպ: Պունկցիոն-բիոպսիոն հետազոտության արդյունքում հաստատվել է ՊՀ պայմանավորված ամիլոիդային խալիպ ախտորոշումը: Տվյալ հիվանդների մոտ բացակայում էր երիկամների ամիլոիդոզը:

Աուտոպսիոն նյութում ամիլոիդային խալիպ՝ ուղեկցված գեղձի չափերի մեծացումով դիտվել է 2 դեպքում (3,8%):

Վիրահատական բիոպսիոն և աուտոպսիոն նյութի ուսումնասիրությամբ վահանագեղձում հայտնաբերվել է հենքի զգալի ամիլոիդոզ՝ ուղեկցված ֆոլիկուլների ապաճումով: Դրանց հարակից հայտնաբերվել են կիստոզ լայնացած ֆոլիկուլներ (նկ. 5): Ամիլոիդոզն արտահայտված է եղել հատկապես մանր անոթների պատերում: Որոշ տեղամասերում ամիլոիդային կուտակումներին կից հայտնաբերվել են արտահայտված լիմֆոցիտար, պլազմատիկ բջջային ներսփռանքներ՝ ուղեկցված հսկաբջջային ռեակցիայով:

Գրականության մեջ քիչ են տվյալներն այն մասին, որ ՊՀ պայմանավորված վահանագեղձի ամիլոիդային ախտահարումն ուղեկցվել է գեղձի զգալի մեծացումով և հորմոն արտադրող ֆունկցիայի խանգարումով: Ըստ գրականության տվյալների, վահանագեղձի ախտահարման ծանրությունը պայմանավորված է և նրանում ամիլոիդի կուտակումով, և ադենոհիպոֆիզի կողմից թիրեոտրոպ հորմոնի չկարգավորված արտադրությամբ, որ հյուծում է վահանագեղձի ադապտացիոն հնարավորությունները [2]:

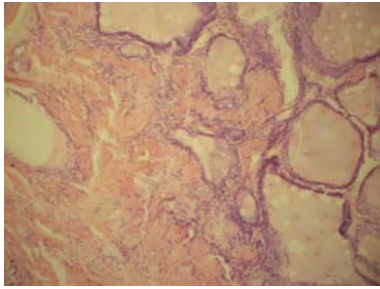
Աուտոպսիոն նյութում 45 դեպքում (86,5%) հայտնաբերվել է էնդոկրին գեղձերի՝ մասնավորապես մակերիկամների բավականին արտահայտված ամիլոիդոզ: Սակայն միայն 5 դեպքում է, որ այն արտահայտվել է կլինիկորեն էնդոկրին գեղձային անբավարարության ձևով: Ուսումնասիրված մյուս դեպքերում էնդոկրին գեղձերի կողմից

կլինիկորեն դրսևորվող ֆունկցիոնալ բնույթի նշանակալի խանգարումներ չեն հայտնաբերվել: Փաստորեն, կլինիկորեն էնդոկրին անբավարարությունն այս դեպքերում ունեցել է նվազ ախտանիշային բնույթ, կամ ընդհանրապես չի դրսևորվել:

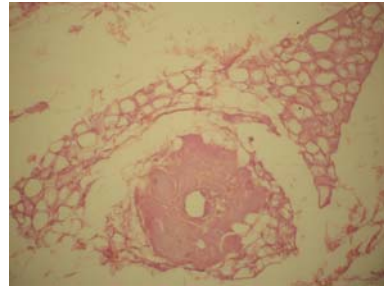
Ուսումնասիրված աուտոպսիոն նյութում ուշագրավ են փոփոխությունները հարերիկամային ճարպաբջջանքում, հետորորովայնամզային բջջանքում, ճարպոնում, ենթամաշկային ճարպաբջջանքում: Հատկապես որովայնային ենթամաշկային ճարպաբջջանքի ուսումնասիրությունը ամփոփողով ախտորոշման տեսանկյունից կիրառվում է որոշ հեղինակների կողմից [10]: Այն համարվում է արագ, բարդություններից զերծ, հեշտ իրագործելի մեթոդ ամփոփողով ախտորոշման համար:

Մեր ուսումնասիրությունները պարզեցին, որ աուտոպսիոն նյութում ամփոփողն առավելաչափ արտահայտված է եղել հետորորովայնամզային բջջանքում և հարերիկամային ճարպաբջջանքում, իսկ նույն դեպքերում շատ նվազ քանակությամբ՝ ենթամաշկային ճարպաբջջանքում: Մանրադիտակային հետազոտությամբ ուսումնասիրված ճարպաբջջանքում հայտնաբերվել են ամփոփողային դեպոզիտներ զարկերակների, երակների պատերում, առավելապես՝ ադվենտիցիայում և նրա շուրջ (նկ. 6): Երբեմն ամփոփողը հայտնաբերվել է ճարպաբջջանքի հենքում՝ բլթակների արանքում, որոշ տեսադաշտերում բնորոշվելով առատ ամփոփողային դաշտերի առաջացումով: Մյուս օրգանների (երիկամ, էնդոկրին գեղձեր, փայծաղ, աղիներ) ամփոփողային ախտահարումները ևս այս դեպքերում ակնհայտ են եղել:

Հետևաբար, կարելի է ենթադրել, որ որովայնային ենթամաշկային ճարպաբջջանքի ասպիրացիոն բիոպսիոն եղանակը ՊՀ պայմանավորված ամփոփողով վաղ ախտորոշման համար այնքան էլ նպատակահարմար չէ: Քանի որ այն ոչ հաճախ և խիստ թույլ է արտահայտված, և այն էլ ամփոփողով ուշ շրջաններում: Մինչդեռ հարերիկամային ճարպաբջջանքում ամփոփողը համեմատաբար լավ է արտահայտված: Հետևաբար, հաշվի առնելով այս հանգամանքը, ախտորոշիչ նպատակով որպես պունկցիոն բիոպսիոն նյութ կարելի է օգտագործել հարերիկամային ճարպաբջջանքը՝ որպես ավելի քիչ տրավմատիկ, քան երիկամի հյուսվածքի պունկցիոն բիոպսիան, սակայն առավել ինֆորմատիվ մեթոդ, քան ենթամաշկային ճարպաբջջանքում ամփոփողի հայտնաբերումը:



Նկ. 5. Ամիլոիդի կուտակումներ վահանազեղծի հենքում, կոնգո կարմիր, x400



Նկ. 6. Ամիլոիդի կուտակումներ հարերիկամային ճարպաբջջանքում՝ զարկերակի պատում և շուրջադվենտի ցիալ հյուսվածքում, հեմատոքսիլին-էոզին, x400

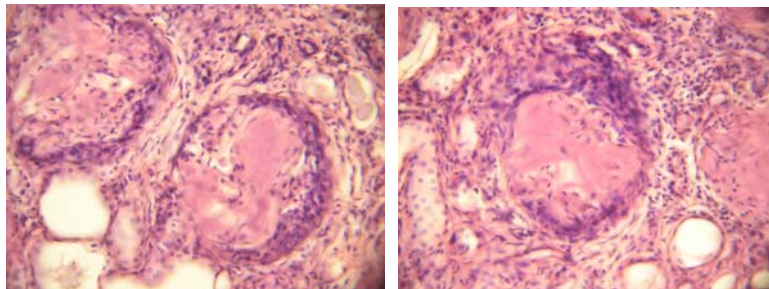
Ուսումնասիրված բոլոր ՊՀ բարդություններից մահացածների մոտ առկա է եղել երիկամների ախտահարում, որը տարբեր դեպքերում տարբեր բնույթ և արտահայտվածություն է ունեցել: Այն կլինիկորեն արտահայտվել է սպիտամիզությամբ, նեֆրոտիկ համախտանիշով և երիկամային անբավարարությամբ, որն էլ ուսումնասիրված դեպքերում ՊՀ հիվանդների մեծամասնության մահվան պատճառն է եղել:

Երիկամների ախտահարումը ՊՀ բարդություններից մահացածներից 6-ի մոտ (11,5%) կրել է ոչամիլոիդային բնույթ՝ արտահայտվելով ներմազանոթային կամ արտամազանոթային պրոդուկտիվ գլոմերուլոնեֆրիտի ձևով: Ներմազանոթային գլոմերուլոնեֆրիտը միկրոսկոպիորեն արտահայտվել է կծիկների խոշոր չափերով, նրանց գերբջջայնությամբ, մեզանգիոցիտների արտահայտված պրոլիֆերացիայով: Այն երբեմն ուղեկցվել է կծիկների մեզանգիոնումում ամիլոիդի լոբուլյար կուտակումներով:

Արտամազանոթային պրոդուկտիվ գլոմերուլոնեֆրիտը, որն արտահայտվել է կիսալուսինների տեսքով նեֆրոթելի պրոլիֆերացիայով, 2 դեպքում գուգակցվել է երիկամային կծիկային հանգույցների ամիլոիդոզով (նկ. 7):

ՊՀ պայմանավորված սրտի ամիլոիդոզը կլինիկորեն դրսևորվել է սրտի ռիթմի և հաղորդականության խանգարումներով: Ձևաբանորեն 4 աուտոպսիոն դեպքում տանատոգենեզում գերակշռել է հարաճուն ձախ կամ աջփորոքային անբավարարությունը: Երկու դեպքում հայտնաբերվել է կարդիոմեգալիա, ամիլոիդը միկրոսկոպիորեն հայտնաբերվել է էնդոկարդում, միոկարդի հենքում, երբեմն՝ բավականին ընդարձակ տեղամասերի ձևով, և տարբեր տիպի և տրամա-

չափի անոթների պատերում, կամ պերիադենտիցիալ հյուսվածքում: Այսպիսի անոթների պատը խիստ հաստացած է, երբեմն՝ լուսանցքը նեղացած կամ փակված: Հարակից կարդիոմիոցիտներում հայտնաբերվել է ատրոֆիա, դիստրոֆիա և նեկրոզ, ուղեկցված առանձին մկանախրձերի կոմպենսատոր հիպերտրոֆիայով: Սրտային ամիլոիդոզը բոլոր դեպքերում զուգակցվել է թոքային ամիլոիդային ախտահարումներով, որոնք կլինիկորեն հաճախ դրսևորվել են թոքաբորբի ձևով:



Նկ. 7. Արտամագանոթային պրոդուկտիվ գլոմերուլոնեֆրիտ՝ ուղեկցված կծիկային հանգույցների ամիլոիդոզով, հեմատոքսիլին-էոզին, x400

ՊՀ պայմանավորված թոքային ախտահարումների հյուսվածաբանական ուսումնասիրությունը ևս պարզեց, որ թոքերում հաճախ ձևաբանորեն դիտվել է թոքաբորբի պատկեր: Այն սովորաբար կրել է շճային, թարախային, ֆիբրինային կամ հեմոռագիկ բրոնխաթոքաբորբի բնույթ՝ ավելոյների լուսանցքում առատ լեյկոցիտների, էրիթրոցիտների, ինչպես նաև սիդերոցիտների առկայությամբ: Բրոնխների և բրոնխիոլների պատերում արտահայտված են եղել լիմֆոլեյկոցիտային ներսփռանքները: Երբեմն արտահայտված են եղել թոքահյուսվածքի ֆիբրոզի տեղամասերը:

Դիաֆերաման ժամանակ հայտնաբերվել է թոքամզի հաստացում և կպումներ թոքամզի թերթիկների միջև: Ամիլոիդը մանրադիտակային հետազոտությամբ հայտնաբերվել է պլերայում և ենթապլերային թոքահյուսվածքում, միջավելուային խտրոցներում, անոթների պատերում, բրոնխիոլների և բրոնխների պատերում՝ ենթալորձային շերտում: Ամիլոիդային դեպոզիտներ առկա են եղել նաև շնչափողի լորձաթաղանթի սեփական թիթեղիկի, ենթալորձային գեղձերի հիմային թաղանթների տակ՝ ուղեկցվելով վերջիններիս ապաճմամբ: Առանձին տեղամասերում արտահայտված է եղել ծածկող էպիթելի դեսկվամացիան: Հայտնաբերվել են կրային աղերի կու-

տակումներ թոքահյուսվածքում՝ երբեմն բավականին ընդարձակ զանգվածների տեսքով:

Այսպիսով՝ կլինիկական և աուտոպսիոն նյութի համատեղ վերլուծությունից պարզվել է, որ առկա է կլինիկաձևաբանական տարամիտման պատկեր՝ կլինիկորեն դրսևորված և գերակշռող որոշ ախտահարումներից բացի դիախեռման ժամանակ բացահայտվել են տանատոգենեզում դոմինանտ ախտահարումներ, որոնք կլինիկորեն չեն դրսևորվել, կամ քիչ են դրսևորվել:

Կլինիկական նյութի վերլուծությունից պարզվել է, որ ուսումնասիրված նյութում առկա չէ փոխկապակցվածություն ՊՀ պայմանավորված ամիլոիդոզի զարգացման աստիճանի և հիվանդության կլինիկական ձևի (որովայնային, կրծքային, խառը) միջև: Սակայն առկա է եղել կապ ամիլոիդոզի արտահայտվածության և հիվանդության վաղ մանիֆեստացիայի, սուր գրոհների տարեկան հաճախականության միջև, որը համահունչ է գրականության որոշ տվյալների հետ [5]:

Ուսումնասիրված դեպքերի մեծամասնությունում կլինիկորեն գերակշռել է նեֆրոպաթիկ ամիլոիդոզը, և երիկամների ախտահարումներ հայտնաբերվել են 96,3% աուտոպսիոն դեպքերում: Երիկամների պունկցիոն բիոպսիան թեպետ արդյունավետ է, սակայն ոչ բոլոր դեպքերում է դրական արդյունք տվել, որը պայմանավորված է եղել երիկամների ամիլոիդային ախտահարման նվազ կամ մոզաիկ արտահայտվածությամբ և, հավանաբար, ոչամիլոիդային ախտահարումներով:

Աուտոպսիոն նյութում ձևաբանորեն գերակշռել են ոչ միայն նեֆրոպաթիկ, այլև էնդոկրին, ավշային հյուսվածքի, իսկ երբեմն էլ՝ կարդիոպաթիկ ամիլոիդային ախտահարումները: Այս դեպքերի կլինիկական տվյալների ռետրոսպեկտիվ վերլուծությամբ պարզվեց, որ երիկամային ախտահարումներին զուգահեռ դրանք ընդամենը 2 դեպքում են արտահայտվել գերակշռող կարդիոպաթիկ (3,8%) և 5 դեպքում՝ էնդոկրինոպաթիկ ախտահարումներով (9,6%) դրսևորված նշված օրգանների ֆունկցիոնալ անբավարարությամբ: Մյուս դեպքերում դրանք ունեցել են կլինիկորեն գաղտնի բնույթ, և բացահայտվել միայն աուտոպսիոն նյութի ուսումնասիրության ժամանակ:

Աուտոպսիոն նյութում գերակշռող մակերիկամային ախտահարումը, որը կլինիկորեն դրսևորվել է մակերիկամային անբավարարությամբ, 2 դեպքում այս հիվանդների մահվան պատճառն է եղել: Մինչդեռ դիախեռման ժամանակ մակերիկամներում հայտնաբերվել է լավ արտահայտված ամիլոիդոզ՝ դեպքերի ճնշող մեծամասնությունում: Փաստորեն, էնդոկրին ամիլոիդոզը, հաճախ կլինիկորեն ունենալով լատենտ ընթացք, ձևաբանորեն արտահայտվել է ամիլոիդի

զանգվածային կուտակումներով էնդոկրին գեղձերում: Մինչդեռ ուսումնասիրված կլինիկական նյութում էնդոկրինոլոգիական դրսևորումներ հանդիպել են ընդամենը 21% դեպքերում, և միայն 2 դեպքում (1%) ուղեկցված ֆունկցիոնալ անբավարարությամբ, ինչը նշանակալիորեն զիջում է սեկցիոն նյութում էնդոկրին ախտահարումների հանդիպման հաճախականությանը:

Հետաքրքիր է նաև այն, որ աուտոպսիոն նյութում էնդոկրին ամիլոիդոզի առավելաչափ արտահայտված դեպքերում երիկամային ամիլոիդոզը բավականաչափ արտահայտված չի եղել, և երբեմն դրսևորվել ոչամիլոիդային ախտահարումներով: Միայն առանձին կծիկներում հայտնաբերվել են ամիլոիդային նուրբ դեպոզիտներ կամ փոքր հանգուցավոր կուտակումներ: Երիկամների ոչամիլոիդային ախտահարումները և ամիլոիդոզով ուղեկցված գլոմերուլիտը՝ զուգակցված էնդոկրին ամիլոիդոզով և էնդոկրին գեղձերի ֆունկցիոնալ անբավարարությամբ, հանգեցրել է երիկամային արագ զարգացող անբավարարության և մահվան:

Երիկամների ոչամիլոիդային ախտահարումները պունկցիոն բիոպսիոն նյութում ոչ միշտ են հայտնաբերվել, և հյուսվածաբանական ախտորոշման ժամանակ գնահատվել են որպես ամիլոիդոզի բացակայություն երիկամներում: Իսկ ՊՀ պայմանավորված սրտի ամիլոիդային ախտահարումը ուսումնասիրված դեպքերում կլինիկորեն գաղտնի բնույթ է կրել, մինչդեռ ձևաբանորեն հայտնաբերվել են էական փոփոխություններ:

Սրտի ախտահարման հիմքում նրա տարբեր տրամաչափի անոթների ամիլոիդոզն է եղել՝ ուղեկցված մկանաբջջների ատրոֆիկ, դիստրոֆիկ, նեկրոտիկ փոփոխություններով: Կարդիոպաթիկ ամիլոիդոզի հյուսվածաբանական ախտորոշման համար առաջարկված է էնդոմիոկարդային բիոպսիոն եղանակը [7], այն տեխնիկապես համեմատաբար բարդ է և ներկայումս լայն կիրառություն չի գտել: Սրտային ամիլոիդոզը բոլոր դեպքերում զուգակցվել է թոքային ախտահարումներով: Վերջինս մեր կողմից ուսումնասիրված դեպքերում հանդիպել է կարդիոպաթիկ ամիլոիդոզի հետ զուգակցված:

Շնչական համակարգի ամիլոիդային ախտահարումների հյուսվածաբանական հայտնաբերման համար կարելի է հաջողությամբ կիրառել շնչափողի և բրոնխների լորձաթաղանթի էնդոսկոպիկ բիոպսիոն եղանակը: Այն տեխնիկապես բարդ չէ, ինֆորմատիվ է, միննույն ժամանակ կարող է հանդիսանալ կարդիոպաթիկ ամիլոիդոզի պրեդիկտոր:

Վահանագեղձի ասեղնային ասպիրացիոն բիոպսիոն հետազոտությունը համեմատաբար ապահով և հեշտ իրագործելի միջա-

մտություն է խալիպային ամիլոիդոզի ախտորոշման համար: Այստեղ անհրաժեշտություն կա ամիլոիդային խալիպը տարբերակելու թիրեոիդիտից, վահանագեղձի ուռուցքներից և ուռուցքանման գոյացություններից, որի համար կարևոր է կլինիկական հետազոտության տվյալների մանրակրկիտ վերլուծությունը:

ՊՀ պայմանավորված լյարդի ամիլոիդային ախտահարումների հայտնաբերման համար կիրառվող պունկցիոն ասպիրացիոն բիոպսիոն եղանակը, որը ընդունված է մի շարք հեղինակների կողմից [8], առանձնապես ինֆորմատիվ չէ, քանզի լյարդում ամիլոիդն արտահայտվում է հիվանդության համեմատաբար ուշ շրջաններում: Փայծաղը թեև հաճախ և առավել վաղ է ախտահարվում, սակայն պունկցիոն բիոպսիան նպատակահարմար չէ՝ ելնելով բարդությունների առաջացման վտանգից:

Ուսումնասիրված դեպքերից միայն երկուսում համակարգային ամիլոիդային ախտահարումներ չեն հայտնաբերվել, որտեղ մահվան պատճառ են դարձել մի դեպքում՝ սուր միելոբլաստային լեյկոզով պայմանավորված խոցանեկրոտիկ բարդությունները և միացած սեպսիսը, մյուսում՝ թոք-սրտային անբավարարությունը:

Այսպիսով՝ ՊՀ կլինիկական և ձևաբանական պատկերը հաճախ տարաբնույթ է, և ձևաբանորեն գերակշռող որոշ ախտահարումներ կլինիկորեն կարող են չդրսևորվել, կամ պարզապես չհանգեցնել օրգանային անբավարարության: Մինչդեռ ՊՀ պայմանավորված նեֆրոպաթիկ ամիլոիդոզը հաճախ է գերակշռում և ձևաբանորեն և կլինիկորեն, իսկ օրգանային որոշ ախտահարումներ, որոնք ձևավորվում են երիկամայինին զուգահեռ, կարող են հանգեցնել օրգանային անբավարարության և մահվան պատճառ դառնալ մինչև խրոնիկ երիկամային անբավարարությունն ու ուրեմիան:

Ներկայումս ՊՀ պայմանավորված երկրորդային ամիլոիդոզի արդյունավետ, քիչ վնասող կամ ոչ ինվազիվ ախտորոշիչ մեթոդի մշակումը արդի խնդիր է մնում և պահանջում հետազոտություններ:

Поступила 07.07.11

Клинико-морфологическая характеристика органных поражений при периодической болезни

Г.А.Еганян, С.В.Амбарцумян, Л.С.Мардарян

Периодическая болезнь (ПБ) – наследственное заболевание, которое проявляется лихорадкой и кратковременными серозитами: перитонитом, плевритом, перикардитом. Проведен клинко-морфологический анализ 185 больных с ПБ и 54 секционных наблюдений умерших с диагнозом ПБ. Почечный амилоидоз, как осложнение заболевания, был выявлен у 47 больных в различных стадиях. Выраженность амилоидоза в различных случаях и степень поражения отдельных органов варьиabelны. У больных были выявлены, кроме суставного и кожного синдромов, пульмонологические, гастроэнтерологические, нефрологические (иные кроме амилоидоза почек), эндокринологические, ревматологические, неврологические и гематологические синдромы. Проведенными клинко-морфологическими параллелями выявлены доминирующие проявления клиники, а также патоморфологии и танатогенеза ПБ.

Clinical-morphological characteristics of organs affections in periodic disease

G.A.Yeganyan, S.V.Hambardzumyan, L.S.Mardanyan

Periodic disease or Familial Mediterranean fever (FMF) is characterized by recurrent fever, peritonitis, pleuritis, pericarditis, skin lesions, arthritis. Clinical-morphological analysis of 185 patients with FMF and 54 cadaver dissection cases were done. Renal amyloidosis in different stages is revealed in 47 cases as a main complication of disease. Expression of amyloidosis is various in different organs. Arthropathies, skin lesions, accompanied by pulmonary, gastroenterological, nephrological (besides kidney amyloidosis), endocrinological, rheumatological, neurological and hematological syndromes are also revealed. Clinical-morphological parallels have revealed the main manifestations of the clinical picture of the disease in pathomorphological and in tanatogenesis structure.

Գրականություն

1. *Եղանյան Գ.Ս.* Պարբերական հիվանդության նոսրացման և ամփոփողի զարգացման նոր վարկած, Արյուն, Երևան, 2005, 1 (1), էջ 80-85.
2. Նազարեթյան Է.Ե., Հակոբյան Գ.Ս. Պարբերական հիվանդություն: Երևան, 1993:
3. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Оганян Н.А.* Исследование популяционной частоты периодической болезни в условиях Еревана. В сб.: Материалы научно-практической конференции педиатров (14-15 окт. 1993г.). Ереван, 1994, с.52.

4. *Айвазян А.А., Саргсян С.Г., Саркисян А.Г., Джавадян А.Ю.* Частота амилоидоза почек у больных периодической болезнью в зависимости от частоты приступов в детском возрасте. Материалы научно-практической конференции педиатров. Ереван, 1999, с. 11.
5. *Ben-Chetrit E.* Familial Mediterranean fever and renal amyloidosis-phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis. *J. Nephrol.*, 2003, 16(3):431-434.
6. *Cattan D., Dervichian M., Dode C. et al.* MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in north African Jews and Armenians suffering from FMF. FMF II International conference, 3-7 May 2000, Antalya-Turkey. Lectures and Abstracts, §79.
7. *Fealey Me., Edwards W.D., Grogan M., Dispenzieri A.* Primary cardiac amyloidosis. *Cardiovasc. Pathol.*, 2006; 15(6); p. 331-335.
8. *Gangane.N, Anhu, Shivkumar V.B. , Sharta S.* Aspiration biopsy as a diagnostic method for hepatic amyloidosis. *Acta Cytol.*, 2006; 50(5), p.574-576.
9. *Grateau G., Jeru I., Cazeneuve C., Rouagne S., Ravet N., Duquesnoy P., Cuisset L., Dode C., Delpech M., Amselem S.* Amyloidosis and autoinflammatory syndromes. *Current Drug Targets Inflammation and Allergy*, 2005, 4, p.57-65.
10. *Halloush R.A., Lavrovskaya E., Mody D.R., Lager D., Troung L.* Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy. *Cyto Journal*, 2009, 6:24.
11. *Pras M.* FMF: Past, present and future. *Clin. and Exper. Rheumatol.*, 2002, v.20, 4 (26), p.66.

**Նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազայի տեղեկատվականության
որոշումը որպես երեխաների հոգեշարժական
զարգացման խանգարումների վաղ
ախտորոշման միջոց**

Ս.Ֆ. Ադամյան

*ՀՀ ԱՆ Առողջապահության ազգային ինստիտուտ
0051, Երևան, Կոմիտասի պող., 49/4*

Բանալի բառեր՝ նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազա, հոգեշարժական զարգացում, նորածիններ

Երեխաների հոգեշարժական զարգացումը (ՀՇԶ) հոգեկան և մարմնական առողջության կարևորագույն ցուցանիշն է: Այսպես կոչված կոգնիտիվ ներուժի վերջին տարիների արագընթաց զարգացումը պարզ և պատկերավոր ցույց է տալիս բժշկական գիտության այս ճյուղի կարևորությունը և միաժամանակ ընդգծում երեխաների մոտ կոգնիտիվ զարգացման խանգարումների խնդրի սրությունը, որը ունի ոչ միայն բժշկական, այլ հսկայական սոցիալական նշանակություն [7,10,12,20]:

Հոգեկան ֆունկցիաների (խոսք, մտածելակերպ, հիշողություն) կայացման ուշացումը կամ դանդաղումը հաճախ հստակ արտահայտվում է այն տարիքում, երբ առաջանում է դրանց ռեալիզացիայի ակտիվության պահանջարկի մեծացում: Կյանքի առաջին ամիսներին հոգեշարժական, ինչպես նաև էմոցիոնալ զարգացման շեղումները պետք է կողմնորոշեն մանկական բժիշկներին՝ ցուցաբերել նման երեխաներին լայնածավալ բժշկական օգնություն՝ ամենաբարձր արդյունքի ստացման ակնկալիքով [7,10-12,17,20]: Կենտրոնական նյարդային համակարգի (ԿՆՀ) պերինատալ և հետագայում ձեռքբերովի ախտահարման ախտորոշման, բուժման և ռեաբիլիտացիայի հնարավորինս վաղ սկիզբը թույլ է տալիս հասնել կանխորոշիչ առավել բարեհաջող ելքերի: Վերջին հաշվով հենց այս հանգամանքն է հաճախ օգնում խուսափել հաշմանդամացումից և հասնել երեխաների կյանքի առավել բարձր որակի [17]:

Բազմաթիվ ռեոբոսպեկտիվ և պրոսպեկտիվ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ ԿՆՀ-ի

ախտահարման բնորոշ ախտանիշները ի հայտ են գալիս միայն գլխուղեղի բարդ կառույցների ախտահարման ժամանակ [10,12,20]: Բազմաթիվ վնասակար ազդեցություններ, որոնք ազդում են էմբրիոնի և պտղի վրա զարգացման ընթացքում, չեն կարող անհետևանք անցնել [4,15]: Կլինիկափորձաքարական հետազոտություններով ապացուցված է, որ երեխաների մոտ նյարդային համակարգի հիվանդությունների մեծ մասը սկիզբ է առնում զարգացման ներարգանդային շրջանից և իր արտահայտությունն է գտնում կյանքի նեոնատալ և պոստնատալ շրջաններում [2,4,6,15,18,19]:

Հոգենյարդաբանական հաշմանդամություն ունեցող երեխաների հիմնական կոնտինգենտը բարձր ռիսկի խմբի նորածիններն են, իսկ վնասող հիմնական գործոնը հիպոքսիան է [6,18]: Այն առաջանում է պտուղ-ընկերքային արյան շրջանառության խանգարումների ժամանակ, որի հետևանքով ԿՆՀ-ի պերինատալ հիպոքսիկ ախտահարման խնդիրը ձեռք է բերում հատուկ արդիականություն: Ընդ որում պտուղ-ընկերքային մորֆոֆունկցիոնալ խանգարումների դետերմինացիայի հետևանքով նկատվում է բնածին հիվանդությունների աճի միտում [15,18,19]: Վերը նշվածը հաճախակի է հանդիպում սոմատիկ, գինեկոլոգիական և մանկաբարձական բարդացած անամնեզով մայրերից ծնված նորածինների մոտ [4,10,19]:

ԿՆՀ-ի պերինատալ ախտահարման իրական հաճախականությունը հնարավոր չէ ճշտել, քանի որ չկան ներլոգիական նորման ախտաբանությունից տարանջատող հստակ չափորոշիչներ [2,11]: Ներկայումս գլխուղեղի հիպոքսիկ-իշեմիկ ախտահարման ախտորոշումը հիմնականում հիմնվում է կլինիկա-անամնեստիկ և սոնոգրաֆիկ չափորոշիչների վրա: Սակայն միշտ չէ, որ կլինիկական ախտանիշները համընկնում են նեյրոսոնոգրաֆիայի արդյունքների, իսկ հետազայում էլ ՀՇՁ տեմպերի հետ: Ընդ որում, հաճախ են հանդիպում այն դեպքերը, երբ երեխաների կատամնեզում կան ծանր ներլոգիական դեֆեկտներ, իսկ նեոնատալ շրջանում նրանք ունեցել են նորմալ ներլոգիական ստատուս և հակառակը՝ ներլոգիական ծանր ախտաբանությամբ նորածինները կատամնեզում ունենում են ՀՇՁ նորմալ տեմպեր [7,12,18]:

Նյարդային համակարգի վնասման մարկերների ճշտումը և նրանց պաթոգենետիկ նշանակության հիմնավորումը վաղ ախտորոշման և վիճակի ծանրության գնահատման, բուժման հնարավորին չափ վաղ սկզբի համար ունեն հսկայական նշանակություն [1,8,14,22]: Նեոնատալ շրջանում ԿՆՀ-ի վիճակի գնահատման տեխնիկական հնարավորությունների լայնացումը կմեծացնի ուղեղի պերինատալ ախտահարումների բացահայտման հաճախականությունը և կվերացնի

նշված թերությունները: Այս առումով վերջին տարիներին սկսել են ակտիվորեն քննարկել օբյեկտիվ լաբորատոր ցուցանիշների օգտագործումը, որոնք վկայում են ԿՆՀ-ի անբարեհաջող վիճակի մասին [3,9,13,21]: Օտարերկրյա գիտնականների կողմից կատարված մի շարք հետազոտություններ վկայում են ՆՄԷ-ի (նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազա) ախտորոշիչ նշանակության օգտին [5,16]: Վերջին տարիների ուսումնասիրություններում հայտնվեցին հաղորդագրություններ պերինատալ հիպօքսիա տարած երեխաների կենսաբանական հեղուկներում բիոքիմիական (նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազա, միելին հիմնական սպիտակուց, գլիոֆիրիլյար թթու սպիտակուց) ցուցանիշների վաղաժամ որոշման տեղեկատվականության վերաբերյալ [1,5,10,22]: Ա. Իսիազի և Մ.Կոլբերի կողմից կատարված փորձարարական ուսումնասիրություններով [5] ցույց տրվեց, որ ՆՄԷ-ի մակարդակի բարձրացումը կախված է գլխուղեղի վնասման ծանրության աստիճանից: Նույն հեղինակների կողմից հետազոտվել են մենինգիտով, մենինգոէնցեֆալիտով երեխաներ: Արդյունքում բացահայտվել է արյան մեջ էնոլազայի մակարդակի և ախտաբանական պրոցեսի ծանրության միջև եղած կոռելյացիոն կապը:

Նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազան ԿՆՀ-ի ներքջային ֆերմենտ է, որը հանդիպում է նեյրոէկտոդերմալ ծագման բջիջներում (գլխուղեղի նեյրոններում և պերիֆերիկ նյարդային հյուսվածքում): Ներկայումս ՆՄԷ դիտարկվում է որպես նեյրոնների վնասման առավել բնորոշ մարկեր, ծառայում է որպես ինդիկատոր՝ ԿՆՀ-ի դիֆերենցիացիայի աստիճանի որոշման համար (ՆՄԷ հայտնաբերվում է նեյրոնային դիֆերենցիացիայի համեմատաբար ուշ փուլերում, սինապտոգենեզին զուգահեռ, այսինքն 22-շաբաթական հղիությունից հետո) [5,9,22] և հանդիսանում է բոլոր դիֆերենցիացիայի նեյրոնների ներկայումս հայտնի, փաստացիորեն ընդհանուր միակ մարկերը: ԿՆՀ-ի ծանր ախտահարմամբ երեխաների մոտ ՆՄԷ-ի բարձր մակարդակը բացատրվում է հեմատոէնցեֆալիկ բարյերի վնասմամբ և ուղեղ-արյուն ուղղությամբ թափանցելիության բարձրացմամբ (թթվածնային անբավարարության ազդեցության տակ) [5,16]: ՆՄԷ կենսաբանորեն բավականին կայուն նյութ է և այդ պատճառով ԿՆՀ-ի պերինատալ ախտահարման ախտորոշման, ինչպես նաև ՀՇԶ խանգարումների կանխորոշման նպատակով՝ ՆՄԷ-ի որոշումը կարելի է համարել օպտիմալ [1,13]: Հետազոտության մեջ որպես ԿՆՀ-ի վնասման ախտորոշման, իսկ հետագայում էլ ՀՇԶ տեմպերի կանխորոշման մարկեր է վերցվել ՆՄԷ:

Սույն հետազոտության նպատակը նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազայի տեղեկատվականության որոշումն է՝ որպես երեխաների հոգեշարժական զարգացման խանգարումների վաղ ախտորոշման միջոց:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունը իրականացվել է 136 երեխաների մոտ, որոնցից 20-ը ծնվել են առողջ մայրերից, նորմալ ընթացքով հղիությունից և վաղ նեոնատալ շրջանում գնահատվելով որպես առողջ նորածիններ՝ կազմել են հսկիչ խումբը: Այս խմբի երեխաները կյանքի առաջին վեց ամիսների ընթացքում ունեցել են ՀՇՁ նորմալ տեմպեր: Մյուս 116 երեխաները ծնվել են հետազոտության տարբեր ախտաբանությամբ զուգակցված հղիություններից և ունեցել են ՀՇՁ տարբեր տեմպեր (հետազոտվող խումբ): Այս խումբը ըստ ՀՇՁ տեմպերի բաժանվել է 4 ենթախմբերի: ՆՄԷ որոշվել է ինչպես հետազոտվող, այնպես էլ հսկիչ խմբերի բոլոր նորածինների պոքտալարային արյան շիճուկում, ծնվելուց անմիջապես հետո՝ իմունահեմիլյումինեսցենտային մեթոդով, թեստ-հավաքածուների միջոցով: Հետազոտության մեջ օգտագործվել են երեխաների կյանքի առաջին 6 ամիսների ՀՇՁ տեմպերի ուսումնասիրության արդյունքները:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտության ընթացքում իրականացվել է պոքտալարային արյան մեջ ՆՄԷ-ի մակարդակի համեմատական վերլուծություն՝ ըստ ՀՇՁ տեմպերի բաժանված ենթախմբերում: ՆՄԷ-ի մակարդակը հետազոտվող և հսկիչ խմբերում ունեցել է հետևյալ պատկերը (աղ.).

Աղյուսակ

ՆՄԷ-ի մակարդակը ըստ ՀՇՁ բախշված ենթախմբերում

Ցուցանիշ	Հսկիչ խումբ	1-ին ենթախումբ n = 9	2-րդ ենթախումբ n = 21	3-րդ ենթախումբ n = 57	4-րդ ենթախումբ n = 10
NSE, մկգ/լ	7,02±0,53	7,06±0,55 p ₁ =N.S.	23,47±1,11 p ₁ <0,001 p ₁₋₂ <0,001	56,61±2,01 p ₁ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	88,55±1,70 p ₁ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001

p₁, p₁₋₂, p₁₋₃ – վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն համապատասխան հսկիչ և 1, 1 և 2, 1 և 3 և այլն խմբերի միջև:

1-ին ենթախումբը կազմել են հետազոտվող խմբի բոլոր այն երեխաները, որոնց մայրերի մոտ հղիությունը զուգակցված է եղել

հետազոտողի այս կամ այն ախտաբանությամբ, սակայն երեխաների մոտ գրանցվել են հոգեշարժական զարգացման արագ տեմպեր (արագ զարգացում - ԱԶ): Այս ենթախմբում ՆՍԷ-ի միջին մակարդակը կազմել է $7,06 \pm 0,55$ ($p_1=N.S$): 2-րդ ենթախմբում ընդգրկվել են երեխաներ, որոնց մայրերի մոտ ներկա հղիությունը զուգակցված է եղել հետազոտողի ախտաբանությամբ, իսկ երեխաների մոտ գրանցվել է ՀՇԶ մոտավոր տեմպեր (մոտավոր զարգացում - ՄԶ): Այս ենթախմբում ՆՍԷ-ի միջին մակարդակը կազմել է $23,47 \pm 1,11$ ($p_1 < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$):

3-րդ ենթախմբում ներառվել են երեխաներ, որոնց մայրերի մոտ հղիությունը նույնպես զուգակցված է եղել հետազոտողի ախտաբանությամբ, իսկ երեխաների մոտ գրանցվել է հոգեշարժական զարգացման կասկածելի տեմպեր (կասկածելի զարգացում-ԿԶ): Այս ենթախմբում ՆՍԷ-ի միջին մակարդակը կազմել է $56,61 \pm 2,01$ ($p_1 < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$): 4-րդ ենթախմբի երեխաները, որոնց մայրերի մոտ ներկա հղիությունը նույնպես զուգակցված է եղել հետազոտողի ախտաբանությամբ, ունեցել են հոգեշարժական զարգացման տեմպերի զգալի դանդաղում (դանդաղ զարգացում - ԴԶ): Այս ենթախմբում ՆՍԷ-ի միջին մակարդակը կազմել է $88,55 \pm 1,70$ ($p_1 < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$):

Այսպիսով, վիճակագրական վերլուծությունից հստակ երևում է, որ կա հետադարձ կոռելյացիոն կապ ՆՍԷ-ի մակարդակի և ՀՇԶ տեմպերի միջև: Ինչքան բարձր է ՆՍԷ-ի մակարդակը, այնքան ցածր են ՀՇԶ տեմպերը:

Ակնհայտորեն պարզ է, որ հսկիչ խմբի և 1-ին ենթախմբի ՆՍԷ-ի միջին մակարդակները հավաստիորեն չեն տարբերվում ($p_1=N.S$): Սա վկայում է այն մասին, որ միշտ չէ, որ հղիության ախտաբանությունը ազդում է երեխայի ՀՇԶ տեմպերի վրա:

Определение информативности нейроспецифической енолазы как способа ранней диагностики нарушений психомоторного развития у детей

С.Ф. Адамян

Целью этой работы было определение информативности нейроспецифической енолазы (НСЕ) как способа ранней диагностики нарушений психомоторного развития (ПМР) у детей. Были обследованы 136 новорожденных. Контрольную группу составили 20 детей от

здоровых матерей и с нормальным ПМР. Исследуемую группу составили 116 детей от матерей с патологией гестации и с разными темпами ПМР. НСЕ определяли иммунохемилюминесцентным методом. На основании полученных результатов установлено, что между уровнем НСЕ и темпами ПМР у детей есть обратная корреляционная связь. Чем выше уровень НСЕ, тем ниже темпы ПМР у детей до шести месяцев жизни. Очевидно, что достоверной разницы между контрольной группой и первой подгруппой нет ($p_1=N.S$). Это говорит о том, что не всегда патология гестации влияет на темпы ПМР у детей.

Determination of informativity of neurospecific enolase as a method of early diagnostics of psychomotor development disorders in children

S.F. Adamyan

The goal of this work was determination of informativity of neurospecific enolase (NSE) as a method of early diagnostics of psychomotor development disorders in children. 136 newborns were investigated. Control group consisted of 20 newborns born from healthy mothers and with normal psychomotor development. The study group consisted of 116 children born from mothers with gestation pathology and different temps of psychomotor development. NSE was defined by immunochemiluminescent method. On the basis of the obtained results it was revealed that between NSE level and psychomotor development temps of children there is an inverse correlation. The higher is the NSE level, the lower are the temps of psychomotor development of children during the first six months of life. It is obvious that there is no reliable difference between the control group and the first subgroup ($p_1= N.S$). This suggests that gestation pathology doesn't always influence the psychomotor development of children.

Գրականություն

1. Ангалева И. С., Лунева Е.Н., Лебедев А.С. Прогностические возможности специфических белков беременности. Мат. VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004, с. 13-14.
2. Артымук Н.В., Тришкин А.Г., Николаева Л.Б. Возможности диагностики хронической фетоплацентарной недостаточности. Медицина в Кузбассе, 2006, 2 (Спец. вып.), с. 5-8.
3. Бадалян Л.О., Курзанцева О.М. Детская неврология. М., 2001.

4. *Барашнев Ю.И.* Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни. Рос. вестник перинатологии и педиатрии, 1999, 1, с. 7 - 13.
5. *Баканов М.И., Алатырцев В.В., Подкопаев В.Н., Яцык Г.В.* Диагностическое и прогностическое значение нейроспецифических изоферментов креатининкиназы и енолазы при гипоксически-ишемических поражениях мозга у новорожденных детей. Медицинский научный и учебно-методический журнал, 2003, 15, с. 129-131.
6. *Ватолин В.К.* Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М., 2000.
7. *Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О.* Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии. Рос. педиатр. журн., 2001, т.1,1, с. 4 - 8.
8. *Гончарова О.В.* Система диагностических и корригирующих технологий у детей с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС. Автореф. дис... докт. мед. наук, М., 2008.
9. *Гончарова О.В., Баканов М.И., Муталов А.Г., Грешилов А.А., Джумагазиев А.А., Юсупова Э.С.* Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей. Рос. педиатр. журн., 2007, 4, с.12 - 16.
10. *Дементьева Г.М.* Оценка физического развития новорожденных. Пособие для врачей. НИИ педиатр. и детск. хирургии, М., 2000.
11. *Журба Л.Т., Мастюкова Е.А.* Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М., 1981.
12. *Камилова Н.М.* Совершенствование прогнозирования риска перинатальной патологии. Журн. рос. общ-ва акушеров и гинекологов. 2006, 3, с. 13 - 14.
13. *Павлова Н.Г., Фоменко Б.А., Русина Е.И.* Значение функциональных и биохимических маркеров развития центральной нервной системы в антенатальном периоде для прогноза тяжести неврологических нарушений у новорожденного. Рос. вестник перинатологии и педиатрии, 1999, 6, с.4-9.
14. *Рогаткин С.О., Турина О.Н., Володин Н.Н.* Перспективы иммунологического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. Педиатрия, 2001, 4, с.35-43.
15. *Самсыгина Г.А., Бимбасова Т.А.* Влияние перинатальной гипоксии легкой степени на развитие плода и новорожденного. Педиатрия, 1995, 3, с. 20 - 23.
16. *Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В. и др.* Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии, 2004, 3, с.50-61.
17. *Bodawy N., Kurinczuk J.J.* Antepartum risk factors for newborn encephalopathy, the Western Australian Case Control Study. Br. Med. J., 1998, 317, p. 1549-1553.
18. *Hahn J.S., Olson D.M.* Etiology of neonatal seizures. NeoReviews. 2004, 5, 8, p. 327-334.
19. *Horbar J.D.* The Vermont Oxford Network: evidence-based quality improvement for neonatology. Pediatrics, 2002: 103, 1 suppl. E, p. 350 - 359.
20. *Marro P.J.* The etiology and pharmacologic approach to hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. NeoReviews, 2002, 3, 6, p. 99 -104.
21. *Oberhansli J., Extermann P., Jaggi E., Pfizenmaier M.* Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed., 1995, 72, p. 39 - 42.

22. *Palmer G.C., Suhey E. F., Yidiz A., Kivilcim G. et al.* Neuron specific enolase levels and neuroimaging in asphyxiated term newborns J. Child Neurol., 2002, 17, 11, p. 824 - 829.

Ուշադրության և տեսաշարժիչ ռեակցիաների կենսաառիթմոլոգիական ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը

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

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

Բանալի բառեր. գլխուղեղի ֆունկցիոնալ վիճակ, ուշադրության
կենտրոնացում, պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաներ,
կարճատև տիրույթի կենսաառիթմեր, սպեկտրային
բաղադրիչներ, կոռելյացիոն, ռեգրեսիոն, դիսկրիմի-
նանտ վերլուծություն

Արդի հոգեֆիզիոլոգիական հետազոտությունների կարևորագույն հարցերից մեկը մարդու գլխուղեղի ֆունկցիոնալ վիճակի (ՖՎ) ուսումնասիրությունն է: Գլխուղեղի ՖՎ, ըստ էության, նրա կարգավորիչ համակարգերի վիճակն է, որոնց գործունեությամբ է պայմանավորված օրգանիզմի կենսական, հարմարողական և կոմպենսատոր գործընթացների օպտիմալ կազմակերպման, իրավիճակային ներքին և արտաքին փոփոխություններին օպերատիվ և ֆիզիոլոգիապես ադեքվատ պատասխանելու հնարավորությունը: Կարգավորիչ և կարգավորվող համակարգերի կարևորագույն հատկանիշներից մեկը հանդիսանում է նրանց անկայունությունը, տատանողական բարդ դինամիկան: Որքան մեծ է տատանման դինամիկ տիրույթը, այնքան հեշտ է իրականացվում ադապտացիան արտաքին փոփոխությունների նկատմամբ: ՖՎ առանձնահատկությունները մեկնաբանելու նպատակով վերջին տարիներին մեծ կիրառություն է գտնում ուղեղի կարգավորիչ գործընթացների կենսաառիթմոլոգիական բնութագրերի ուսումնասիրությունը, որոնք արտահայտվում է ամենատարբեր պարբերություններով՝ վայրկյանական, րոպեական, ժամային, օրեկան, ամսական և այլն [1; 3 - 5]:

Հոգեֆիզիոլոգիական հետազոտություններում կենսաառիթմերի ալիքային կառուցվածքում առկա ժամանակային ոչ բոլոր տիրույթներն են ուսումնասիրված, հիմնականում դիտարկված են մեծ դիա-

պագոնի՝ օրական, շաբաթական, ամսական և այլ պարբերության ռիթմերը: Միևնույն ժամանակ ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների կարճատև տիրույթի (րոպեի, վայրկյանի պարբերությամբ) տատանումներն մնում են գրեթե չուսումնասիրված:

Աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել հոգեֆիզիոլոգիական մի շարք գործընթացների, մասնավորապես կամային ուշադրության, ռիթմիկ և առիթմիկ ընթացքով տեսաշարժիչ ռեակցիաների բնականոն, ֆիզիոլոգիական նորմային բնորոշ ժամանակային փոփոխականության առանձնահատկությունները տատանումների կարճատև՝ վայրկյանային, դեկավայրկյանային և րոպեական տիրույթներում:

Նյութը և մեթոդները

Գործնականորեն առողջ, թվով 163, 17-19 տարեկան ուսանողների մոտ իրականացվել է գլխուղեղի ՖՎ-ի կենսաառիթմոլոգիական բնութագրերի ուսումնասիրություն ուղեղի ՖՎ-ի գնահատման նպատակով մշակված համակարգչային համակարգի հոգեֆիզիոլոգիական հետազոտությունների բլոկի օգնությամբ [2]: Հետազոտվողներին հաջորդաբար ներկայացվել են երեք հոգեֆիզիոլոգիական թեստեր. I-ին՝ պարզ տեսաշարժիչ ռեակցիաների (ՏՀՌ) ժամանակը (գաղտնի շրջանը) որոշող ռեֆլեքսամետրիկ թեստ, տեսողական ազդակների ռիթմիկ ներկայացմամբ, որի դեպքում ազդակների միջև ժամանակային ինտերվալը կազմել է 1 վրկ, ազդակների քանակը՝ -128, թեստի տևողությունը՝ մոտավորապես 3 րոպե; II –րդ՝ նույն թեստը ազդակների պատահական հաջորդականությամբ՝ առիթմիկ ներկայացմամբ, միջազդակային ինտերվալը՝ 1-3վրկ, ազդակների քանակը՝ 256, թեստի տևողությունը՝ 10-12 րոպ; III –րդ՝ ուշադրության թեստ “Լանդոլտի օղակներ” կոռեկտուրային աղյուսակի կիրառմամբ, հաջորդաբար ներկայացվել են 11 աղյուսակներ, յուրաքանչյուր աղյուսակի իրացման ժամանակը կազմել է 64 վրկ, թեստի ընդհանուր տևողությունը՝ 12 րոպ.:

Յուրաքանչյուր թեստի ավարտից հետո հաշվարկվել են ՖՎ-ի գնահատման ինչպես ստանդարտ ցուցանիշներ (ավանդական վերլուծությամբ ստացվող ստատիստիկ ցուցանիշներ), այնպես էլ թեստերի կատարման ժամանակային դինամիկական բնութագրող որոշ մաթեմատիկական ցուցանիշներ: Տվյալների ստատիստիկ մշակումը իրականացվել է MS Excel և SigmaStat ծրագրային փաթեթների օգնությամբ: Կիրառվել են կոռելյացիոն, ռեգրեսիոն և դիսկրիմինանտ վերլուծության մեթոդները:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ինչպես հայտնի է, հոգեֆիզիոլոգիական թեստերին բնորոշ է կատարման ընթացքում որոշակի անկայունություն, որը դրսևորվում է թեստերում ուսումնասիրվող այս կամ այն ցուցանիշների վարիացիայով (փոփոխությամբ) ժամանակի մեջ: Մասնավորապես, մեր հետազոտությունում փոփոխականությունը արտահայտվել է տեսաշարժիչ ռեակցիաների գաղտնի շրջանի տատանմամբ ռեֆլեքսամետրիկ թեստերում և ուշադրության կենտրոնացման մակարդակի փոփոխմամբ կոռեկտուրային թեստում: Նշված ցուցանիշների ժամանակային փոփոխականության քանակական բնութագրերի մասին տվյալներ ստանալու նպատակով որոշվել է այդ ցուցանիշների դինամիկայի մաթեմատիկական (սպեկտրային, ավտոկոռելյացիոն) չափորոշիչները: Սպեկտրային պատկերում ուսումնասիրվել են կարճատև տիրույթի տատանողական բաղադրիչները, որոնք դիտարկվել են մինչև 10վրկ, 10 – 30վրկ, 30 – 60վրկ, 60 և ավելի պարբերությամբ տիրույթներում: Ռիթմոլոգիական ցուցանիշները ստատիստիկ համադրման են ենթարկվել ոչ միայն միմյանց հետ, այլ նաև հոգեֆիզիոլոգիական գործառույթների ավանդական վերլուծության մեթոդներով ստացված ցուցանիշների հետ:

Ուղեղային կարգավորիչ համակարգերի գործունեության արդյունավետության մակարդակի և տատանողական դինամիկայի մաթեմատիկական ցուցանիշների միջև հնարավոր ֆունկցիոնալ կապվածությունն բացահայտելու նպատակով կոռելյացիոն վերլուծության են ենթարկվել ռեֆլեքսամետրիկ երկու թեստերի, կոռեկտուրային թեստի ստանդարտ գնահատման միավորները և ռիթմոլոգիական ցուցանիշները: Ռեֆլեքսամետրիկ թեստերում ստանդարտ գնահատման միավոր են հանդիսացել ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսը (IFS), իսկ կոռեկտուրային թեստում՝ ուշադրության կենտրոնացման ինդեքսը (A-I): Վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ կոռելյացիոն կապերը թեստերի ստանդարտ գնահատման միավորների և դիտարկված տիրույթների տատանողական բաղադրիչների միջև արտահայտվում են տարբեր ուղղվածությամբ (աղյուսակ): Ինչպես ցույց են տալիս աղյուսակի տվյալները, դանդաղ տիրույթի՝ 30-60; 60վրկ և ավելի պարբերությամբ բաղադրիչների և ստանդարտ միավորների կոռելյացիոն կապերը ունեն բացասական ուղղվածություն, միննույն ժամանակ վերջիններիս կապը արագ տիրույթի 10-30, 10 և ավելի ցածր պարբերությամբ տատանողական բաղադրիչների հետ արտահայտվում է դրական ուղղվածությամբ:

Աղյուսակ

Թեստերի ստանդարտ գնահատման միավորների և կարճատև տիրույթի տատանողական բաղադրիչների կոռելյացիոն կապերը

Ցուցանիշներ	I-ին ռեֆլեքսամետրիկ թեստ IFS	II-րդ ռեֆլեքսամետրիկ թեստ IFS	Կոռելյացիոն A-I
Per. > 60 (վրկ)	-0.31*	-0.11	-0.20
Per. 30-60 (վրկ)	-0.24	-0.10	-0.11
Per.-10-30 (վրկ)	0.02	0.07	0.12
Per. < 10 (վրկ)	0.35*	0.18	0.17
ACF (r = 0)	-0.33*	-0.17	-0.13

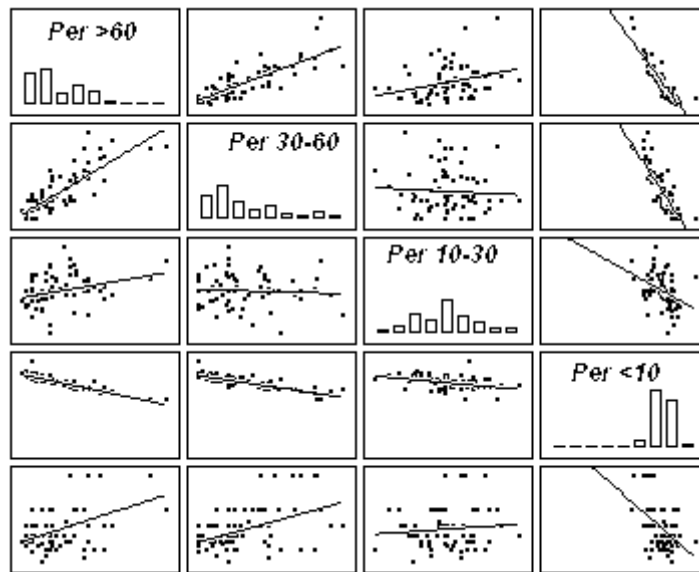
Ծանուցում. IFS – ռեֆլեքսամետրիկ թեստի ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքս; A-I կոռելյացիոն թեստի ուշադրության կենտրոնացման մակարդակի ինդեքս; Per...սպեկտրային խտությունների հզորությունները տատանման պարբերությունների համապատասխան տիրույթներում; ACF - ավտոկոռելյացիոն ֆունկցիայի գործակից: Ներկայացված են Պիրսոնի գծային կոռելյացիայի գործակիցները: (*) – գործակիցները արժանահավատ են $p < 0.05$ մակարդակում ըստ Ստյուդենտի t – չափանիշի:

Հատկանշական է, որ կոռելյացիայի բացասական նշանի փոփոխումը դրականի դանդաղ ռիթմերից արագներին անցնելու դեպքում, դրսևորվում է բավականին հստակ և օրինաչափ բնույթ է կրում:

Այսպիսով, կարելի է ասել, որ տատանողական դինամիկայի դանդաղ ու արագ բաղադրիչների և ստանդարտ միավորների միջև բացահայտված կոռելյացիոն կապերի նմանատիպ ուղղվածությունը, ամենայն հավանականությամբ, վկայում է թեստերի կատարման ընթացքում հետազոտվողների ընթացիկ ֆունկցիոնալ վիճակի մասին:

Համապատասխան պարբերության տատանողական բաղադրիչների փոխհարաբերությունների առանձնահատկությունները ըստ ռեգրեսիոն վերլուծության, ներկայացված են նկար 1-ում: Ոսումնասիրվող բոլոր թեստերում հայտնաբերված դանդաղ ռիթմերը (30-60; > 60 վրկ) միմյանց հետ ցուցաբերում են բավականին արտահայտված դրական կոռելյացիա, այն դեպքում, երբ նրանց կապը արագ կենսա-ռիթմերի հետ (10-30; <10 վրկ) կրում է բացասական բնույթ՝ ունի հակառակ ուղղվածություն: Հատկապես կարևոր է նշել, որ այդ օրի-

նաչափությունը պահպանվում է անկախ կատարվող թեստի տեսակից և պայմանավորված չէ տրված թեստերում ներկայացվող տարբեր պահանջներից: Հարկ է նշել, որ հետազոտության սխեմայով ընտրվել են այնպիսի թեստային խնդիրներ, որոնք էապես տարբերվել են միմյանցից, օժտված են եղել տարբեր աստիճանի բարդություններով և իրականացման համար պահանջել են ուղեղային կարգավորման տարբեր մեխանիզմներ:



Նկ. 1. Դանդաղ և արագ ռիթմերի փոխկապվածության ռեգրեսիոն կորերի մատրիցա; Per ... սպեկտրային խտությունների հզորությունները տատանման պարբերությունների համապատասխան տիրույթներում; Մատրիցայի անկյունագծով ցույց է տրված վերլուծվող պարբերությունները և նրանց բաշխման հիստոգրամները: Տրենդների վերընթաց ուղղվածությունը վկայում է ցուցանիշների միջև ուղիղ համեմատական կապվածության մասին և վայրընթաց ուղղվածությունը վկայում է հակադարձ կապվածության մասին: Գծերի թեքվածության աստիճանը հանդիսանում է ցուցանիշների միջև կոռելյացիոն կապերի սերտության արտահայտություն:

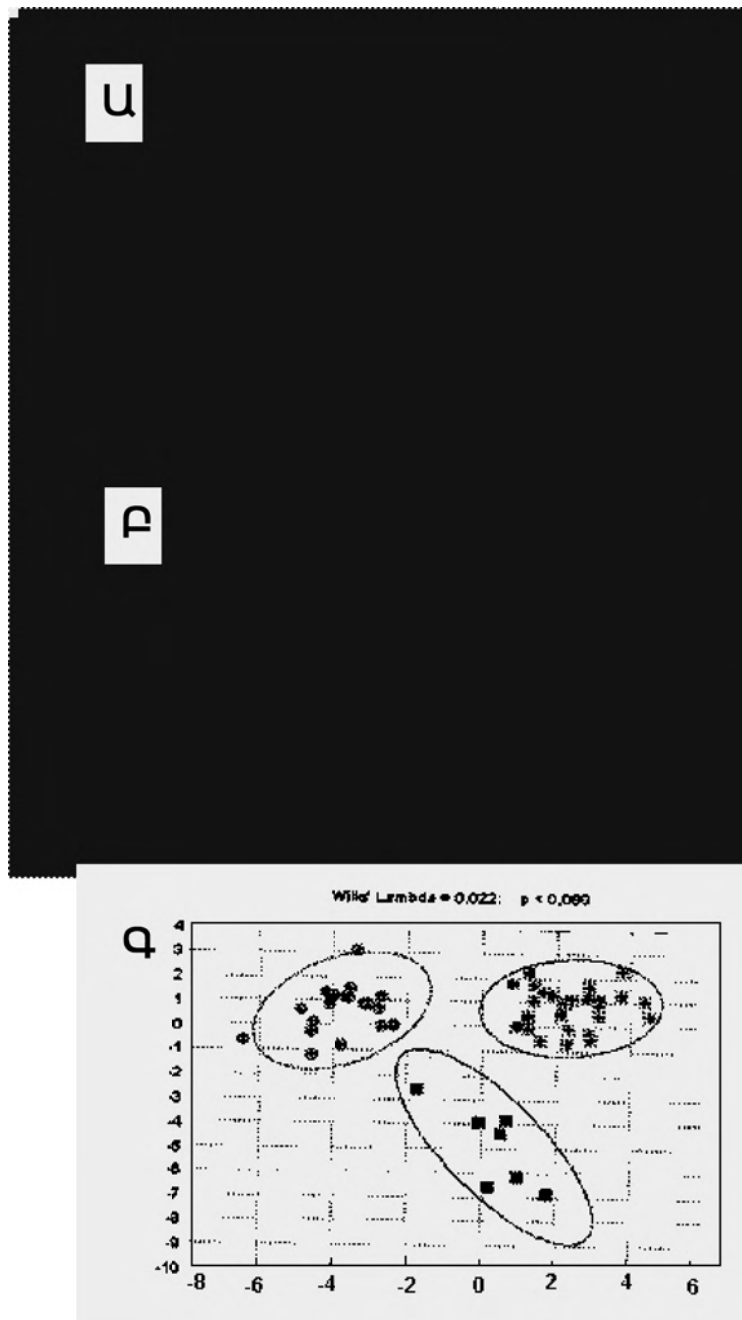
Ստացված տվյալները ցույց տվեցին համապատասխան տատանողական բաղադրիչների փոխկապվածություն, ինչը հիմք տվեց ենթադրել, որ դրանց դրսևորման առանձնահատկությունները որոշվում են ոչ թե ուսումնասիրվող թեստերում առաջադրված խնդիրների յուրահատկություններով, այլ հավանաբար, պայմանավորված են հետազոտվողների գլխուղեղի ՖՎ-ի ֆիզիոլոգիական առանձնահատկություններով:

Ռիթմոլոգիական ցուցանիշների՝ որպես գլխուղեղի ՖՎ-ի գնահատման առավել ինֆորմատիվ չափորոշիչների մասին մեր ենթադրության հաստատման համար իրականացվել է նաև դիսկրիմինանտ վերլուծություն: Ըստ այդ վերլուծական մեթոդի յուրահատկության, եթե ՖՎ-ի գնահատման գործընթացում ուսումնասիրվող ռիթմոլոգիական ցուցանիշները ֆունկցիոնալ նշանակություն չունեն, ապա նրանց միավորել որևէ ֆորմալ (մաթեմատիկական) ձևով չի ստացվի: Մինևույն ժամանակ, միավորվելու հնարավորության փաստը վկայում է ուսումնասիրվող ցուցանիշների և ՖՎ-ի որոշակի փոխկապակցվածության և դետերմինացիայի մասին: Դիսկրիմինանտ վերլուծության պահանջների համաձայն՝ բոլոր հետազոտվողները ըստ ռեֆլեքսամետրիկ թեստի ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսի (IFS) բաժանվել են 3 խմբի: Առաջին խմբի մեջ ընգրկվել են ֆունկցիոնալ վիճակի ցածր ինդեքս, երկրորդ խմբում՝ միջին և երրորդում՝ բարձր ինդեքս ունեցող հետազոտվողները:

Վերլուծությամբ որոշվել է, խախտվում է արդյոք հետազոտվողների խմբավորումը, եթե ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսի ցուցանիշները միավորվեն ուսումնասիրվող այլ պարամետրերի հետ: Եթե միավորման ժամանակ խմբերի կառուցվածքը չի խախտվում, ուրեմն կարելի է համարել, որ ուսումնասիրվող ցուցանիշները իրոք հանդիսանում են փոխկապակցված, փոխլրացնող ինֆորմատիվ ցուցանիշներ: Հակառակ դեպքում պետք է ընդունել, որ ուսումնասիրվող ցուցանիշներում պատահական բաղադրիչների մասնաբաժինը բավականաչափ մեծ է և հազիվ թե կարելի կլինի դրանք համարել ՖՎ-ի գնահատման հիմնավորված չափանիշներ (նկ. 2):

Նկար 2-ի Ա հատվածում նկատվում է, որ առանձնացրած խմբերին միավորած ցուցանիշները, ինչպիսիք են հետազոտվողների սեռը, խառնվածքը, ԲՆՀ գործունեության տիպը, ՖՎ բնութագրող ինֆորմացիա չեն կրում, քանի որ միավորման դեպքում ամբողջովին խախտվում է խմբերի կառուցվածքը, որևէ դասակարգում չի նկատվում, որը հաստատվում է նաև Ուիլքսի լյամբդա վիճակագրության ոչ արժանահավատ արժեքով (0.825):

Այլ պատկեր է հաջորդ երկու գրաֆիկներում (Բ; Գ): Այստեղ դասակարգման ընթացքում օգտագործվել են 26 տարբեր ցուցանիշներ, այդ թվում նաև ռիթմոլոգիական: Ինչպես երևում է գրաֆիկներից խմբերը պահպանել են իրենց կառուցվածքը: Ուիլքսի լյամբդա վիճակագրության արժեքները վկայում են դիսկրիմինանտության բարձր հզորության մասին:



Նկ.2. Ռեֆլեքսամետրիկ թեստի (ազդակների առիթմիկ ներկայացում) ֆունկցիոնալ վիճակի ինդեքսով առանձնացված երեք խմբեր՝ * - համապատասխանաբար բարձր, միջին և ցածր ինդեքս ունեցողներ; U, F և Q գրաֆիկներում, որպես դիսկրիմինացիայի պրեդիկտորներ օգտագործվել են հետևյալ ցուցանիշները.
U – առանձնացված խմբերի հետ միավորվել են հետազոտվողների

սերը, հոգեբանական խառնվածքի անհատական- տիպային առանձնահատկությունները, ներյոտիկ մակարդակը բնութագրող ցուցանիշները,:

Բ – միավորվել են ուսումնասիրված բոլոր տեստերում հայտնաբերված անկայունության մակարդակը (փոփոխականությունը) բնութագրող ցուցանիշները

Գ – միավորվել են Լանդոլտի օղակներ կոռեկտուրային թեստի երկու ներկայացումների և ռեֆլեքսամետրիկ թեստի երկու տարբերակների հաճախականային սպեկտրի կենսառիթմոլոգիական բաղադրիչները:

Դիսկրիմինանտ վերլուծությունը ցույց տվեց, որ գլխուղեղի կարգավորիչ համակարգերի կենսառիթմոլոգիական բնութագրերը ՖՎ գնահատման պատահական չափորոշիչներ չեն:

Այսպիսով, կարճատև տիրույթի կենսառիթմոլոգիական ցուցանիշները ՖՎ-ի գնահատման ավելի զգայուն և ինֆորմատիվ չափորոշիչներ են: Դրանք հանդիսանում են հենց այն մարկերները, որոնք, համադրելով հոգեֆիզիոլոգիական թեստերի մյուս ցուցանիշների հետ, կարող են զգալիորեն բարձրացնել գլխուղեղի ՖՎ-ի գնահատման հուսալիությունը, ինֆորմատիվությունը և լիարժեքությունը:

Поступила 30.06.11

Сравнительный анализ биоритмологических показателей внимания и зрительно-моторных реакций

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

Сравнительный анализ биоритмологических показателей рефлексометрического и корректурного тестов показал, что выявленные с помощью математического анализа компоненты колебательной динамики, принадлежащие краткосрочному диапазону с секундной и минутной периодичностью, несут значительную информацию о функциональном состоянии мозга испытуемых. Обнаружена взаимосвязь между ритмологическими показателями соответствующего диапазона в применяемых нами тестах, которая не обусловлена особенностями предъявленных задач, а скорее отражает физиологические характеристики текущего функционального состояния мозга.

Comparative analysis of biorhythmological indices of attention and visual-motor reactions

N.E. Tatevosyan, L.G. Vahanyan, E.G. Gevorgyan, I.G. Tatevosyan,
E.G. Kostanyan, V.A. Maloyan

Comparative analysis of biorhythmological indices of reflexometric and corrector tests aimed at the functional state assessment showed that fluctuation components of short range (second, deca-second, minute) carry significant information about functional state of respondents. It was revealed that fluctuation components of respective ranges in different tests are inter-linked, which is not related to peculiarities of the tasks of tests, but rather expresses the physiological characteristics of the current functional state of brain.

Գրականություն

1. *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, с. 101-108.
2. *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.
3. *Геворкян Э.Г.* О флуктуациях функциональной активности мозга человека. Международная научная конференция “Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы”. Ереван, 2009.
4. *Комаров Ф.И. (ред.)* Хронобиология и хрономедицина. Руководство. М., 1989.
5. *Степанова С.И.* Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М., 1986.

Իրանի Սարի քաղաքի ավագ դասարանների աշակերտների սրտի գործունեության փոփոխությունները քննաշրջանում

Ս.Ս. Մինասյան, Է.Ս. Գևորգյան, Ռ. Գուլիսթարդի

*Երևանի պետական համալսարան, կենսաբանության ֆակուլտետ,
Տ.Մուշեղյանի անվան մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյանի փ., 1*

*Բանալի բառեր՝ տարբերակված ուսուցում, կարդիոինտերվալոգիա,
քննաշրջան, սրտի ռիթմի տատանողականություն,
լարվածության ցուցիչ*

Գրականության մեջ անբավարար է լուսաբանված մասնագիտական դպրոցներում սովորող դեռահասների և պատանիների ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների վիճակը քննաշրջանի ընթացքում: Ակնհայտ է, որ դպրոցական տարիքում ավարտվում է օրգանիզմի վեգետատիվ նյարդավորման վերակառուցումն ու ուժեղանում սրտի ռիթմի ինքնակարգավորումը [3]: Դեռահասության շրջանը բնորոշվում է նյարդաներգատական բուռն վերակառուցումներով, օրգանիզմի կազմաբանական և ֆիզիոլոգիական ուժգին վերափոխումներով, կարգավորման մեխանիզմների և գործառական մի շարք համակարգերի գործունեության բարձր լարվածությամբ, արտաքին միջավայրի փոփոխություններին հարմարման սահմանափակ հնարավորությամբ [1, 7, 8-11]: Քնությունների հանձնումն ուղեկցվում է օրգանիզմի բոլոր օրգանների և համակարգերի ֆիզիոլոգիական բարձր լարվածությամբ, էներգաձախսերի ուժեղացմամբ, որը սովորողների մեծամասնության մոտ հանգեցնում է առողջության վատթարացմանը և վեգետատիվ ֆունկցիաների խանգարմանը: Մի շարք գիտնականների կարծիքով քնությունից առաջ և այն հանձնելուց անմիջապես հետո նկատվում են սիրտանոթային համակարգի ցուցանիշների արտահայտված փոփոխություններ, որոնք վկայում են ծայրամասային անոթների արյան ընդհանուր հոսքի մեծացման մասին: Հանրակրթական դպրոցում և վարժարանում սովորող աշակերտների մոտ միանման քննական իրավիճակներում զարգանում են անհատական հոգեֆիզիոլոգիական

տարբեր ռեակցիաներ՝ կապված սպասվող քննական գնահատականի, աշակերտի պատրաստվածության, տարիքի և սեռի հետ [2, 4- 6, 9-12]:

Չնայած ներկայացված գրական տվյալների առկայությանը, հոգեհուզական լարվածության պայմաններում ֆիզիոլոգիական առանձին ցուցանիշների տարիքային դինամիկային վերաբերող շատ հիմնահարցեր դեռևս մնում են վիճելի և չլուծված: Քննական սթրեսի ժամանակ անբավարար են ուսումնասիրված ավագ դպրոցի սաների հոգեհուզական կարգավիճակի և նեյրովեգետատիվ ցուցանիշների փոփոխություններն ու դրանց համահարաբերակցությունը:

Ուստի մեր հետազոտություններում ուսումնասիրվել է Իրանի տաղանդավոր աղջիկների և տղաների դպրոցների IX-XI դասարաններում սովորող 120 աշակերտների (60 աղջիկ և 60 տղա) սրտի ռիթմի ցուցանիշների փոփոխությունները քննաշրջանի ընթացքում:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրությունները կատարվել են Իրանի Սարի քաղաքի Շահիդ Բեհեշտիի անվան տաղանդավոր աղջիկների և տղաների դպրոցներում:

Հետազոտության խնդիրների համաձայն կատարվել է աշակերտների առողջական տվյալների վերլուծություն ու ընտրվել են առողջության շեղումներ չունեցող աշակերտներ կամավոր սկզբունքներով: Հետազոտվողների անհատական հոգեֆիզիոլոգիական առանձնահատկությունները բացահայտելու նպատակով Ս.Սպիրբերգեր-Խանինի թեստով որոշվել է նրանց անհատական (ԱԱ) և իրավիճակային անհանգստության (ԻԱ) աստիճանը: Ըստ ԻԱԹ-ի հարցաթերթիկի գնահատվել են ինքնագգացողության (Ի), ակտիվության (Ա) և տրամադրության (Տ), իսկ ըստ Դ. Այզենկի՝ նեյրոտիպի մակարդակները:

Աշակերտների սրտի ռիթմի վերլուծության նպատակով առաջին ստանդարտ արտածմամբ պառկած վիճակում գրանցվել է նրանց էլեկտրասրտագիրը (ԷՍԳ): ԷՍԳ-ի ազդակները էլեկտրասրտագրիչից վերափոխվելով ձայնային հաճախության փոխանցվել են մագնիտոֆոնի ելքին, ապա ավտոմատ թվային վերափոխիչով Pentium IV համակարգչին, ուր վերամշակվել են համաձայն Ռ. Բանսկու (1984) վարիացիոն պուլսաչափման չափանիշների: Յուրաքանչյուր հետազոտվողի համար կառուցվել են հիստո-, ռիթմա-, սկատեր- և սպեկտրագրեր: Որոշվել են մոդան (Mo), մոդայի տատանասահմանը (AMo), վարիացիոն թափը (ΔX), կարդիոինտերվալների տատանողականության գործակիցը (Vk): Հաշվարկվել են նաև կարգավորող համակարգերի

լարվածության ցուցիչը՝ $L3=AMo/2\Delta X*Mo$; վեգետատիվ հավասարակշռության ցուցիչը՝ $VZ3=AMo/\Delta X$; ռիթմի վեգետատիվ ցուցիչը՝ $RF3=1/Mo*\Delta X$; կարգավորման գործընթացների ադեկվատության ցուցիչը՝ $YFU3=AMo/Mo$:

Բոլոր հետազոտությունները կատարվել են 3 փուլով. ուսումնական կիսամյակի հարաբերական հանգիստ օր (ֆիզիոլոգիական նորմա), քնությունը հանձնելուց անմիջապես առաջ և քնությունը հանձնելուց հետո: Ստացված տվյալների վիճակագրական մշակումը կատարվել է ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի <<Biostat>> համակարգչային ծրագրով:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտությունների առաջին տարբերակում ըստ հոգեբանական թեստ-հարցաթերթիկների արդյունքների բացահայտվել է, որ հարաբերական հանգիստ պայմաններում IX դասարանի աղջիկների ԻԱ-ի մակարդակը կազմել է 30.8 ± 1.7 , իսկ տղաներինը՝ 36.6 ± 2.4 միավոր: Ընդ որում աղջիկների 16.7%-ը ունեցել են ԻԱ-ի ցածր մակարդակ (21.1 ± 1.2 միավոր), 48%-ը՝ միջին (32.3 ± 3.2 միավոր), իսկ 34%-ը՝ բարձր (47.2 ± 2.4 միավոր): Տղաներից ԻԱ-ի բարձր մակարդակ ունեցել են 36.1%-ը (49.2 ± 2.1 միավոր), միջին՝ 57.6% (36.4 ± 3.0 միավոր), իսկ ցածր՝ 6.3%-ը (22.8 ± 3.1 միավոր): Աղջիկներին հիմնականում բնորոշ է եղել ինքնագնահատման միջին, իսկ տղաներին՝ բարձր մակարդակ: Նախաքննական շրջանում ԻԱ-ն բարձրացել է. աղջիկներինը կազմել է 42.3 ± 3.4 , իսկ տղաներինը՝ 49.8 ± 2.6 միավոր:

IX դասարանում նորմայում դիտվել է տղաների սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ցուցանիշների համեմատաբար բարձր մակարդակ աղջիկների համեմատությամբ: Այսպես, աղջիկների $L3$ -ն եղել է 98.55 ± 9.04 , իսկ տղաներինը՝ 121.25 ± 10.41 պ.մ.: Ըստ $L3$ -ի՝ աղջիկների 70%-ը եղել են վագոտոնիկներ, 30%-ը՝ նորմոտոնիկներ, մինչդեռ տղաների 10%-ը եղել են վագոտոնիկներ, 80%-ը՝ նորմոտոնիկներ, իսկ 10%-ը սիմպաթոտոնիկներ (աղ.):

Նախաքննական շրջանում երկու խմբի հետազոտվողների մոտ դիտվել են սրտի ռիթմի տատանողականության ցուցանիշների զգալի տեղաշարժեր: Տղաների մոտ գրանցվել է $L3$ -ի մեծացում նորմայի համեմատությամբ 86.7%-ով ($p<0.001$): Միաժամանակ նկատվել է AMo -ի $RF3$ -ի, $VZ3$ -ի և $YFU3$ -ի ցուցանիշների մեծացում համապատասխանաբար 19.8 ($p<0.05$), 51.7, 46.4 և 47.5%-ով ($p<0.001$), ինչը վկայում է սրտի ռիթմի կարգավորման մեխանիզմում սիմպաթիկ լարվածության գերակշռման մասին (նկ.): Վերջինիս ապացույց է նաև

Mo-ի և ΔX-ի նվազումը համապատասխանաբար 18.3 ($p < 0.01$) և 18.2%-ով ($p < 0.01$): Հետքնական շրջանում բոլոր հետազոտված ցուցանիշները նախաքնական մակարդակի համեմատությամբ նվազել են՝ սակայն մնալով էլակետայինից բարձր մակարդակի վրա:

Աղյուսակ

Սրտի վեգետատիվ կարգավորման տարբեր տիպ ունեցող IX-XI դասարանների աշակերտների տոկոսային հարաբերության փոփոխությունները քննաշրջանում

IX դասարան

Սրտի կարգավորման տիպը	Աղջիկներ			Տղաներ		
	նորմա, %	քննությունից առաջ, %	քննությունից հետո, %	նորմա, %	քննությունից առաջ, %	քննությունից հետո, %
Վագոտոնիկ	70	10	15	10	-	-
Նորմոտոնիկ	30	60	85	80	25	65
Սինպաթոտոնիկ	-	30	-	10	75	35

X դասարան

Սրտի կարգավորման տիպը	Աղջիկներ			Տղաներ		
	նորմա, %	քննությունից առաջ, %	քննությունից հետո, %	նորմա, %	քննությունից առաջ, %	քննությունից հետո, %
Վագոտոնիկ	50	-	30	20	5	-
Նորմոտոնիկ	35	75	60	70	25	70
Սինպաթոտոնիկ	15	25	10	10	70	30

XI դասարան

Սրտի կարգավորման տիպը	Աղջիկներ			Տղաներ		
	նորմա, %	քննությունից առաջ, %	քննությունից հետո, %	նորմա, %	քննությունից առաջ, %	քննությունից հետո, %
Վագոտոնիկ	40	-	5	10	-	-
Նորմոտոնիկ	50	40	75	60	60	55
Սինպաթոտոնիկ	10	60	20	30	40	45

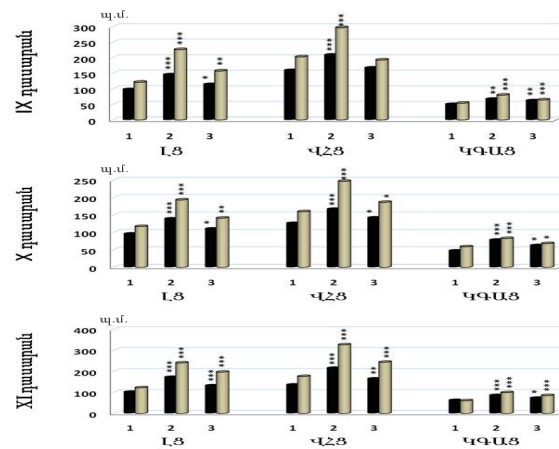
Ի տարբերություն տղաների նախաքնական շրջանում աղջիկներին բնորոշ է եղել սինպաթիկ նյարդային համակարգի լարվածության ավելի թույլ արտահայտված բարձրացում: Այդ մասին են վկայում AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի ԼՑ-ի մեծացումը 48.4 ($p < 0.001$), 16 ($p < 0.05$), 26.9 ($p < 0.05$), 31.2 ($p < 0.001$), 33.3 ($p < 0.001$) և Mo-ի և

ΔX -ի նվազումը 12.3($p<0.05$) և 11.5%-ով ($p<0.05$) համապատասխանաբար: Հետքնական շրջանում աղջիկների սրտի ռիթմի կարգավորման ինտեգրալային ցուցանիշները գրեթե վերադարձել են ելակետային մակարդակին:

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ տղաների համար դեռևս պահպանվում է սթրեսային իրավիճակը, քանի որ քննությունների արդյունքները կարևորվում են հետագայում ուսումը շարունակելու նպատակով:

Հետազոտությունների երկրորդ տարբերակում ուսումնասիրվել է X դասարանի աղջիկների և տղաների հոգեբանական ու սրտի ռիթմի կարգավորման ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխությունները քննաշրջանի ընթացքում: Նորմայում աղջիկների ԻԱ-ը միջինում կազմել է 32.6 ± 2.1 միավոր: Նրանցից 10%-ը ունեցել են ԻԱ-ի ցածր, 60-ը՝ միջին, իսկ 30%-ը՝ բարձր մակարդակ: Տղաների ԻԱ-ը կազմել է 37.3 ± 2.7 միավոր: Նրանցից 10%-ը ունեցել են ցածր, 40-ը՝ միջին և 50%-ը՝ բարձր մակարդակ: Նախաքննական շրջանում ԻԱ-ն բարձրանում է՝ աղջիկներինը հասնելով 44.3 ± 2.9 , իսկ տղաներինը՝ 49.9 ± 2.9 միավորի:

Ըստ ԼՑ-ի մեծության նորմայում տղաների 20%-ը եղել են վագոտոնիկներ, 70%-ը՝ նորմոտոնիկներ և 10%-ը՝ սիմպաթոտոնիկներ: Նախաքննական շրջանում տղաների 5%-ը եղել են վագոտոնիկներ, 25%-ը՝ նորմոտոնիկներ, իսկ 70%-ը՝ սիմպաթոտոնիկներ: Տղաների մոտ գրանցվել է նաև սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվության մյուս ցուցանիշների բարձր մակարդակ (նկ.): Նախաքննական շրջանում աղջիկների և տղաների մոտ գրանցվել են սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների զգալի տեղաշարժեր սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվության գերակշռման ուղղությամբ: Ելակետայինի համեմատությամբ տղաների ԼՑ-ն մեծացել է 65.2%-ով ($p<0.001$): Նկատվել է նաև AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի մեծությունների ավելացում համապատասխանաբար 40.4%-ով, 25.7, 54.5, 40.9%-ով ($p<0.001$): Սրտի ռիթմի կարգավորման կենտրոնական կոնտուրում սիմպաթիկ օղակի ակտիվության գերակշռման մասին է վկայում Mo-ի, ΔX -ի, Vk-ի նվազումը 7.1 և 12%-ով ($p<0.05$), 35.1%-ով ($p<0.001$): Հետքնական շրջանում դիտվում է ուսումնասիրված սիմպաթիկ ակտիվության կոնտուրի ցուցանիշների իջեցում, սակայն գերազանցելով ելակետային մակարդակին: Տղաների ԼՑ-ն հետքնական շրջանում ելակետային մակարդակին դեռևս գերազանցում է 20.6%-ով ($p<0.05$), իսկ AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի և ԿԳԱՑ-ի մեծությունները համապատասխանաբար 14.8, 16.7, 16.9, 15.9%-ով (նկ.):



Նկար . IX-XI դասարանների աշակերտների սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխությունները քննաշրջանում 1-նորմա, 2-մինչև քննությունը, 3-քննությունից հետո
*- p<0.05, **- p<0.01, ***- p<0.001
աղջիկներ, տղաներ

Նորմայում աղջիկների 50%-ը եղել են վագոտոնիկներ, 35-ը՝ նորմոտոնիկներ, իսկ 15%-ը՝ սիմպաթոտոնիկներ: Քննությունից առաջ վագոտոնիկներ չեն գրանցվել, աղջիկների 75%-ը եղել են նորմոտոնիկներ, 25%-ը՝ սիմպաթոտոնիկներ:

Նախա- և հետքննական շրջաններում աղջիկների սրտի ռիթմի կարգավորման ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխությունները տղաների համեմատությամբ կրել են ավելի թույլ արտահայտված բնույթ:

Հետազոտությունների երրորդ տարբերակում ուսումնասիրվել են XI դասարանների աղջիկների և տղաների հոգեբանական ու սրտի ռիթմի կարգավորման ինտեգրալային ցուցանիշները: XI դասարանցի աղջիկների ԻԱ-ն կազմել է 35.7±2.9, իսկ տղաներինը՝ 41.2±2.6 միավոր: Աղջիկների 15.9%-ը ունեցել են ԱԱ-ի ցածր, 48.1%-ը՝ միջին, իսկ 36%-ը՝ բարձր մակարդակ: Տղաների ԻԱ-ն կազմել է 41.2±2.6 միավոր: Տղաների 5.7%-ը ունեցել են ԱԱ-ի ցածր, 59.3%-ը՝ միջին, իսկ 35%-ը՝ բարձր մակարդակ: Նախաքննական շրջանում ԻԱ-ի ցուցիչը զգալի չափով բարձրացել է՝ աղջիկներինը կազմելով 43.8±3.6, իսկ տղաներինը՝ 50.2±2.4 միավոր:

XI դասարանի աղջիկների 40%-ը եղել են վագո-, 50-ը՝ նորմո-, 10%-ը՝ սիմպաթոտոնիկներ (աղ.): Նախաքննական շրջանում վագոտոնիկ աղջիկներ համարյա չեն գրանցվել, 40%-ը եղել են նորմոտոնիկներ, 60-ը սիմպաթոտոնիկներ: Քննությունից հետո գրանցվել են 5%

վագոտոնիկներ, նորմոտոնիկները կազմել են 75, իսկ սիմպաթոտոնիկները՝ 20%: Նորմալում տղաների 10%-ը եղել են վագո-, 60%-ը՝ նորմո-, 30%-ը՝ սիմպաթոտոնիկներ: Նախաքննական շրջանում վագոտոնիկ տղաներ գրեթե չեն գրանցվել. 60%-ը եղել են նորմոտոնիկներ, 40%-ը՝ սիմպաթոտոնիկներ: Հետքննական շրջանում տղաների մոտ կրկին պահպանվել են նորմոտոնիկներն (55%) ու սիմպաթոտոնիկները (45%): Ինչպես IX, X դասարաններում, այնպես էլ XI դասարանցիների մոտ սրտի ռիթմի ցուցանիշների վերլուծությունը բացահայտել է տղաների սիմպաթիկ նյարդային համակարգի բարձր ակտիվություն: Նախաքննական շրջանում երկու խմբերում էլ դիտվել են սրտի ռիթմի կարգավորման կենտրոնական մեխանիզմների գերակշռում: Տղաների սրտի ցուցանիշների մաթեմատիկական վերլուծությունը ցույց է տվել, որ նախաքննական շրջանում L3-ն մեծացել է 97.2%-ով ($p < 0.001$): Միաժամանակ գրանցվել է AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի մեծացում համապատասխանաբար 45.7, 35.9, 86.1և 64.1%-ով ($p < 0.001$): Նկատված տեղաշարժերը վկայում են վեգետատիվ հավասարակշռության էական տեղաշարժի մասին սիմպաթիկ բաժնի գերակշռող ակտիվության կողմը: Այդ մասին են վկայում նաև կարգավորման հումորալ և պարասիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվությունը բնութագրող ցուցանիշների՝ Mo-ի և ΔX-ի նվազումը 8.6 և 20.8%-ով ($p < 0.05$): Նախաքննական շրջանում միաժամանակ նկատվում է նաև Vk-ի նվազում 24.7%-ով ($p < 0.01$): Սիմպաթիկ բաժնի գերակշռող ակտիվության մասին են վկայում նաև նախաքննական շրջանում գրանցված հիստո-, սկատեր և սպեկտրագրերը:

Հետքննական շրջանում սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը պայմանավորող ցուցանիշները նախաքննական շրջանի համեմատությամբ նվազում են, մնալով ելակետային տվյալներից ավելի բարձր: Քննությունից հետո L3-ի, AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի և ԿԳԱՑ-ի ցուցանիշների մեծությունները ելակետայինին գերազանցում են համապատասխանաբար 61.2, 9.9, 12.3, 38.6, 41.0%-ով: Այս տվյալները վկայում են, որ տղաների մոտ դեռևս պահպանվում է սթրեսային վիճակը, քանի որ քննությունների հաջող հանձնումից է կախված նրանց հետագա ուսուցման հավանականությունը:

Այսպիսով, քննական շրջանում ուսումնասիրված IX-XI դասարանների տղաների և աղջիկների ուսումնական ծանրաբեռնվածությունը և մեծ ծավալի տեղեկատվության յուրացումն իրականանում է ֆիզիոլոգիական մեծ գնով, ԿՆՀ-ի և վեգետատիվ ապահովման համակարգերի լարվածությամբ ու գերլարվածությամբ:

Поступила 11.07.11

Изменения сердечной деятельности старшеклассников города Сари Ирана в экзаменационный период

С.М. Минасян, Э. С. Геворкян, Р. Голискарди

Изучены психофизиологические показатели и активность регуляторных механизмов ритма сердца учащихся 9-11 классов школ одаренных девочек и мальчиков города Сари Иранской Исламской Республики в период экзаменационного напряжения. Психологическое тестирование учащихся 9-11 классов показало, что большинство мальчиков являются экстравертами, а девочек – интровертами. При этом мальчики-подростки характеризовались более высокими показателями как личностной, так и ситуационной тревожности. Отмечена также гендерно-возрастная обусловленность исследованных показателей сердечного ритма. Экзаменационный психоэмоциональный стресс оказывает существенное влияние на симпато-вагусный баланс в регуляции сердечного ритма и уровень тревожности учащихся, что наиболее выражено у школьников 9 и 11 классов, приводя к напряжению симпатических и центральных механизмов регуляции. При этом среди иранских школьников наиболее выраженные сдвиги параметров сердечного ритма и психологических показателей в экзаменационный период зарегистрированы у мальчиков, что свидетельствует о том, что преодоление экзаменационного стресса последними дается большой “физиологической ценой”. Сохранение высокого уровня напряжения функциональных систем организма учащихся мальчиков в постэкзаменационный период диктует необходимость проведения среди них психокоррекционных и релаксационных мероприятий.

Cardiac functional changes in senior pupils in Sari city of Iran during examination period

S.M. Minasyan, E. S. Gevorgyan, R. Goliscardi

Psychophysiological indices and activity of regulatory mechanisms of the heart rate of students in grades 9-11 of schools for gifted girls and boys in the city of Sari, Islamic Republic of Iran, were studied in the period of examination stress. Psychological testing of students in grades 9-11 showed that most of the boys were extroverts and girls were introverts. In this case,

adolescent boys had higher rates of both personal and situational anxiety. Also the gender-age conditioning was shown in investigated parameters of cardiac rhythm. Examination psycho-emotional stress has a significant effect on the sympatho-vagal balance in the regulation of heart rate and anxiety level of students, most pronounced among 9 and 11 year students, leading to stress of the sympathetic and central mechanisms of regulation. Moreover, among the Iranian students the most pronounced shifts of the parameters of heart rate and psychological indices in the examination period were registered in boys, evidencing that overcoming of the exam stress is achieved by big "physiological cost". Sustaining of a high strain level of functional systems in male students after examination period dictates the necessity of conduction of psychocorrectional and relaxation activities.

Գրականություն

1. Агаджанян Н.А., Руженкова И.В., Старшинов Ю.П. и др. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы юношеского организма. Физиология человека, 1997, т. 23, 1, с. 93-97.
2. Андрианов В.В., Василюк Н.А. Вариабельность сердечного ритма при выполнении различных результативных задач. Физиология человека, 2001, т.27, 4, с. 50-55.
3. Ванюшин Ю.С., Ситдилов Ф.Г. Адаптация сердечной деятельности подростков к нагрузке повышающейся мощности. Физиология человека, 2001, т. 27, 2, с. 91-97.
4. Даян А.В., Ксанджиян Н.Н., Минасян С.М. и др. Типологический анализ кардиогемодинамики у старшеклассников в условиях экзаменационного напряжения. Ученые записки ЕрГУ, 2004, 3, с. 100-105.
5. Дмитриева Н.В. Электрофизиологические механизмы развития адаптивных процессов. Физиология человека, 2004, т. 30, 3, с. 35-44.
6. Кириллова Т.Г., Измайлова М.А. Влияние экзаменационного стресса на функциональное состояние кардиореспираторной системы студентов Назрани. Научные труды I съезда физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, 2005, т. 2, с. 278.
7. Судаков К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. НИИНФ им. П.К.Анохина РАМН, М., 1998.
8. Фарбер Д.А., Дубровинская Н.В. Функциональная организация развивающегося мозга (возрастные особенности и некоторые закономерности). Физиология человека, 1991, т.17, 5, с. 17-27.
9. Щербатых Ю.В. Саморегуляция вегетативного гомеостаза при эмоциональном стрессе. Физиология человека, 2000, т.26, 5, с. 151-152.
10. Юматов Е.А., Кузьменко В.А., Бадиков В.И. и др. Экзаменационный эмоциональный стресс у студентов. Физиология человека, 2001, т. 27, 2, с. 104-111.
11. Szot W., Lang-Mlynarska D., Wojtowicz B., Potocki A. Effect of physical training on growth and total cardiovascular and respiratory capacity in pupils from schools with different physical training programs. Przegl. Lek., 2003, v.60, 6, p. 76-80.
12. Van Ravenswaaij C.M.A., Kollee L.A., Hopman J.C.V. et al. Heart rate variability. Ann. Int. Med., 1993, v. 118, p. 436-447.

Բովանդակություն

Ակնարկներ

<i>Ղոչիկյան Ա.Տ., Ռևազովա Լ.Վ., Թովիյան Հ.Վ., Ենոքյան Բ.Ջ., Շախուլյան Դ.Ա.</i> Բուսական նյարդապաշտպանների դասակարգումը	3
<i>Սիմոնյան Լ.Հ.</i> Էպշտեյն-Բարր վիրուսի իմունապաթոգենները	24
<i>Ջարգարյան Հ. Ե.</i> Մակուկաթիան որպես խորիոիդալ մեկանոմաների բուժման լոկալ մեթոդների կիրառման բարդություն	31

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Ղարաբյուրյան Գ.Գ., Ամիրխանյան Հ.Մ., Ղազարյան Ս.Ա., Հովակիմյան Ս.Ս., Գրիգորյան Գ. Պ., Մամիկոնյան Վ.Խ.</i> Արգինինի տարբեր ածանցյալների լիթիումական աղերի ազդեցությունը գլխուղեղի և լյարդի հոմոգենատներում լիպիդների գերօքսիդացման վրա <i>in vitro</i> փորձերում...	40
<i>Ալեքսանյան Ս.Գ., Սիմոնյան Ռ.Մ., Սիմոնյան Գ.Մ., Բաբայան Ս.Ա., Ալեքսանյան Ս.Ս., Սիմոնյան Ս.Ա.</i> Արտաբջջային ՆԱԴՔԻH օքսիդազը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի հեղուկից և հաշվեկշռի խախտումը հյուսվածքների բջիջների պրոօքսիդանտային և հակաօք- սիդանտային մետաղապրոտեինների միջև	46
<i>Գևորգյան Գ.Ա., Խաչատրյան Գ.Ս., Հարությունովա Լ.Դ., Հովհաննիսյան Վ.Ս., Մելքոնյան Լ.Հ.</i> Հոդում ռադիոակտիվության բաշխվածության հսկումը Վանաձորի տարացքում կողինջների և անձրևաորդերի (<i>Lumbricina, Limacidae</i>) օգնությամբ	58
<i>Գյուկյան Ն.Օ.</i> Օքսազոլինի որոշումը դեղանյութերում եռֆենիլմեթանային շարքի ներկանյութ՝ ֆուքսինով էքստրակցիոն-սպեկտրաֆոտոմետրական եղանակով	64

Կլինիկական բժշկություն

<i>Մելիք-Անդրեասյան Գ.Գ., Ազատյան Վ.Յու., Ալեքսանյան Յու.Թ., Յակնանյան Ա.Վ., Գրիգորյան Լ.Գ., Արշակունի Ա.Լ.</i> “Խոլիսալ” TM ստոմատոլոգիական գելի ազդեցության արդյունավետությունը վիրուսային հեպատիտներով հիվանդների ատամնալնդային հեղուկի մանրէային պատկերի վրա	70
<i>Եզանյան Գ.Ա., Համբարձումյան Ս.Վ., Մարդանյան Լ.Ս.</i> Պարբերական հիվանդությամբ պայմանավորված օրգանային ախտահարումների կլինիկաձևաբանական բնութագիրը	76
<i>Աղալյան Ս.Ֆ.</i> Նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազայի տեղեկատվականության որոշումը որպես երեխաների հոգեշարժական զարգացման խանգարումների վաղ ախտորոշման միջոց	90
<i>Թադևոսյան Ն.Է., Գևորգյան Է.Գ., Վահանյան Լ.Գ., Թադևոսյան Ի.Գ., Կոստանյան Է.Գ., Մալոյան Վ.Հ.</i> Ուշադրության և տեսաշարժիչ ռեակցիաների կենսաոլիոլոգիական ցուցա- նիշների համեմատական վերլուծությունը	97
<i>Սինապան Ս.Ս., Գևորգյան Է.Ս., Գոլիսբարդի Ռ.</i> Իրանի Սարի քաղաքի ավագ դասարանների աշակերտների սրտի գործունեության փոփոխությունները քննաշջանում	106

Содержание

Обзоры

<i>Кочикян А.Т., Ревазова Л.В., Топчян А.В., Енокян Б.Дж., Шахулян Д.А.</i> Классификация растительных нейротропных	3
<i>Симонян Л.Г.</i> Иммунопатогенез вируса Эпштейна-Барр	24
<i>Заргарян А.Е.</i> Макулопатия как осложнение при локальных методах лечения меланом хориоидеи	31

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Карагезян К.Г., Амирханян О.М., Казарян С.А., Овакимян С.С., Григорян К.П., Мамиконян В.Х.</i> Влияние литиевых солей различных производных аргинина на перекисное окисление липидов в гомогенатах головного мозга и печени в опытах <i>in vitro</i>	40
<i>Алексанян М.К., Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабалян М.А., Алексанян С.С., Симонян М.А.</i> Экстрацеллюлярная NADPH оксидаза из асцитной жидкости карциномы Эрлиха и дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными металлопротеинами клеток тканей мышей	46
<i>Геворкян Г.А., Хачатрян К.С., Арутюнова Л.Д., Оганесян В.С., Мелконян Л.Г.</i> Радиоэкологический мониторинг почвенной среды г.Ванадзора с помощью дождевых червей и слизней (<i>Lumbricina; Limacidae</i>)	58
<i>Геокчян Н.О.</i> Определение оксациллина в лекарственных препаратах трифенилметановым красителем фуксином экстракционно-спектрофотометрическим методом	64

Клиническая медицина

<i>Мелик-Андреасян Г.Г., Азатян В.Ю., Алексанян Ю.Т., Цаканян А.В., Григорян Л.Г., Аршакуни А.Л.</i> Эффективность воздействия стоматологического геля "Холисал"™ на микробный пейзаж зубо-десневой жидкости больных вирусными гепатитами	70
<i>Еганян Г.А., Амбарцумян С.В., Марданян Л.С.</i> Клинико-морфологическая характеристика органических поражений при периодической болезни	76
<i>Адамян С.Ф.</i> Определение информативности нейроспецифической енолазы как способа ранней диагностики нарушений психомоторного развития у детей	90
<i>Татевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г., Малоян В.А.</i> Сравнительный анализ биоритмологических показателей внимания и зрительно-моторных реакций	97

Минасян С.М., Геворкян Э. С., Голискарди Р.

Изменения сердечной деятельности старшеклассников города Сари Ирана в экза-	
менационный	период
.....	106

Contents

Reviews

<i>Ghochikyan A.T., Revazova L.V., Topchyan H.V., Yenokyan B.J., Shakhulyan D.A.</i> Classification of plant neuroprotectors	3
<i>Simonian L.H.</i> Immunopathogenesis of Epstein - Barr virus	24
<i>Zargaryan H.Y.</i> Maculopathy as complication at local treatment methods used in choroid melanomas	31

Experimental and Preventive Medicine

<i>Gharagyozyan K.G., Amirkhanyan H.M., Ghazaryan S.A., Hovakimyan S.S., Grigoryan K.P., Mamikonyan V.Kh.</i> Influence of lithium salts of arginine different derivatives on lipid peroxidation in brain and liver homogenates in vitro	40
<i>Alexanyan M.K., Simonyan R.M., Simonyan G.M., Babayan M.A., Alexanyan S.S., Simonyan M.A.</i> Extracellular NADPH oxidase from ascitic liquid of Ehrlich carcinoma and disbalance between prooxidant and antioxidant metalloproteins in tissue cells of the tumor carrier mice ...	46
<i>Kevorkian G.A., Khachatryan K.S., Harutyunova L.D., Hovhannisyan V.S., Melkonyan L.H.</i> Radioecological monitoring of Vanadzor soil milieu with the utility of earthworms and slugs (<i>Lumbricina</i> , <i>Limacidae</i>)	58
<i>Geokchyan N.O.</i> Extraction-spectrophotometric method for determination of oxcacilline by fucine in medicinal preparatations of triphenylmethan raw	64

Clinical Medicine

<i>Melik-Andreasyan G.G., Azatyan V.Yu., Aleksanyan Yu.T., Tsakanyan A.V., Grigoryan L.G., Arshakuni A.L.</i> The effectivity of influence of stomatological gel "Cholisal"™ on microbial background of dental-gingival fluid in patients with viral hepatitis	70
<i>Yeganyan G.A., Hambardzumyan S.V., Mardanyan L.S.</i> Clinical-morphological characteristics of organs affections in periodic disease	76
<i>Adamyan S.F.</i> Determination of informativity of neurospecific enolase as a method of early diagnostics of psychomotor development disorders in children	90
<i>Tatevosyan N.E., Vahanyan L.G., Gevorgyan E.G., Tatevosyan I.G., Kostanyan E.G., Maloyan V.A.</i>	

Comparative analysis of biorhythmological indices of attention and visual-motor reactions	97
---	----

Minasyan S.M., Gevorgyan E. S., Goliscardi R.

Cardiac functional changes in senior pupils in Sari city of Iran during examination period .	106
--	-----

Указатель статей, опубликованных в № 1– 4 за 2011 г.

Обзоры

- Заргарян А. Е.*
Макулопатия как осложнение при локальных методах лечения меланом хориоидеи
4-31
- Калентерян Г.З.*
Ципрофлоксацин в терапии тяжелых инфекций у
детей1-3
- Кочикян А.Т., Ревазова Л.В., Топчян А.В., Енокян Б.Дж., Шахулян Д.А.*
Классификация растительных нейротропиков
4-3
- Пайлозян Ж.А.*
Афазиология: этапы развития и актуальные вопросы1-
27
- Симонян Л.Г.*
Иммунопатогенез вируса Эпштейна-Барр4-
24
- Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А., Давтян А.Р.*
Дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача
3-3
- Тер-Галстян А.А., Давтян А.Р.*
Табакокурение (активное, пассивное): поражение органов и систем человека2-
12
- Тер-Григорян В.Р., Саиян А.Е.*
Роль агрегатных свойств клеток крови в развитии тромбоза и рестеноза после
стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца
.....2-3

Экспериментальная и профилактическая медицина

- Алексян М.К., Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Алексян С.С.,
Симонян М.А.*
Экстрацеллюлярная NADPH оксидаза из асцитной жидкости карциномы Эрлиха и
дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными металлопротеинами клеток
тканей мышей4-46
- Бабаян Ж.Р., Алексян Ю.Т., Маргарян А.В., Казарян А.Э., Бабаханян А.В.*
Чувствительность циркулирующих в Армении патогенных и условнопатогенных
микроорганизмов к дезинфектантам2-72
- Бархударян Н.А., Саруханян Ф.П., Келлерманн Й., Лотшпайх Ф.*
Кальцинейрин и μ -опиоидные рецепторы вовлечены в молекулярные механизмы
антидиабетического эффекта LVVYPW3-
33
- Геворгян Г.А., Хачатрян К.С., Арутюнова Л.Д., Оганесян В.С., Мелконян Л.Г.*
Радиоэкологический мониторинг почвенной среды г.Ванадзора с помощью
дождевых червей и слизней (*Lumbricina*; *Limacidae*)
.....4-58

- Геокчян Н. О.*
Определение оксациллина в лекарственных препаратах трифенилметановым красителем фуксином экстракционно-спектрофотометрическим методом4-64
- Геокчян Н. О.*
Экстракционно-фотометрическое определение бензилпенициллина красителем тиазинового ряда триметилтионином2-85
- Давтян Т. К., Овсепян М. Ж.*
Корреляция уровня экспрессии идиотипа 1F7 в антителах к вирусу гепатита С с вирусной нагрузкой и активностью аминотрансфераз1-44
- Зангинян А. В.*
Действие иммуностимулирующего препарата “Эхинацея Гексал” и растительного антигельминтика на систему “паразит-хозяин” при экспериментальном трихинеллезе крыс 2-77
- Карагезян К. Г., Амирханян О. М., Казарян С. А., Овакимян С. С., Григорян К. П., Мамиконян В. Х.*
Влияние литиевых солей различных производных аргинина на перекисное окисление липидов в гомогенатах головного мозга и печени в опытах *in vitro*4-40
- Нагапетян Х. О., Бабаханян А. М., Арутюнян Р. А., Никогосян Т. Г., Григорян Ш. В., Саркисян Х. Б.*
Влияние растительного сбора “Диабефит” на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс в норме и при стрессе1-75
- Назарян Н. С.*
Региональные сдвиги эндогенной продукции оксида азота в цитозоле и митохондриях тканей головного мозга крыс при депрессивноподобном состоянии, индуцированном хроническим стрессом2-21
- Назарян Н. С., Мовсесян Н. О., Алчуджян Н. Х., Мовсесян О. А., Геворкян А. Г., Айрапетян Р. Л., Геворкян Г. А.*
Депрессивноподобное состояние и сдвиги в содержании аргинина и его метаболитов в тромбоцитах и иммунокомпетентных клетках крови крыс в циркадианной модели хронического стресса1-62
- Оганесян Г. Г., Барсебян А. А., Пашаян М. М.*
Изучение эффективности усвоения лактулозы вагинальными молочнокислыми бактериями *in vitro*3-25
- Овнанян К. О., Мкртчян А. А., Саргсян К. А., Шагинян Э. В., Кукуртчян Н. С., Карапетян Г. Р., Геворкян Г. А.*
Ультраструктурные повреждения почек белых крыс при синдроме длительного раздавливания и протекторная роль ПБП2-53
- Саакян Г. Г., Саакян И. Р., Шердукалова Л. Ф.*
Влияние альфа-кетоглутарата на окисление сукцината и Ca^{2+} -динамику в митохондриях сердца3-62
- Саркисян С. Г., Минасян С. М., Арутюнян А. М.*

Влияние вибрации на фоновую импульсную активность нейронов ядра солитарного тракта	2-34
<i>Саруханян Ф.П., Бархударян Н.А.</i>	
Регуляторное воздействие LVVYPW на иммуно-нейроэндокринные изменения при стрептозотоцин-индуцированном диабете	2-63
<i>Симонян К.В.</i>	
Электрофизиологическое исследование нейронов базального ядра Мейнерта в условиях двусторонней овариоэктомии	2-44
<i>Симонян К.В., Чавушян В.А.</i>	
Эффекты овариэктомии и паратиреоидэктомии на синаптическую активность нейронов гиппокампа крыс	1-52
<i>Сукиасян А.Г.</i>	
Влияние IL-4 и липополисахаридов на продукцию IL-10 зрелыми и незрелыми культивируемыми дендритными клетками человека	3-28
<i>Сукиасян А.Г., Давтян Т.К., Алексанян Ю.Т.</i>	
Влияние лигандов Toll-like, NOD-like рецепторов и IL-4 на продукцию IL-10 и IL-19 моноцитами периферической крови человека	1-38
<i>Унанян О. В.</i>	
Геморфин-7 регулирует активность промотера IL-2 через Ca ²⁺ /кальмодулин/кальцинейрин/NFAT сигнальные пути	3-43
<i>Цаканян А.В., Алексанян Ю.Т., Мелик-Андреасян Г.Г., Мамиконян К.Л., Ханджян Г.Ж., Закарян А.С.</i>	
Антибиотикочувствительность и резистентность стафилококков, выделенных в Республике Армения	3-18
<i>Чавушян В.А., Симонян К.В., Галстян А.М.</i>	
Электрофизиологическое исследование нейротекторной эффективности синэстрола и гидропонического дубровника на нейронах гиппокампа после билатеральной овариоэктомии	3-51

Клиническая медицина

<i>Авагян К.К.</i>	
Темпы физического развития студентов, учащихся в вузах РА и НКР	3-110
<i>Адамян С.Ф.</i>	
Определение информативности нейроспецифической енолазы как способа ранней диагностики нарушений психомоторного развития у детей	4-90
<i>Айрапетян Г.Г.</i>	
Суммарный индекс Tei обоих желудочков как маркер прогноза при остром инфаркте миокарда левого желудочка нижней локализации с элевацией сегмента ST	2-91

Айрапетян Г.Г., Адамян К.Г.

Систолическое смещение трикуспидального кольца при остром нижнем инфаркте миокарда левого желудочка с элевацией сегмента ST: прогностическое значение и влияние на эргометрические параметры1-80

Аракелова Э.А., Аракелян А.А., Мкртчян Г.М., Овсепян М.Р., Айвазян В.А., Аветисян Г.В., Бояджян А.С.

Молекулярные патомеханизмы ишемического инсульта1-88

Ванян Н.А., Еганян Г.А.

Новые аспекты эндоскопической диагностики хронических дуоденитов с использованием NBI-технологии.....1-116

Варданян В.С.

Исследование распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди больных различными формами артрита и зависимости ее от концентрации гомоцистеина в крови1-108

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

Сравнительная эффективность применения модуляторов ренин-ангиотензиновой системы у больных с нестабильной стенокардией2-101

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

Возможности клопидогреля потенцировать противовоспалительный эффект комбинации аторвастатина с аспирином в ранние сроки нестабильной стенокардии1-100

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

Патогенетическая обоснованность иммуно- и липидокорректирующей терапии статинами и оценка их сравнительной эффективности в ранние сроки нестабильной стенокардии ...3-75

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

Изменения интегральных показателей ритма сердца гимназистов в ситуации экзаменационного стресса и их коррекция с помощью биологически активной добавки3-97

Еганян Г.А., Амбарцумян С.В., Марданян Л.С.

Клинико-морфологическая характеристика органических поражений при периодической4-76

Егизарян А.В., Думанян Г.Д.

Модель организации детской офтальмологической службы на уровне региона1-130

Инджигулян К.Г.

Влияние дополнительного назначения пробиотика «Нарине» на степень эрадикации, частоту реинфекции и рецидивов при терапии язвенной болезни, ассоциированной с хеликобактериозом2-115

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

Аминокислотный состав некоторых пищевых и лекарственных растений флоры Армении3-119

<i>Манвелян В.Л.</i> Анализ результатов симультанного проведения кесарева сечения и сочетанной традиционной и эндоскопической флебэктомии у рожениц с варикозной болезнью нижних конечностей	2-109
<i>Мелик-Андреасян Г.Г., Азатян В.Ю., Алексанян Ю.Т., Цаканян А.В., Григорян Л.Г., Аршакуни А.Л.</i> Эффективность воздействия стоматологического геля "Холисал"™ на микробный пейзаж зубо-десневой жидкости больных вирусными гепатитами	4-70
<i>Минасян С.М., Геворкян Э. С., Голискарди Р.</i> Изменения сердечной деятельности старшеклассников города Сари Ирана в экзаменационный период	4-106
<i>Мурадян А.А., Мадатян А.У.</i> Риск возникновения постоперационных нарушений гемостаза после трансуретральной резекции предстательной железы у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы	1-124
<i>Мхитарян Г.Р.</i> Скрининг постменопаузального остеопороза в некоторых регионах Республики Армения и Нагорно-Карабахской Республики	2-122
<i>Овакимян А.В.</i> Окулобехчет и его особенности в Армении	3-139
<i>Саркисян Г.Н., Амбарцумян С.Г.</i> Индексная оценка эффективности применения диодного лазерного излучения при воспалительных заболеваниях пародонта	3-132
<i>Татевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г.</i> Биоритмологический анализ временной динамики простых зрительно-моторных реакций	3-88
<i>Татевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г., Малоян В.А.</i> Сравнительный анализ биоритмологических показателей внимания и зрительно-моторных реакций	4-97

Index of articles published in issues № 1-4, 2011

Reviews

<i>Ghochikyan A.T., Revazova L.V., Topchyan H.V., Yenokyan B.J., Shakhulyan D.A.</i> Classification of plant neuroprotectors	4-3
---	-----

<i>Kalenteryan G.Z.</i>	
Ciprofloxacin in therapy of server infections in children	1-3
<i>Paylozyan Zh. H.</i>	
Aphasiology: the stages of development and contemporary issues	1-27
<i>Simonian L.H.</i>	
Immunopathogenesis of Epstein - Barr virus	4-
24	
<i>Ter-Galstyan A.A., Davtyan A.R.</i>	
Smoking (active, passive) – affection of human organs and systems	2-
12	
<i>Ter-Galstyan A.A., Galstyan Ar.A., Davtyan A.R.</i>	
Connective tissue dysplasia in practice of practioner	3-
3	
<i>Ter-Grigoryan V.R., Saiyan A. Ye.</i>	
Role of blood cells aggregative properties in development of thrombosis and restenosis in ischemic patients after coronary artery stenting	
2-3	
<i>Zargaryan H.Y.</i>	
Maculopathy as complication at local treatment methods used in choroid melanomas ...	4-
31	

Experimental and Preventive Medicine

<i>Alexanyan M.K., Simonyan R.M., Simonyan G.M., Babayan M.A., Alexanyan S.S., Simonyan M.A.</i>	
Extracellular NADPH oxidase from ascitic liquid of Ehrlich carcinoma and disbalance between prooxidant and antioxidant metalloproteins in tissue cells of the tumor carrier mice .	
4-46	
<i>Babayan Zh.R., Aleksanyan Yu.T., Margaryan A.V., Ghazaryan A.E., Babakhanyan A.V.</i>	
The sensititivity of circulating in Armenia pathogenic and conditional pathogenic microorganisms towards disinfectant	2-
72	
<i>Barkhudaryan N.H., Sarukhanyan F.P., Kellermann J., Lottspeich F.</i>	
Calcineurin and μ -opioid receptors are involved in the molecular mechanisms of anti-diabetic effect of LVVYPW	3-33
<i>Chavushyan V.A., Simonyan K.V., Galstyan H.M.</i>	
Electrophysiological study of neuroprotective efficiency of sinestrol and hydroponic <i>Germander</i> on hippocampal neurons after bilateral ovariectomy	3-
51	
<i>Davtyan T. K., Hovsepyan M.Zh.</i>	
Correlation of 1F7 idiotype level of antibodies against hepatitis C virus with aminotransferases activity and HCV RNA load	1-44
<i>Geokchyan N.O.</i>	
Extraction-photometric determination of benzilpenicillinum by the trimethylthionin of thiazin raw	2-85
<i>Geokchyan N.O.</i>	

Extraction-spectrophotometric method for determination of oxacilline by fucine in medicinal preparatations of triphenylmethan raw	4-64
<i>Gharagozyan K.G., Amirkhanyan H.M., Ghazaryan S.A., Hovakimyan S.S., Grigoryan K.P., Mamikonyan V.Kh.</i>	
Influence of lithium salts of arginine different derivatives on lipid peroxidation in brain and liver homogenates <i>in vitro</i>	4-40
<i>Ghochikyan A.T., Ghochikyan V.T., Topchyan H.V.</i>	
Amino acid composition of some food and medicinal plants in the flora of Armenia ...	3-119
<i>Hovnanyan K.O., Mkrtchyan A.A., Sargsyan K.A., Shahinyan E.V., Kukurtchyan N.S., Karapetyan G.R., Kevorkian G.A.</i>	
Ultrastructural injuries of white rats kidneys at crush syndrome and protective role of PRP	2-53
<i>Hunanyan O.V.</i>	
Hemorphin-7 regulates interleukin-2 promoter activity by Ca^{2+} /calmodulin/calcineurin/NFAT signaling pathway	3-43
<i>Kevorkian G.A., Khachatryan K.S., Harutyunova L.D., Hovhannisyan V.S., Melkonyan L.H.</i>	
Radioecological monitoring of Vanadzor soil milieu with the utility of earthworms and slugs (<i>Lumbricina, Limacidae</i>)	4-58
<i>Nahapetyan Kh.H., Babakhanyan A.M., Harutyunyan R.A., Nikoghosyan T.G., Grigoryan Sh.V., Sargsyan Kh.B.</i>	
The influence of the plant gathering "Diabefit" on the function of cardiovascular and respiratory systems of rats in normal and stress condition	1-75
<i>Nazaryan N.S.</i>	
Regional changes in endogenous nitric oxide production in cytosol and mitochondria of the rat brain at chronic stress-induced depression-like behavior	2-21
<i>Nazaryan N.S., Movsesyan N.H., Alchujyan N.Kh., Movsesyan H.A., Guevorkian A.G., Hayrapetyan H.L., Kevorkian G.A.</i>	
Depression-like condition and changes in the level of l-arginine and its metabolites in platelet and immunocompetent cells of blood in rat model of chronic circadian stress.....	1-62
<i>Sargsyan S.H., Minasyan S.M., Harutunyan A.M</i>	
Influence of vibration on spontaneous neuronal activity of the nucleus of tractus solitaries	2-34
<i>Sahakyan H.G., Saakyan I.R., Scherdukalo L.F.</i>	
The influence of α -ketoglutarate on the succinate oxidation and Ca^{2+} -dynamics in heart mitochondria	3-62
<i>Sarukhanyan F. P., Barkhudaryan N.H.</i>	
The regulatory influence of LVVYPW on immune-neuroendocrine changes in streptozotocin-induced diabetes	2-63
<i>Simonyan K. V.</i>	

Electrophysiological studies of basal nucleus of Meynert in conditions of bilateral ovariectomy	2-44
<i>Simonyan K.V., Chavushyan V.A.</i>	
The effects of ovariectomy and parathyroidectomy on synaptic activity of rat's hippocampal neurons	1-52
<i>Sukiasyan A.G.</i>	
The influence of IL-4 and lipopolysaccharides on the production of IL-10 by human immature and mature dendritic cells	3-28
<i>Sukiasyan A.G., Davtyan T. K., Aleksanyan Yu. T.</i>	
The influence of ligands of Toll-like, NOD-like receptors and IL-4 on the production of IL-10 and IL-1 β by human peripheral blood monocytes	1-38
<i>Tsakanyan A.V., Alexanyan Yu.T., Melik-Andreasyan G.G., Mamikonyan K.L., Khanjyan G.Zh., Zakaryan A.S.</i>	
Antibiotic sensitivity and resistance of staphylococci isolated in the Republic of Armenia	3-18
<i>Zanginyan H.V.</i>	
Action of immunostimulant "Echinacea Hexal" and phyto-antihelminic on system "parasite - host" at rat's experimental trichinellosis	2-77
Clinical Medicine	
<i>Adamyany S.F.</i>	
Determination of informativity of neurospecific enolase as a method of early diagnostics of psychomotor development disorders in children	4-90
<i>Arakelova E.A., Arakelyan A.A., Mkrtchyan G.M., Hovsepyan M.R., Ayvazyan V.A., Aветisyan G.V., Boyajyan A.S.</i>	
Molecular pathomechanisms of ischemic stroke	1-88
<i>Avagyan K.K.</i>	
The rates of physical development of students studying at higher educational establishments of RA and NKR	3-110
<i>Gabrielyan R.S., Davtyan A.V., Gabrielyan A.B.</i>	
Evaluation of comparative effectiveness of pathogenetically approved immunomodulatory and antilipidaemic therapy with statins in early stage unstable angina	3-75
<i>Gabrielyan R.S., Davtyan A.V., Gabrielyan A.B.</i>	
The ability of clopidogrel to potentiate anti-inflammatory effect of atorvastatin and aspirin combined therapy in early period of unstable angina	1-100
<i>Gabrielyan R.S., Gabrielyan A.B., Davtyan A.V.</i>	
Comparative effectivity of renin-angiotensin system modulators in patients with unstable angina	2-101
<i>Gevorkyan E.S., Minasyan S.M., Gukasyan L.E., Ksadjikyan N.N.</i>	

Changes of heart rhythm integral indices of students in the stressful situation of examinations and their regulation with a biologically active additive3-97

Hayrapetyan H.G.

Aggregated Tei index of both ventricles as a prognostic marker in left inferior acute myocardial infarction with ST segment elevation2-91

Hayrapetyan H.G., Adamyan K.G.

Tricuspid annular plane systolic excursion in acute left ventricular inferior myocardial infarction with ST segment elevation: prognostic importance and influence on ergometric parameters1-80

Hovakimyan A.V.

Oculobehcet and its peculiarities in Armenia3-139

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

In vitro study of lactulose utilization effectiveness by vaginal lactic acid bacteria3-25

Injigoulyan K.H.

Effect of additional application of probiotic "Narine" on degree of eradication, frequency of reinfection and recurrences in therapy of ulcerous disease associated with helicobacteriosis .2-115

Manvelyan V.L.

Analysis of results of simultaneously conducted Cesarian section and combined traditional and endoscopic phlebectomy among women with varicose disease of lower limbs2-109

Melik-Andreasyan G.G., Azatyan V.Yu., Aleksanyan Yu.T., Tsakanyan A.V., Grigoryan L.G., Arshakuni A.L.

The effectivity of influence of stomatological gel "Cholisal"TM on microbial background of dental-gingival fluid in patients with viral hepatitis4-70

Minasyan S.M., Gevorgyan E. S., Goliscardi R.

Cardiac functional changes in senior pupils in Sari city of Iran during examination period4-106

Mkhitaryan G. R.

The postmenopausal osteoporosis screening in some regions of the Republic of Armenia and Nagorno-Karabakh Republic2-122

Muradyan A.A., Madatyan A.H.

The risk of development of postoperative disorders of hemostasis in patients after transurethral prostate resection with BPH1-124

Sargsyan H.N., Hambardzumyan S.G.

Index estimation of clinical status of periodontal tissues using diode laser radiation for periodontal inflammatory diseases treatment3-132

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	3-88
<i>Tatevosyan N.E., Vahanyan L.G., Gevorgyan E.G., Tatevosyan I.G., Kostanyan E.G., Maloyan V.A.</i>	
Comparative analysis of biorhythmological indices of attention and visual-motor reactions	4-97
<i>Vanyan N.A., Yeganayan G.A.</i>	
new aspects of endoscopic diagnosis of chronic duodenitis with application of nbi technique	1-116
<i>Vardanyan V.S.</i>	
The study of prevalence of cardiovascular diseases in patients with different forms of arthritis and its association with plasma homocysteine levels	1-108
<i>Yeganyan G.A., Hambardzumyan S.V., Mardanyan L.S.</i>	
Clinical-morphological characteristics of organs affections in periodic disease	4-76
<i>Yegiazaryan H.V., Dumanyan H.D.</i>	
The organizational model of pediatric ophthalmological service on regional level	1-130