

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

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

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

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Գ.Գ. Ադամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան,
Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Բ. Աղաջանով, Լ.Հ. Բարսեղյան, Հ.Մ. Գալստյան, Դ.Հ. Դումանյան,
Ռ. Մ. Խանամիրյան, Վ.Պ. Հակոբյան, Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Ռ.Ս. Միրզոյան
(Ռուսաստան), Լ.Ս. Մկրտչյան, Ս.Զ. Նարինյանյան, Հ.Վ. Սարուխանյան,
Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան),
Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ)

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян,
А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. Акопян, Л.Г. Барсегян, А.М. Галстян, Д.Г. Думанян,
Р.С.Мирзоян (Россия), Л.М. Мкртчян, М.З. Нариманян, Н.М. Оганесян,
Р.Г. Оганов (Россия), О.В. Саруханян, С.Б. Середенин (Россия),
З.А. Тер-Аветикян, Р.М. Ханамирян, А. Чобанян (США)

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, V.P. Ayvazyan,
A.V. Aznauryan, L.G. Barsegyan, A. Chobanyan (USA), D.H. Dumanyan, H.M. Galstyan,
V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, R.S. Mirzoyan (Russia),
L.M. Mkrтчian, M.Z. Narimanyan, R.G. Oganov (Russia), H.V. Sarukhanian,
S.B. Seredenin (Russia), Z. A. Ter-Avetikyan

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2015 г.

Обзоры

УДК 616.1

Ремоделирование сосудов при заболеваниях почек как один из факторов развития кардиоренального синдрома

А. М. Минасян, А. С. Сисакян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра терапии №3,
кафедра неотложной кардиологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: атеросклероз, артериосклероз, хроническая болезнь почек, ремоделирование сосудов, кардиоренальный синдром

Ремоделирование сосудистой системы при хронической болезни почек (ХБП) сказывается неблагоприятным образом на ее клиническом течении с дальнейшим развитием кардиоренального синдрома (КРС), который является сочетанным заболеванием сердца и почек. Эпидемиологические исследования показывают, что повреждение больших проводящих артерий является предрасполагающим фактором риска заболеваемости и смертности у больных с терминальной стадией болезни почек (ТСБП) [33]. Атеросклероз – первичное заболевание интимы, характеризующееся наличием бляшек и окклюзионных повреждений и является наиболее частой причиной этих осложнений. Однако многие сосудистые нарушения у больных с уремией возникают при отсутствии клинически явной атеросклеротической болезни. Атеросклероз представляет собой только одну форму структурной перестройки в ответ на метаболические и гемодинамические изменения, которые вмешиваются в естественный ход возрастных процессов [6, 23].

Спектр изменения артерий при ТСБП шире и включает неокклюзионное ремоделирование, сопутствующее возрастающим гемодинамическим и гуморальным нарушениям, ассоциируемым с хронической уремией [23]. Ремоделирование артерий зависит от характера гемодинамических изменений и от состояния эндотелия [32]. Артериальное давление является определяющим фактором напряжения стенки артерий. Результатом этой механосенсорной активации является преобразование физических сигналов в биохимические, что повреждает функцию артерий по-

средством образования вазоактивных субстанций (nitric oxide (NO), простаглицлин, эндотелины), активации и высвобождения металлопротеиназ [10] и активации трансформирующего фактора роста (Transforming Growth Factor – TGF) [7, 14]. Наличие эндотелия является условием для нормальной адаптации сосудов к хроническим изменениям кровотока. Экспериментальные данные свидетельствуют о замедлении связанного с нарушением кровотока ремоделирования артерий при ингибировании синтеза NO [32].

Одним из вариантов структурных изменений сосудов является их дилатация, развивающаяся вследствие перестройки клеточных и неклеточных компонентов сосудистой стенки в ответ на увеличение тока крови или возникновение аневризмы [1]. При этом варианте ремоделирования сосудов выявляют дегенеративные изменения меди с повышением в ней уровня коллагена, фиброэластическое утолщение интимы, вторичный фиброз и кальциноз меди [1], что сопровождается увеличением внутреннего диаметра сосуда и выраженным уменьшением отношения толщины стенки сосуда к его диаметру. Этот вариант является характерным при уремии. Сочетание диффузной дилатации артерий с гипертрофией больших проводящих артерий и жесткости артериальной стенки характеризуется как артериосклероз [25].

Атеросклероз у больных с ТСБП является предметом ряда исследований, где обращается внимание на факт жесткости артерий у больных с уремией. Артериальная система при ТСБП претерпевает ремоделирование, что характеризуется дилатацией и, в меньшей степени, гипертрофией интима/медиа центральных артерий эластического типа и изолированной гипертрофией стенки периферических проводящих артерий [22, 23].

Изменение артерий выявляется в начале диализа, подтверждая тот факт, что ремоделирование имеет место уже в начале почечной недостаточности. Внутренние размеры больших артерий подвержены влиянию многих факторов. Ряд из них – возраст, пол, среднее артериальное давление, являются неспецифическими для ТСБП, в то время как высокая скорость кровотока более специфична для этой популяции больных [23]. При ТСБП хроническая объем/поток перегрузка (анемия, артериовенозные шунты, обратное всасывание натрия и воды) является состоянием, способствующим артериальному ремоделированию [21, 23].

Таким образом, при развитии терминальной почечной недостаточности (ТПН) в условиях лечения хроническим гемодиализом ряд факторов способствует ремоделированию сосудов [3]. С одной стороны, это факторы, ассоциируемые с атеросклерозом: нарушения липидного и углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ), которые способствуют атеросклеротическому ремоделированию сосудов [9]. С другой стороны, при уремии действуют факторы, связанные с так называемым уремическим

синдромом, что включает воздействие уремических токсинов, водно-электролитные нарушения, перегрузку объемом [35].

Одним из наиболее часто выявляемых факторов, ассоциируемых с жесткостью артерий при ТСБП, возможно, является изменение фосфорно-кальциевого метаболизма [12]. Экспериментальные данные подтверждают влияние ряда факторов почечной недостаточности на ремоделирование артерий и повышение фиброгенеза, что связано с действием паратормона [4]. У гемодиализных (ГД) больных скорость распространения пульсовой волны (Pulse wave velocity – PWV) аорты ассоциируется с медиакальцинозом проводящих артерий и повышенной кальций-фосфат продукцией [4].

T. Kawagishi et al. отметили, что повышенный уровень фосфора ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима/медиа сонных артерий, в то время как повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) является фактором риска увеличения толщины стенки бедренной артерии [16]. Обследование пациентов с почечным трансплантатом выявило ассоциацию между уровнем ПТГ и понижением растяжимости общей сонной артерии [5]. Исследования A.P. Guerin et al. указывают, что медиакальциноз и кальцификация артериального дерева являются доминирующими факторами, способствующими повышению артериальной жесткости [13].

Ремоделирование сосудов, возникшее вследствие уремии, обозначают как артериосклеротическое [23]. Атеросклеротическое поражение сосудов при уремии развивается более часто и рано, чем в общей популяции [15]. Атеросклероз – самая частая причина сердечно-сосудистых поражений у пациентов с ХПН. В связи с высокой смертностью от сердечно-сосудистых осложнений A. Linder et al. [20] выдвинули гипотезу об ускорении атерогенеза при ХПН. В качестве ведущих причин авторы обсуждали нарушения липидного обмена, которые наблюдаются практически у 100% больных с ХПН, оксидативный стресс, способствующий активации перекисного окисления липидов и образованию наиболее атерогенных окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Вместе с тем в последние годы получены данные о том, что классические факторы развития атеросклероза, такие как гиперхолестеринемия или АГ, при уремии не столь значимы [9]. Важная роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов при ТПН отводится уремическим токсинам. Среди них наиболее атерогенными считают конечные продукты гликозилирования, гомоцистеин, фосфаты, асимметричный диметиларгинин и др. [34].

S.J. Konings et al. не отметили у больных с ТСБП гипертрофию стенки артерий, что приписали качественным характеристикам биоматериалов, присутствующих при “уремической васкулопатии” [18]. Генерализованная эндотелиальная дисфункция у больных с уремией, возможно,

способствует существенному изменению артерий у больных с ТСБП. Изменения в больших артериях ассоциируются с понижением постишемической вазодилатации артерий, что свидетельствует о наличии связи между модификацией артерий и эндотелиальной дисфункцией [27]. Однако ассоциации между артериальным ремоделированием и функциональными изменениями с нарушением обмена липидов не являются очевидными и отмечаются нерегулярно. G.M. London et al. [21] отметили обратную связь между PWV (скорость распространения пульсовой волны аорты) и липопротеидами высокой плотности, в то время как Y. Nishizawa et al. [26] описали положительное взаимоотношение между толщиной интима/медиа и липопротеидами низкой плотности (холестерол).

Эти положения находят подтверждение в ряде клинических наблюдений. В работах G. London et al. [22] и T. Savage et al. [29] у лиц с ТПН в возрасте 50 лет при УЗИ общей сонной артерии (ОСА) атеросклеротические бляшки были обнаружены в 50-60% случаев, тогда как у лиц без поражения почек, сопоставимых по полу, возрасту и уровню артериального давления (АД), они выявлялись лишь у 12-20% обследуемых. В первые два года лечения больных хроническим гемодиализом процесс атерогенеза резко активизируется. По данным А.В. Смирнова и соавт. [2], у 52(68%) из 76 больных ТПН на момент начала заместительной терапии не были обнаружены клинические и параклинические признаки атеросклероза. Однако к концу 2-го года лечения гемодиализом атеросклеротическое поражение сосудов диагностировали у 87% больных. Авторы считают, что основные процессы атерогенеза формируются задолго до начала лечения гемодиализом и лишь прогрессируют по мере увеличения длительности заместительной терапии. При ТПН структура артерий изменяется также в ответ на прямое воздействие атерогенных факторов и формирование атеросклеротической бляшки [30].

Существенным для функционирования артерий при ТПН и атеросклерозе является степень развившегося стеноза артерии. Благодаря большому просвету проводящих артерий, базальный кровоток в них не изменяется до тех пор, пока сужение диаметра не достигает 50%, и снижается лишь при сужении просвета сосуда более чем на 70-80%, что является критическим стенозом. При этом снижается способность к увеличению кровотока при нагрузке, в связи с чем ишемия миокарда, развитие церебральных катастроф и поражение периферических артерий являются частыми осложнениями у таких больных [29]. Артерии мышечного типа при ХПН атеросклерозом не поражаются.

При уремии расширяются центральные артерии эластического типа, такие как аорта или ОСА, гипертрофия их стенок выражена незначительно. В периферических артериях мышечного типа (лучевая, плечевая) эта перестройка существует, но выражена менее резко. Жесткость сосудов

при ХПН определяется потерей эластических свойств сосудистой стенки в сосудах как атеросклеротически измененных, так и неизмененных [21, 23].

Следовательно, неатероматозное (артериосклеротическое) ремоделирование при ТПН развивается в ответ на перегрузку давлением и объемом, оксидативный стресс, водноэлектролитные нарушения (изменение фосфорно-кальциевого обмена, влияние на сосуды ПТГ, витамина D), воздействие прессорных гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также уремических токсинов.

Недавние эпидемиологические исследования выявили, что пульсовое давление ассоциируется с риском смертности у ГД больных [17, 31]. А. Levin et al. [19] у больных в начальной стадии почечного заболевания отметили, что повышение систолического АД является независимым предиктором гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и его прогрессирования. У больных с ТСБП ГЛЖ ассоциируется с систолическим или пульсовым давлением [23]. Отмечено, что жесткость артерий и увеличение амплитуды волны отражения сами по себе являются независимыми факторами риска общей и сердечноvascularной смертности у больных ТСБП и в общей популяции. Эпидемиологические исследования показывают, что ГЛЖ и жесткость артерий тесно взаимосвязаны и являются сердечноvascularными факторами риска. Коррекция жесткости артерий должна явиться одной из основных направлений профилактики и лечения сердечноvascularных осложнений при ТСБП. Роль артерий также заключается в амортизировании колебаний давления и кровотока, являющихся следствием перемежающегося выброса желудочков, и трансформации пульсирующего кровотока артерий в равномерный, необходимый для тканей и органов [25].

Гемодинамическая нагрузка на сосуд (высокое АД) приводит к гипертрофии стенки сосуда, но у пациентов с ТПН способность сосудов к гипертрофии ограничена. Характерное при уремии расширение просвета сосуда и умеренная гипертрофия его стенки сохраняют соотношение стенка/просвет артерии неизменным, таким как у пациентов с сохранной функцией почек. Однако нагрузка давлением в условиях ТПН приводит к существенной структурной перестройке стенки сосуда – происходит фиброэластическое утолщение интимы, кальцификация эластической пластины, повышение содержания кальция и экстрацеллюлярного матрикса, а также коллагена с относительным уменьшением содержания эластических волокон [21]. Структурная перестройка артерий проявляется развитием высокой степени жесткости, что вызывает нарушение преимущественно амортизирующей функции сосудов. Последнее проявляется увеличением скорости пульсовой волны как в аорте, так и в ОСА и ранним возвратом пульсовой волны из периферических артерий в восходящую аорту во время систолы, что обуславливает повышение систолического и пульсового АД и снижение диастолического давления [36].

Резюмируя вышеприведенные данные, можно отметить, что при уремии сочетаются 2 вида ремоделирования артерий: атеросклеротическое и артериосклеротическое, что определяет одновременное нарушение их проводящей и амортизирующей функций. Повреждение каждой из них приводит к нарушению функции органов, где патология сердца занимает лидирующую позицию. Механизм развития указанных осложнений тесно связан с нарушением функции сосудов. Жесткость сосудов, в том числе аорты и крупных сосудов, потеря ими эластических свойств проявляются нарушением амортизирующей функции, что приводит к повышению постнагрузки на левый желудочек сердца и вызывает ишемию миокарда.

Диализ сам по себе не повышает артериальную растяжимость (эластичность), и ряд исследований указывают, что функция артерий ухудшается с течением диализа [13]. Знание механизмов возникновения и развития жесткости артерий создает предпосылки для поиска путей обратимости или уменьшения этих изменений. В исследованиях последних лет прослежена связь между степенью кальцификации сосудов и рядом факторов, включающих гиперфосфатемию и положительный баланс Са, связанный со значительным подавлением гиперпаратиреоидизма [11, 13, 28]. В настоящее время появилась возможность коррекции гиперфосфатемии путем использования кальцийсодержащих связующих препаратов с указанием на значительную связь кальцификации артерий и количества принятого кальция [13, 28]. G.M. Chertow et al. при использовании препарата *Sevelamer*, не содержащего Са, отмечают замедление прогрессирования кальцификации артерий у ГД больных, что подтверждается данными электронно-эмиссионной компьютерной томографии [8]. В случае некорригируемых нарушений проводят резекцию паращитовидных желез. Имеются данные о том, что после паратиреоидэктомии кальцификация сосудов уменьшается в мелких мышечных артериях, менее однозначные результаты получены в отношении изменения кальцификатов в крупных артериях [34].

Таким образом, ремоделирование сосудов при заболеваниях почек остается на современном этапе одной из актуальных проблем, объединяющих две ведущие области медицины – нефрологию и кардиологию. Вызванные уремией повреждения структуры и функции артерий, помимо усугубления почечной недостаточности, определяют высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, нередко с фатальным исходом. В связи с этим использование современных методов лечения почечной патологии, начиная с возникновения болезни и кончая стадией уремии, поможет предотвратить или отсрочить развитие ремоделирования сосудов, что является ключевым звеном кардиоренального синдрома.

Поступила 13.04.15

Անոթների ռեմոդելավորումը երիկամային հիվանդությունների դեպքում՝ որպես կարդիոռենալ համախտանիշի զարգացման գործոն

Ա. Մ. Մինասյան, Հ. Ս. Սիսակյան

Անոթների ռեմոդելավորումը քրոնիկ երիկամային հիվանդության դեպքում բացասաբար է ազդում նրա կլինիկական ընթացքի վրա: Զարկերակների ախտահարման բնույթը երիկամային հիվանդության տերմինալ փուլում ներառում է ոչ օկլյուզիոն ռեմոդելավորում, որը ուղեկցում է հեմոդինամիկ և հումորալ ախտահարումներին՝ կապված քրոնիկ ուրեմիայի հետ, և բնորոշվում է դիլատացիայով և, երբեմն, էլաստիկ տիպի կենտրոնական զարկերակների միջին շերտի և ծայրամասային հաղորդիչ անոթների պատի իզոլացված գերաճով: Վերջինիս նպաստում են գործոններ՝ կապված ինչպես աթերոսկլերոզի (ճարպային և ածխաջրատային փոխանակության խանգարում, զարկերակային հիպերտենզիա), այնպես էլ ուրեմիկ համախտանիշի հետ (ուրեմիկ տոքսիների ազդեցություն, ջրա-էլեկտրոլիտային փոխանակության խանգարում, ծավալային գերծանրաբեռնում):

Հետևաբար ուրեմիայի ժամանակ համակցվում են զարկերակների աթերոսկլերոտիկ և արտերիոսկլերոտիկ փոփոխությունները, որն էլ բերում է նրանց միաժամանակ հաղորդչական և ամորտիզացնող ֆունկցիաների խանգարման: Ուրեմիայի հետևանքով զարկերակների կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ ախտահարումները երիկամային անբավարարության խորացման հետ մեկտեղ պայմանավորում են սիրտանոթային բարդությունների հաճախականության բարձրացումը: Անոթների ռեմոդելավորումը երիկամային հիվանդությունների դեպքում հանդիսանում է արդի խնդիր, որը միավորում է բժշկության երկու առաջատար բնագավառ՝ նեֆրոլոգիա և սրտաբանություն: Այսպիսով՝ երիկամային հիվանդությունների բուժումը, սկսած հիվանդության սկզբնական փուլերից մինչև ուրեմիա, կօգնի կանխել կամ հետաձգել անոթների ռեմոդելավորումը, որը հանդիսանում է կարդիոռենալ համախտանիշի հիմնական օղակ:

Vascular remodeling in kidney diseases as one of the factors of cardiorenal syndrome development

A. M. Minasyan, H. S. Sisakyan

Remodeling of vascular system in chronic kidney disease influences negatively its clinical course. In the end-stage renal disease the arterial changes include nonocclusive remodeling, co-existing with hemodynamic and humoral changes, associated with chronic uremia and characterized by dilatation and, in less degree, by hypertrophy of intima-media of central elastic arteries and isolated hypertrophy of peripheral conducting arterial walls. These are associated both with atherosclerosis (disturbances of lipid and carbohydrate metabolism, arterial hypertension) and uremic syndrome (influence of uremic toxins, electrolyte disbalance and volume overload).

Hence, in uremia there is a co-existence of atherosclerotic and arteriosclerotic changes of arteries with impairment of their conducting and dumping functions. Disturbances of arterial structure and function, despite renal failure worsening, cause high frequency of cardiovascular complications. Arterial remodeling in kidney diseases is an actual problem of medicine, which connects its leading fields, such as nephrology and cardiology. Due to this, kidney disease treatment from the onset of disorder to the final stages of uremia will help to regulate vessel remodeling, which is the main link of cardiorenal syndrome development.

Литература

1. Багмет А. Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии. Кардиология, 2002, 3, с. 83-86.
2. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Мнускина М. М. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. Нефрология, 2003, 7, прил. 1, с. 7-13.
3. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ. Глава VII. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. СПб., 2001.
4. Amann K., Wiest G., Klaus G., Ritz E., Mall G. The role of parathyroid hormone in the genesis of interstitial cell activation in uremia. J. Am. Soc. Nephrol., 1994; 4: 1814-1819.
5. Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M., Kisters K., Hoeks A.P.G, Rahn K.H. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. Kidney Int., 1998; 54: 210-215.
6. Bassiouny H.S., Zarins C.K., Kadowaki M.H., Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. J. Vasc. Surgery, 1994; 19: 426-434.

7. *Battagay E.J., Raines E.W., Seifert R.A., Bowen-Pope D.F., Ross R.* TGF- β induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of autocrine PDGF loop. *Cell*. 1990; 63: 515–524.
8. *Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.* For the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2002; 62: 245–242.
9. *Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. et al.* Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 2000; 58: 353–362.
10. *Chiu J.J., Wung B.S., Shyy J.Y.J., Hsieh H.J., Wang D.L.* Reactive oxygen species are involved in shear stress-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 3570–3577 Abstract/Free Full Text.
11. *Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al.* Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1478–1483.
12. *Gromadziński L., Januszko-Giergielewicz B., Pruszczyk P.* Hypocalcemia is related to left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Cardiol.*, 2013 Sep 3.
13. *Guerin A. P., London G. M., Marchais S. J., Metivier F.* Arterial stiffness and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 15: 1014–1026.
14. *Hassid A., Arabshahi H., Bourcier T., Dhaunsi G.S., Matthews C.* Nitric oxide selectively amplifies FGF-2 induced mitogenesis in primary rat aortic smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 1994; 267: H1040–H1048.
15. *Iseki K., Fukiyama K.* Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 36: 820–825.
16. *Kawagishi T., Nishizawa Y., Konishi T. et al.* High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int.*, 1995; 48: 820–826.
17. *Klassen P.S., Lowrie E.G., Reddan D.N. et al.* Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*, 2002; 287: 1548–1555.
18. *Konings C.J.A.M., Dammers R., Rensma P.L. et al.* Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002; 39: 1206–1212.
19. *Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al.* Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999; 34: 125–134.
20. *Linder A., Charra B., Sherrard D. J., Scribner B. H.* Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.*, 1974; 290: 687–701.

21. *London G. M., Marchais S. J., Safar M. E. et al.* Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; p. 1713-1724.
22. *London G.M., Drueke T. B.* Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.*, 1997; 51: 1678–1695.
23. *London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J. et al.* Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 1996; 50: 600–608.

24. *London G.M.* Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin. Dial.*, 2003 Mar-Apr;16(2):85-94.
25. *Nichols W.W., O'Rourke M.F.* Vascular impedance. In McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 4th edn. Edward Arnold, London, 1998.
26. *Nishizawa Y., Shoji T., Kawagishi T., Morii H.* Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int.*, 1997; 52 [Suppl 2]: S90–S92.
27. *Pannier B., Guérin A.P., Marchais S.J. et al.* CrossRefMedlineWeb of Science. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 2000; 57: 1091–1099.

28. *Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S. et al.* Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between ESRD and cardiovascular disease? *J. Am. Soc. Cardiol.*, 2002; 39: 695–701.
29. *Savage T., Clarke A.L., Giles M. et al.* Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998; 13: 2004–2012.
30. *Schachinger V., Zeiher A.* Atherogenesis – recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17: 2055-2064.
31. *Tozawa M., Iseki K., Iseki C., Takishita S.* Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int.*, 2002; 61: 717–726.
32. *Tronc F., Wassef M., Esposito B., Henrion D., Glagov S., Tedgui A.* Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996; 16: 1256–1262.
33. *USRDS: The United States Renal Data System.* *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42 (Suppl. 5): 1-230.
34. *Vanholder R., Glorieux G., Lameire N.* Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 463–466.
35. *Vanholder R., Glorieux G., Lameire N.* Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 463–466.
36. *Zoccali C.* Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17 (suppl. II): 50–54.

УДК 618.17-008.1

Կանանց սեքսուալ դրսևորումները դեպրեսիվ տրամադրության ժամանակ

Ն.Ռ. Ներսիսյան

*Մ.Հերացու անվ. ԵՊՀ սեքսոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. դեպրեսիվ տրամադրություն, սուբյեկտիվ սեռական գրգռում, սեռական ցանկություն, գենիտալ ռեակցիա

Ժամանակակից սեռագիտության տեսանկյունից կանանց սեքսուալ խանգարումների էթիոպաթոգենեզում համընդհանուր նշանակության է արժանացել եռաբաղադրիչ հասկացական մոդելը [2, 7]: Մասնավորապես սեռական խանգարումների կլինիկական վերլուծությունը կատարվում է՝ ելնելով սեռական առողջության կենսաբանական, հոգեբանական՝ աֆեկտիվ և կոգնիտիվ, ինչպես նաև սոցիալական հիմքերից [27]: Մյուս կողմից, հոգեֆիզիոլոգիական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ կանանց կոպուլյատիվ ցիկլի գենիտոսեզմենտար բաղադրիչի և հոգեկան բաղադրիչի միջև համահարաբերակցական կապերը միանշանակ չեն և տարբերվում են մի սուբյեկտից մյուսը, ինչպես նաև միևնույն սուբյեկտի ներսում [1, 15]: Փորձարարական պայմաններում սեռապես առողջ կանանց մոտ գենիտալ արձագանքման ռեակցիա հնարավոր է հարուցել անգամ սեռապես ոչ նպաստավոր գրգիռներից, որոնք առաջացնում են բացասական աֆեկտ [19]: Այս նույն գրգիռները չեն բերում սուբյեկտիվ գրգռման զգացողության՝ մարմնական արձագանքի միաժամանակյա առկայության պարագայում, ինչը խոսում է այն մասին, որ առավել ամուր կապ գոյություն ունի սեռական գրգիռների և գենիտալ բաղադրիչի, քան այդ նույն գրգիռների և սուբյեկտիվ գրգռման զգացողության միջև: Հոգեֆիզիոլոգիական հետազոտությունները փաստում են նաև, որ սեռական գրգիռները կրում են մեկից ավելի իմաստներ և կարող են հարուցել մեկից ավելի հույզեր՝ սեռական գրգռման հույզի հետ մեկտեղ, ընդ որում, սեռական գրգռման հույզը կարող է հանդես գալ թե դրական, թե բացասական հույզերի հետ միաժամանակ:

Բացասական աֆեկտի և գենիտալ գրգռման ռեակցիայի միջև

ամուր կապի գոյությունը թերևս էվոյուցիոն տեսակետից նպատակահարմար է, այն իմաստով, որ հակառակ սեռի ներկայությամբ օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական պատրաստվածությունը վերարտադրողության ամուր հիմք է ստեղծում: Ինչ վերաբերում է սուբյեկտիվ գրգռմանը՝ այստեղ սեռային գրգիռների և սուբյեկտիվ գրգռվածության միջև գործում են շատ հակասական և պարադոքսալ կապեր: Բացասական աֆեկտի և հատկապես դեպրեսիաների ժամանակ, սովորաբար դիտվում է սուբյեկտիվ գրգռման բացակայություն, ինչը կարելի է բացատրել ինչպես էնդոգեն մետաբոլիկ փոփոխություններով, որոնք ուղեկցում են նմանատիպ վիճակները, այնպես էլ անձի կոգնիտիվ-աֆեկտիվ պրոցեսների անձնային առանձնահատկություններով [30]: Սակայն ինչպես հասկանալ կլինիկական և փորձարարական պայմաններում հանդիպող հակառակ երևույթը՝ երբ բացասական աֆեկտի ժամանակ ի հայտ է գալիս սուբյեկտիվ արտահայտված սեռական գրգռում՝ գենիտալ բաղադրիչի ուղեկցությամբ կամ դրա բացակայությամբ:

Այսպես օրինակ, ընդունված է համարել, որ տազնապը սեռական գրգռվածության վրա ունի բացասական ազդեցություն, մարդը չի կարող սեռական գրգռում ապրել, երբ նա լարված է, տազնապի մեջ է [13]: Այս տրամաբանությունը հիմնված է սեռական օրգանների վրա վեգետատիվ նյարդային համակարգի երկու բաժինների հակադարձ ազդեցության վրա. սիմպաթիկ համակարգի ակտիվացումն ունի անոթասեղմիչ ազդեցություն, ինչը չեզոքացնում է սեռական գրգռման ռեակցիան, քանի որ վերջինիս հիմքում ընկած է անոթների լայնացման պարասիմպաթիկ մեխանիզմը: Սակայն այսօր պարզ է դարձել, որ մեր նմանատիպ պատկերացումները շատ պարզունակ և մեխանիկական են ու չեն արտացոլում իրականությունը [5]: Այսօր ապացուցված է, որ միանշանակ չէ կապը տազնապի, սեռական գրգռման գենիտալ բաղադրիչի և սուբյեկտիվ գրգռման զգացողության միջև [6, 9, 14, 17, 26]:

Նմանատիպ պատկեր է դիտվում նաև դեպրեսիվ տրամադրության և սեռական գրգռման գուգորդման դեպքում: Ընդունված է համարել, որ դեպրեսիվ տրամադրությունը կանանց սեքսուալ դրսևորումների վրա թողնում է արգելակող ազդեցություն [8]: Դեպրեսիան մի կողմից հանդես է գալիս իբրև սեռական խանգարումները պայմանավորող, իսկ մյուս կողմից և, բավական հաճախ, դրանց հետևանքը հանդիսացող և սեռական խնդիրը խորացնող հոգեկան խնդիր [10]: Ամենից հաճախ դեպրեսիվ տրամադրության հետ հանդես է գալիս կանանց սեռական ցանկության կորստի խնդիրը կամ ինչպես ընդունված է ասել՝ սեռական ցանկության (հետաքրքրության) դիսֆունկ-

ցիան: Schreiner-Engel & Schiavi հետազոտել են սեռական ցանկության իջեցումով դիմած մի խումբ տղամարդկանց և կանանց: Թեև հետազոտման պահին նրանք դեպրեսիա չեն ունեցել, այնուհանդերձ անամնեզում զգալիորեն բարձր է եղել տարած դեպրեսիայի ցուցանիշը [29]: Սովորաբար, դեպրեսիվ էպիզոդի սկիզբը համընկնում կամ անմիջապես նախորդում է սեռական ցանկության իջեցմանը:

Frohlich & Meston իգական սեռի ուսանողների շրջանում իրականացրած հետազոտության ժամանակ՝ օգտվելով Beck Depression Inventory (BDI) հարցարանից, առանձնացրել են 20 և ավելի միավոր ունեցողներին, համեմատության մեջ դնելով հսկիչ խմբի հետ, ովքեր ունեցել են BDI –ի 3 և դրանից ցածր ցուցանիշ, ու եկել են այն բացահայտմանը, որ դեպրեսիա ունեցող կանայք նշում են սեռական գրգռման ավելի ցածր մակարդակ, օրգազմ ապրելու դժվարություն, հաճույքի և սեռական բավարարվածության բացակայություն [12]: Սակայն ի համեմատ հսկիչ խմբի այս կանայք նշում են ինքնաբավարմամբ զբաղվելու ավելի արտահայտված ցանկություն:

Նմանատիպ տվյալներ են հաղորդում նաև Cyranowsky et al., ովքեր հետազոտել են միջին տարիքի կանանց՝ մանիակալ-դեպրեսիվ խանգարման անամնեզով: Այդ կանանց մեջ դեպրեսիվ խանգարում ունեցողները նշում են ձեռնաշարժության ավելի բարձր ակտիվություն, ինչը փոխհատուցման միջոց համարել չի կարելի, քանի որ զույգի հետ հարաբերության ժամանակ հաճույքի ուժգնության տարբերություն չի գրանցվում [11]: Frohlich & Meston ենթադրում են, որ ձեռնաշարժությունը այդ կանանց տրամադրությունը կարգավորող ինքնահանգստացնող միջոց կարող է լինել [12]:

Mathew & Weinman դեպրեսիվ խանգարում ունեցող երկու սեռերի 57 ներկայացուցիչների մոտ հայտնաբերել են, որ 31% –ը կորցրել են իրենց սեռական հետաքրքրությունը, իսկ 22%-ը նշում են սեռական հետաքրքրության աճ [21]: Նմանատիպ հետազոտություն է արել նաև Angst-ը և բացահայտել, որ կանանց 8,8%-ն են նշում բարձր սեռական հետաքրքրություն, ի համեմատ 35,3%-ի, ովքեր ունեն իջած սեռական հետաքրքրություն (ի տարբերություն ոչ-դեպրեսիվ խմբի մոտ, համապատասխանաբար 1,7% և 31,6% ցուցանիշների) [3]:

Մյուս հետազոտողները չեն գտել որևէ կապի առկայություն բացասական տրամադրության և՛ թե՛ գենիտալ, թե՛ սուբյեկտիվ սեռական գրգռման միջև [25, 28]:

Սեռական գրգռման և ցանկության վրա հույզերի և տրամադրությունների ազդեցության մասին գիտական շատ ավելի մեծ թվով փաստեր կան փորձարարական պայմաններում կատարված հետազոտություններից, սակայն հիմնականում դրանք վերաբերում են տագնա-

պահարույց հոգեվիճակների ազդեցությանը: Փորձարարական պայմաններում հարուցված դեպրեսիվ ռեակցիայի և սեռական դրսևորումների փոխհարաբերության ուսումնասիրումը շատ ավելի սահմանափակ է, այն էլ դրանցում ստացված արդյունքները դարձյալ միանշանակ չեն: Այս հետազոտություններում օգտագործվել է տրամադրության արհեստական ստեղծման մեթոդը՝ երաժշտության լսումով կամ ֆիլմի դիտումով:

Այսպես օրինակ, Wolchick et al. բացահայտել են, որ դեպրեսիվ տրամադրություն առաջացնող ֆիլմի նախնական ցուցադրությունը թուլացնում և իջեցնում է ավելի ուշ ցուցադրվող երոտիկ ֆիլմին տված սեքսուալ ռեակցիաները, սակայն այս հետազոտությունը կատարված է տղամարդկանց հետ [31]: Նմանատիպ հետազոտություն կատարել են նաև Meisler & Carey, հատուկ մեթոդի օգնությամբ (Welten Mood Induction Procedure) ստեղծելով դրական և բացասական տրամադրություններ, նրանք գնահատել են տղամարդկանց էրեկցիան և սուբյեկտիվ գրգռման ռեակցիան և եկել այն եզրահանգմանը, որ բացասական տրամադրությունն ուշացնում և դժվարացնում է միայն սուբյեկտիվ գրգռման ռեակցիան, մինչդեռ գենիտալ գրգռումը մնում է անփոփոխ [23]: Նմանատիպ արդյունքերի է հանգել նաև մեկ այլ հետազոտող, նշելով, որ դրական տրամադրությունը խթանում է էրեկցիան և սուբյեկտիվ գրգռումը ի տարբերություն հսկիչ խմբի, ովքեր ունեն չեզոք տրամադրություն, մինչդեռ բացասական տրամադրությունը իջեցնում է սուբյեկտիվ գրգռումը, անձեռնմխելի թողնելով գենիտալ ռեակցիան [24]:

Կանանց հետ փորձարարական պայմաններում տրամադրության ստեղծումով սեքսուալության ուսումնասիրում կատարել են Kuffel & Heiman, որտեղ գենիտալ գրգռման ռեակցիան որոշվել է հեշտոցային արյան ամպլիտուդի չափումով, իսկ տրամադրությունը հարուցվել է դրական կամ բացասական իմաստ կրող պնդումների հնչեցմամբ: Ի սկզբանե նրանք կանանց բաժանել են երկու խմբի, ըստ BDI-հարցարանով որոշված դեպրեսիայի մակարդակի չափի, մի խմբում ընդգրկվել են 9 և դրանից քիչ ցուցանիշով կանայք, մյուսում՝ չափավոր կամ միջին մակարդակի դեպրեսիա ունեցողները: Դրական պնդումը ասոցացվել է բարձր սուբյեկտիվ գրգռման, իսկ բացասականը՝ ընկճված սուբյեկտիվ գրգռման հետ, իսկ հեշտոցային ռեակցիան դրսևորվել է քիչ տարօրինակ ձևով, այն ավելի արտահայտված է եղել այն դեպքերում, երբ երոտիկ ֆիլմի դիտմանը նախորդել է բացասական պնդման հնչեցումը, իսկ դրական պնդման դեպքում հաջորդող ֆիլմի դիտումը նույն ձևով է ազդել գենիտալ գրգռման վրա: Ընդհանուր առմամբ կանանց մոտ չի գրանցվել դրական համահարաբերակցություն

գենիտալ գրգռման և սուբյեկտիվ գրգռման միջև, ինչպես նաև կանանց երկու խմբերում չի դիտվել վիճակագրորեն հավաստի կապ վերոնշյալ բոլոր էֆեկտների համար [18]:

Bancroft et al. կողմից մշակվել է հատուկ հարցարան՝ Mood and Sexuality Questionnaire – տրամադրության և սեքսուալության հարցարան, որով գնահատվում է այդ երկուսի կապը [4]: Չորս հարցից բաղկացած այդ հարցարանը ուսումնասիրում է տագնապի/լարվածության և դեպրեսիայի/տխրության ազդեցությունը սեռական ցանկության ուժգնության և սեռական արձագանքման ռեակցիայի վրա: Ի տարբերություն գրականության մեջ առկա մյուս բոլոր հետազոտությունների այս հեղինակները փորձ են արել ուսումնասիրել տրամադրության և սեռականության կապը ոչ թե արհեստական ձևով հարուցված տրամադրություններով, այլ կյանքի բերումով ի հայտ եկած տրամադրությունների ժամանակ: Հետազոտությունը իրականացրել են թե կանանց, թե տղամարդկանց շրջանում: Կանանց դեպքում ամենաբարձր դրական կապ գրանցվել է տագնապային տրամադրության և սեռական արձագանքման ռեակցիայի միջև [20]: Փորձելով բացատրել տրամադրության և սեռական ակտիվության կապը այս հետազոտողները հիմնվում են հենց իրենց կողմից մշակված սեռական ակտի Dual Control մոդելին. դեպրեսիվ տրամադրությունը ենթադրում է՝ գրգռման պրոցեսների թուլացում և արգելակման բարձրացում: Հեղինակները ենթադրում են, որ բոլոր այն դեպքերում, երբ առկա է օրգանիզմի անհատական հակվածություն դեպի արգելակման պրոցեսների թուլությունը, դիտվում է նեգատիվ աֆեկտի պարադոքսալ ազդեցություն՝ սեռական ցանկության բարձրացմամբ: Ընդ որում այս պարադոքսալ ազդեցությունը նկատվել է ավելի երիտասարդ հասակում գտնվող ընտրանքի պարագայում [4]:

Մյուս բացատրությունը, որով փորձ է արվում հասկանալ բացասական տրամադրության ազդեցության փոփոխականությունը, կոգնիտիվ գործառույթի դերակատարման շեշտադրումն է և հատկապես նշվում է, որ սեռական ոլորտին վերաբերող բացասական կոգնիցիաների դերը վեգետատիվ լարվածության ֆոնի վրա սրում է այդ լարվածության ախտաբանական ազդեցությունը, քանի որ ուշադրության կենտրոնացումը սեռական գրգիռներից տեղափոխվում է այդ բացասական կոգնիցիաների վրա և խախտում սեռական գրգռման ֆիզիոլոգիան [30]: Այսպիսով կարևորություն է տրվում ուշադրությանը, հատկապես այն, թե ինչի վրա է կենտրոնանում ուշադրությունը՝ որ տեսակի կոգնիցիաների՝ գրգռմանը նպաստող, թե խանգարող: Կան հետազոտություններ, որոնք ցույց են տալիս եսի գիտակցման դերը կանանց սեռական գրգռման և սեռական վարքի կազմակերպման

գործընթացում և հատկապես նշում են, որ ինքագիտակցումը այն նախապայմանն է, որով հնարավոր է դառնում սեռական գրգռման առաջացումը և կառավարելիությունը կամային որակներով [22]:

Վերջերս կատարված մի հետազոտության ժամանակ, որտեղ կիրառվել է հարցարանների օգնությամբ տրամադրության և սեքսուալության տարբեր դրսևորումների միջև կապերի ուսումնասիրում, հետազոտվել են տարբեր սեռային կողմնորոշում ունեցող տղամարդիկ և հետերոսեքսուալ կանայք: Պարզվել է, որ հոմոսեքսուալ տղամարդիկ և հետերոսեքսուալ կանայք դեպրեսիվ տրամադրության ժամանակ ավելի քիչ են ունենում սեռական գրգռման և ցանկության աճ, քան հետերոսեքսուալ տղամարդիկ, ինչպես նաև դրական համահարաբերակցություն է գրանցվել դրական տրամադրության և սեքսուալ ցանկության բարձրացման միջև միևնույն խմբերի համար [16]:

Ընդհանրացնելով գրականության վերոշարադրյալ վերլուծությունը՝ կարելի է ասել, որ դեպրեսիվ տրամադրությունը տարբեր կերպ է անդրադառնում կանանց սեքսուալ ֆունկցիայի վրա: Գիտական հետազոտություններում տարբեր գործոններ են ուսումնասիրվել՝ բացատրելու համար նեգատիվ աֆեկտի փոփոխական ազդեցության պատճառները: Կատարված կլինիկական հետազոտություններում, հիմնականում ուսումնասիրվել է դեպրեսիվ տրամադրության ազդեցությունը կանանց սեքսուալ դրսևորումների և վարքի վրա: Երբևէ ուշադրության չի արժանացել, թե ինչպիսի դեր է խաղում կանանց էրոտիկ լիբիդոյի վաղ տարիքային արթնացումը նեգատիվ աֆեկտի նկատմամբ սեքսուալության դրսևորած հակազդեցության վրա: Էրոտիկ լիբիդոյի արթնացման տարիքի կարևորությունը և կլինիկական գնահատման անհրաժեշտությունը նրանում է, որ իր բնույթով՝ սեռական այս դրսևորումը միաժամանակ իր մեջ ներառում է թե մարմնական, թե հոգեւոցիալ գործոններ: Այսինքն, այստեղ մենք գործ ունենք տարիքային այն կիզակետի հետ, երբ հիմնադրվում է սեքսուալության ձևավորման հենքը՝ իր սոմատիկ, աֆեկտիվ և վարքային ենթակառույցներով: Ուստի տարիքային այս կիզակետը, լինելով սեքսուալության զարգացման կրիտիկական շրջան, գիտական մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում:

Поступила 25.05.15

Женские сексуальные проявления при депрессивном настроении

Н.Р. Нерсисян

В данной статье подробным образом изложен обзор научной литературы по вопросу влияния депрессии на женские сексуальные проявления. Исследованные статьи можно разделить на три группы, исходя из того, каким образом поставлен вышеуказанный вопрос:

- а) клинические исследования женских сексуальных проявлений при различных сексуальных расстройствах с сопутствующей депрессией;
- б) экспериментальные исследования воздействия искусственно провоцируемой депрессии на женские сексуальные проявления;
- в) исследования взаимосвязи женских сексуальных проявлений и пониженного настроения, фокусируя при этом внимание на индивидуальные различия сексуальных реакций.

Указана парадоксальная связь между депрессией и увеличением уровня сексуального влечения и интенсивности сексуального возбуждения. Представлены некоторые вероятные механизмы данной парадоксальной связи.

Female sexual manifestations in depressive mood

N. R. Nersisyan

This article represents a review of literature concerning the problem of negative mood impact on female sexuality. The referred works could be distributed into three groups according to how the problem is considered: a) the association between clinical mood disorders and female sexual function, b) the impact of experimentally induced negative mood on sexual response and sexual manifestations, c) non-clinical negative mood relation to female sexual manifestations, with special emphasis on individual differences. A paradoxal relationship between negative mood and female sexuality is stated, and some explanations for this paradoxal pattern are suggested.

Գրականություն

1. *Васильченко Г.С.* Общая сексопатология. М., 2003.
2. *Кришталь В.В., Григорян С.Р.* Сексология. Учебное пособие. М., 2002.
3. *Angst J.* Sexual problems in healthy and depressed persons. *International Clinical Psychopharmacology*, 1998, 13 (suppl 6): S1-S4.

4. *Bancroft J., Janssen E., Strong D. et al.* The Relation Between Mood and Sexuality in Heterosexual Men. *Archives of Sexual Behavior*, 2003, Vol. 32, 3 June 2003, p. 217–230.
5. *Barlow D. H., Sakheim D. K. & Beck J. G.* Anxiety increases sexual arousal. *Journal of Abnormal Psychology*, 1983, 92, p. 49–54.
6. *Barlow D.H.* The causes of sexual dysfunction: the role of anxiety and cognitive interference. *Journal of consulting and clinical psychology*, 1986, 54:140-148.
7. *Basson R.* Biopsychosocial models of women's sexual response: Applications to management of "desire disorders". *Sexual Relationship Ther.*, 2003, 18:107–15.
8. *Beck A.T.* Depression. *Clinical, Experimental and Theoretical Aspects.* Staples Press, London, 1967, 37, p. 1311–1316.
9. *Bradford A., Meston C.M.* The impact of anxiety on sexual arousal in women. *Behaviour Research and Therapy*, 2006, 44:1067–1077.
10. *Cassidy W. I., Flanagan N.B., Spellman M. et al.* Clinical observations in manic depressive disease. *Journal of the American Medical Association*, 1957, 164: 1535-1546.
11. *Cyranowski J.M., Bromberger J., Youk A. et al.* Lifetime depression history and sexual function in women at midlife. *Archives of Sexual Behavior*, 2004, 33: 539-548.
12. *Frohlich P., Meston C.* Sexual functioning and self-reported depressive symptoms among college women. *Journal of Sex Research*, 2002, 39: 321-3254.
13. *Hale V.E., Strassberg D.S.* The role of anxiety in sexual arousal. *Archives of Sexual Behavior*, 1990, 19: 569-581.
14. *Hoon P., Wincze J. P., & Hoon E.* A test of reciprocal inhibition: Are anxiety and sexual arousal in women mutually inhibitory? *Journal of Abnormal Psychology*, 1977, 86, p. 65–74.
15. *Janssen E., Everaerd W. et al.* Automatic Processes and the appraisal of sexual stimuli: toward an information Processing model of sexual arousal. *The Journal of Sex Research*, 2000, vol. 37, 1, p. 8-232.
16. *Janssen E., Kathryn R. et al.* Individual Differences in the Effects of Mood on Sexuality: The Revised Mood and Sexuality Questionnaire (MSQ-R) *J. Sex Res.*, 2013, 50(7): 676–687.
17. *Koukounas E., & McCabe M. P.* Sexual and emotional variables influencing sexual response to erotica: A psychophysiological investigation. *Archives of Sexual Behavior*, 2001, 30, p.393–408.
18. *Kuffel S.W., Heiman J.R.* Effect of depressive symptoms and experimentally adopted schemes on sexual arousal and affect in sexually healthy women. *Archives of Sexual Behavior*, 2006, 35: 163-178.
19. *Laan E., & Everaerd W.* Determinants of female sexual arousal: Psychophysiological theory and data. *Annual Review of Sex Research*, 1995, 6, p. 32-763.
20. *Lykins A., Janssen E., Graham C.* The relationship between negative mood and sexuality in heterosexual college women and men. *Journal of Sex Research*, 2003, 2006;43:136–143.
21. *Mathew R.J., Weinman M.L.* Sexual dysfunction in depression. *Archives of Sexual Behavior*, 1982, 11: 323-328.
22. *Meston C. M.* The effects of state and trait self-focused attention on sexual arousal in sexually functional and dysfunctional women. *Behavior Research and Therapy*, 2006, 44:515-532.
23. *Meisler A.W., Carey M.P.* Depressed affect and male sexual arousal. *Archives of Sexual Behavior*, 1991, 20: 541-554.
24. *Mitchell W.B., Marten P.A., Williams D.M. et al.* Effects of positive and negative mood on sexual arousal in sexually functional males. *Archives of Sexual Behavior*, 1998, 27:197-207.
25. *Nobre P.J., Wiegel M., Bach A.K., Weisberg R.B. et al.* Determinants of sexual arousal and accuracy of its self-estimation in sexually functional males. *J. Sex. Res.*, 2004, 41(4):363-71.
26. *Palace E. M., & Gorzalka B. B.* The enhancing effects of anxiety on arousal in sexually functional and dysfunctional women. *Journal of Abnormal Psychology*, 1990, 99, p. 403–411.

-
27. *Rosen R. C. & Beck J. G.* Patterns of sexual arousal. New York: The Guilford Press, 1988.
 28. *Rowland D.L., Cooper S.E., Slob A.K.* Genital and psychoaffective response to erotic stimulation in sexually functional and dysfunctional men. *J. Abnorm. Psychol.*, 1996, 105(2):194-203.
 29. *Schreiner-Engel P., Schiavi R.C., Vietorisz D. et al.* Lifetime psychopathology in individuals with low sexual desire. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1986, 174: 646-651.
 30. *Wiegel M., Scepkowski L.A., Barlow D.H.* Cognitive-affective processes in sexual arousal and sexual dysfunction. In: Janssen E. *Sexual Psychophysiology*. Indiana University Press, Bloomington, 2007, p. 143-165.
 31. *Wolchick S.A., Beggs V.E., Wincze J.P. et al.* The effect of emotional arousal on subsequent sexual arousal in men. *Journal of Abnormal Psychology*, 1980, 89: 595-598.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.858

**Соотношение возбуждательных и депрессорных
синаптических процессов в нейронах гиппокампа,
амигдалы и ядра Мейнерта в динамике развития
болезни Альцгеймера на модели,
индуцированной А β 25-35**

А.В. Варданян

*Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА
0025, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, гиппокамп, амигдала, ядро Мейнерта, одиночная спайковая активность

Представлены доказательства токсического разрушительного воздействия растворимых олигомеров А β на межклеточные нейротрансмиттерные сигналы, ведущие к редукции синаптической интеграции [7]. Однако неизвестно иницируют ли они торможение синаптической пластичности, потерю синапсов и гибель нейронов при болезни Альцгеймера (БА) [11]. Согласно гипотезе «амилоидного каскада», в гиппокампе (Г) и коре мозга с возрастом неравномерное распределение продукции и/или очистки А β приводит к ее аккумуляции и агрегации, содействующих нейродегенеративному каскаду с оксидативным стрессом, повреждением и потерей нейронов [6]. Показано, что олигомерные и фибриллярные формы А β вызывают нарушение длительной потенциации, синаптическую дисфункцию и ускоряют формирование нейрофибриллярных нитей [11]. Полагается, что активация компенсаторных механизмов не только способна сдерживать развитие патологического процесса, но может быть использована для профилактики и лечения БА. Компенсаторные механизмы включают образование антител к β -амилоиду, синтез нейропротекторных белков, активацию антиоксидантных систем и проонкогенов, тормозящих апоптоз, индукцию нейрогенеза, спраутинг терминалей нейронов, увеличение «плотности» рецепторов нейромедиаторов. Даже процесс образования бляшек может носить компенсаторную функцию, поскольку снижает уровень наиболее токсичных протофибрилл А β . Однако с возникновением клинических признаков компенсаторные механизмы, как правило, истощены. В частности, снижение ингибиции в гиппокампе крыс могло быть следствием селективной потери ГАМКергических нейронов

[13]. К тому же нейрогенез в зрелом мозге также находится под ГАМКергическим контролем [2]. Представляет интерес тот факт, что Г способен в течение всей жизни генерировать новые нейроны благодаря кортикостерону – наиболее мощному из содействующих этому факторов [14]. Более того, новые нейроны развивают свойства функциональных нейронов, способность запускать потенциал действия и обретать синаптические входы с вовлечением в нейрональные сети [5]. В итоге, согласно модели функциональной роли зрелого нейрогенеза в механизмах памяти: а) новые нейроны могут разрушить существующую нейрональную сеть с целью формирования новых синаптических кругов, с потерей предшествующей памяти; б) интеграция новых нейронов в нейрональную сеть, для замещения погибших, может обеспечить консолидацию памяти; в) новые нейроны могут усиливать длительную потенциацию либо повышением числа синапсов, либо подавлением ГАМКергических входов в перфорантный путь [8]. Дальнейшие изучения модуляции Аβ-индуцированных модификаций синаптической функции и пластичности нуждаются в оценке роли адаптивных изменений с учетом противоречивых данных [12].

Целью исследования явилось изучение механизмов развития синаптических процессов в структурах первичной-третичной памяти мозга, в качестве синаптической потенциации и депрессии, на амилоидной модели БА.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 23 половозрелых крысах-самцах Альбино, массой 200–250 г, в 2 сериях экспериментов: 1 – на интактных (n=8); 2 – на модели БА, индуцированной билатеральным интрацеребровентрикулярным (ИЦВ) введением А_{25–35} (n=15). Проведено изучение активности нейронов Г, амигдалы (Ам) и ядра Мейнерта (ЯМ) на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) энторинальной коры мозга (ЭК) и Г. Все эксперименты проводили согласно «Правилам ухода за лабораторными животными» (публикации NIH за № 85-23, исправленной в 1985 году). Для создания модели БА билатерально ИЦВ инъецировали токсический олигомер Аβ_{25–35}, согласно координатам стереотаксического атласа [9] (AP–1, L±1.5, DV+3.5 мм), по 3 мкл 10⁻⁹ М фрагментов А_{25–35} (1 мг/мл при t 37°C, агрегированного в течение 4 дней) (Maurice, 1998) и выдерживали до острого эксперимента 12-28 нед. Операции проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг, в/б), операционное поле обрабатывали 0,1 % бициллином. В остром опыте животных дополнительно обездвиживали 1% дитилином (25 мг/кг, в/б) и переводили на искусственное дыхание. После краниотомии стереотаксически ориентированный раздражающий электрод вживляли в ипсилатеральную ЭК (AP–11, L±3.5, DV+4.0 мм) и Г (AP–3,5, L±2.0, DV+4.0 мм), а стеклянный отводящий микроэлектрод с диаметром

кончика 1 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, погружали в Г (AP–3.5, L±2.0, D+4.0 мм), Ам – Rostral amygdalopiriform area (AP–3.24, L±5.4-5.8, DV+9.5-10.2 мм) и ЯМ (AP–1.8, L ± 3.0, DV+7.4 мм). В целом, была зарегистрирована активность 876 нейронов: из Г (236), Ам (382) и ЯМ (258). ВЧС (100 Гц в течение 1 сек) ЭК и СА1 Г осуществляли посредством прямоугольных толчков тока длительностью 0,05 мс и силой 0.10–0.16 и 0.16–0.18 мА.

Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности нейронов Г (31), Ам (89), ЯМ (80) в норме и на модели БА нейронов Г (205), Ам (293), ЯМ (178). On-line регистрацию производили на основе программы, обеспечивающей селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации, с последующим выводом «растеров» пре- и постстимульного спайкинга от множества нейронов, а также диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Импульсный поток после селекции подвергался программному математическому анализу. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average). Для определения статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия стимула использовался непараметрический критерий проверки однородности двух независимых выборок – двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test). Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 20-секундный интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность – z-тест. Сравнение критических значений с табличными значениями нормального распределения при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001 (для различных испытаний), показывает, что в результате ВЧС для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имеется статистически значимое изменение, как минимум с уровнем значимости 0.05.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ импульсной активности одиночных нейронов Г, Ам и ЯМ в норме (n=200) и на модели БА спустя 12-28 нед. (n=676) выявил формирование возбуждательных и депрессорных ответов в нейронах Г и Ам на ВЧС ЭК, нейронов Ам и ЯМ на ВЧС Г, в виде тетанической потенциации (ТП) и депрессии (ТД), с последующими посттетаническими смешанными одно- и разнонаправленными проявлениями активности в виде ПТП и ПТД, исчисляемых на основе усредненного количества спайков (PETH) с пересчетом в межимпульсные интервалы и частоты в Гц (Frequency Average).

По сравнению с престаимпульным уровнем депрессорные постстимульные проявления активности нейронов Г на ВЧС ЭК выявлялись в следующих пределах. Спустя 12 нед. после введения Аβ 25-35 ТД в депрессорной последовательности исчислялась в пределах 3-кратного занижения престаимпульной активности, равного норме (3-кратного), в депрессорно-возбудительной последовательности – выше нормы порядка 4-кратного; спустя 15-16 нед. ТД нейронов Г в ТД ПТД достигала 3-кратного занижения, равного норме; через 28 нед. – 4-кратного занижения, выше нормы (рис. 1 А). ТД в ТД ПТП спустя 12 нед. определялась порядка 4-кратного занижения, выше нормы (3-кратного) и 3-кратного – через 15-16 и 28 нед., равного норме (рис. 1 Б). Спустя 12 нед. ТД в ТД ПТД нейронов Ам на ВЧС ЭК исчислялась в пределах 23-кратного занижения, в то время как в норме она достигала 4.25-кратного, т.е. намного ниже, а в ТД ПТП – 22-кратного, также выше нормы (10-кратного) (рис. 1 В, Г). В нейронах Ам на ВЧС Г спустя 12, 13, 16 и 18 нед. ТД в ТД ПТД определялась порядка 3.5-, 2-, 3- и 3-кратного занижения, соответственно, что оказалось преимущественно выше нормы (2-кратного); ТД в ТД ПТП – в пределах 3-, 1-, 2- и 2-кратного занижения, соответственно, что в сравнении с нормой (2-кратного) сначала превысила ее, затем достигла уровня нормы (рис. 1 Д, Е). Наконец, в нейронах ЯМ на ВЧС Г ТД в ТД ПТД спустя 12 нед. достигала 2.5-кратного занижения, через 22 нед. 2-кратного уровня, спустя 28 нед. – 2.5-кратного, что в сравнении с нормой (4-кратного), с удлинением срока испытания так и не превысила ее; ТД в ТД ПТП спустя 12, 22 и 28 нед. достигла значений 2.5-, 2- и 3-кратного, соответственно, с той же тенденцией прогрессии во времени, но уже с превышением нормы (порядка 2-кратного) (рис. 1 Ж, З). Таким образом, в соответствующих посттетанических последовательностях тетанические депрессорные процессы в нейронах Г на ВЧС ЭК нарастали с удлинением сроков испытаний, превышая норму и приравниваясь к ней, со значительным превалированием в нейронах Ам на ВЧС ЭК, с относительно низким превалированием и приравниванием к норме на ВЧС Г и ниже и выше нормы в нейронах ЯМ на ВЧС Г (рис. 1).

Возбудительные постстимульные тетанические реакции (рис. 2) изменялись следующим образом. ТП в возбудительной последовательности (ТП ПТП) в нейронах Г на ВЧС ЭК спустя 12 нед. после введения Аβ 25-35 достигла превышения престаимпульного уровня 8.5-кратно, что оказалось намного выше нормы (3-кратно), через 15-16 и 28 нед. превышение престаимпульного уровня определялось в пределах 2 и 1 раза, соответственно, что было ниже нормы; ТП в возбудительно-депрессорной последовательности (ТП ПТД) в указанные периоды испытаний достигла 3-, 2.25- и 3-кратного превышения, соответственно, намного ниже нормы (12.5-кратного) (рис. 2 А, Б). В нейронах Ам на ВЧС ЭК через 12 нед. ТП в ТП ПТП исчислялась в пределах 10.25-кратного превышения, выше нормы

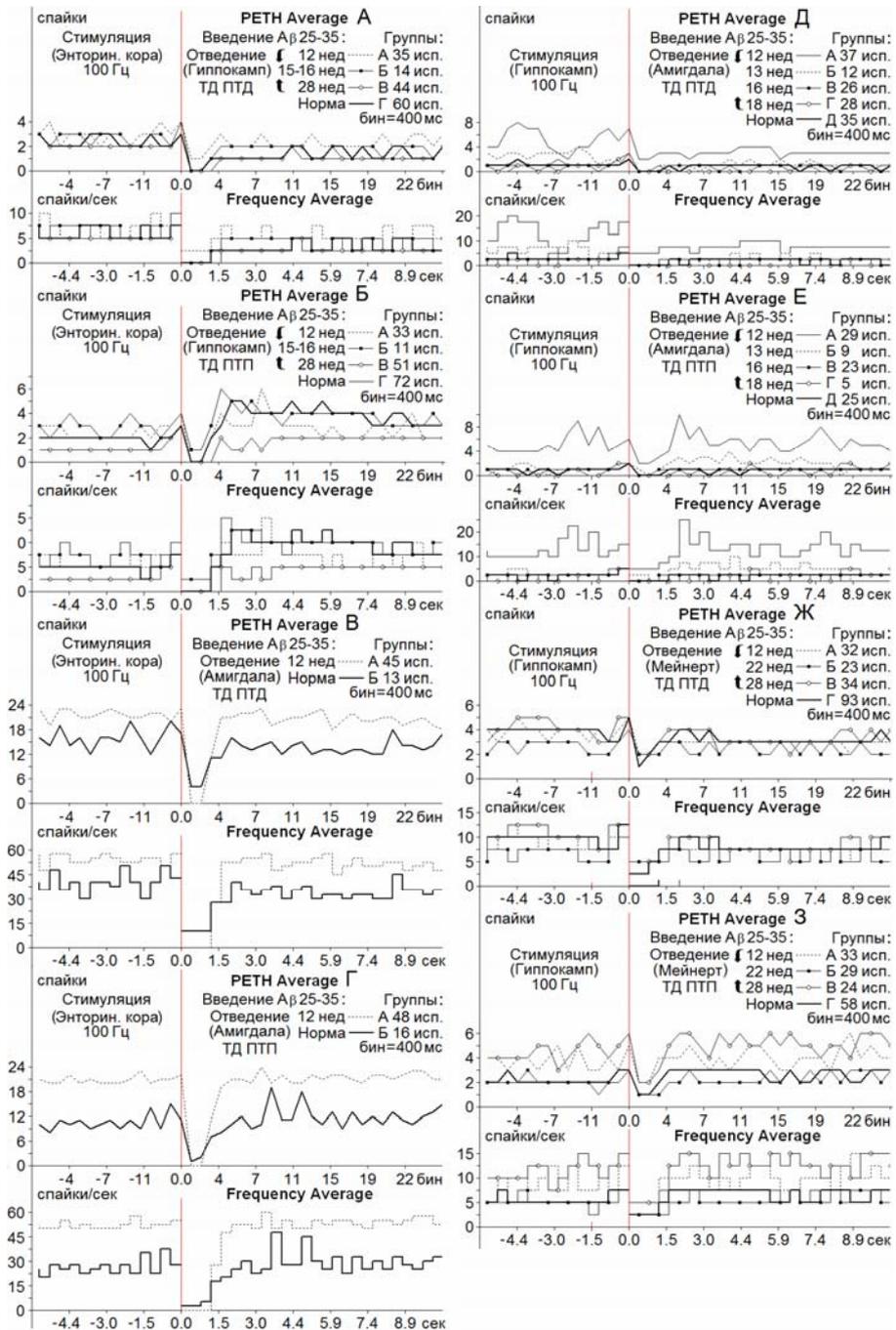


Рис. 1. А-З – комплексные усредненные перистимульные (PETH Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) постстимульной тетанической депрессорной спайковой активности нейронов гиппокампа (А, Б), амигдалы (В-Е) и ЯМ (Ж, З) на ВЧС ЭЖ (А-Г) и гиппокампа (Д-З), в сравнении с нормой (А-З) на модели БА. Остальные обозначения на рисунке

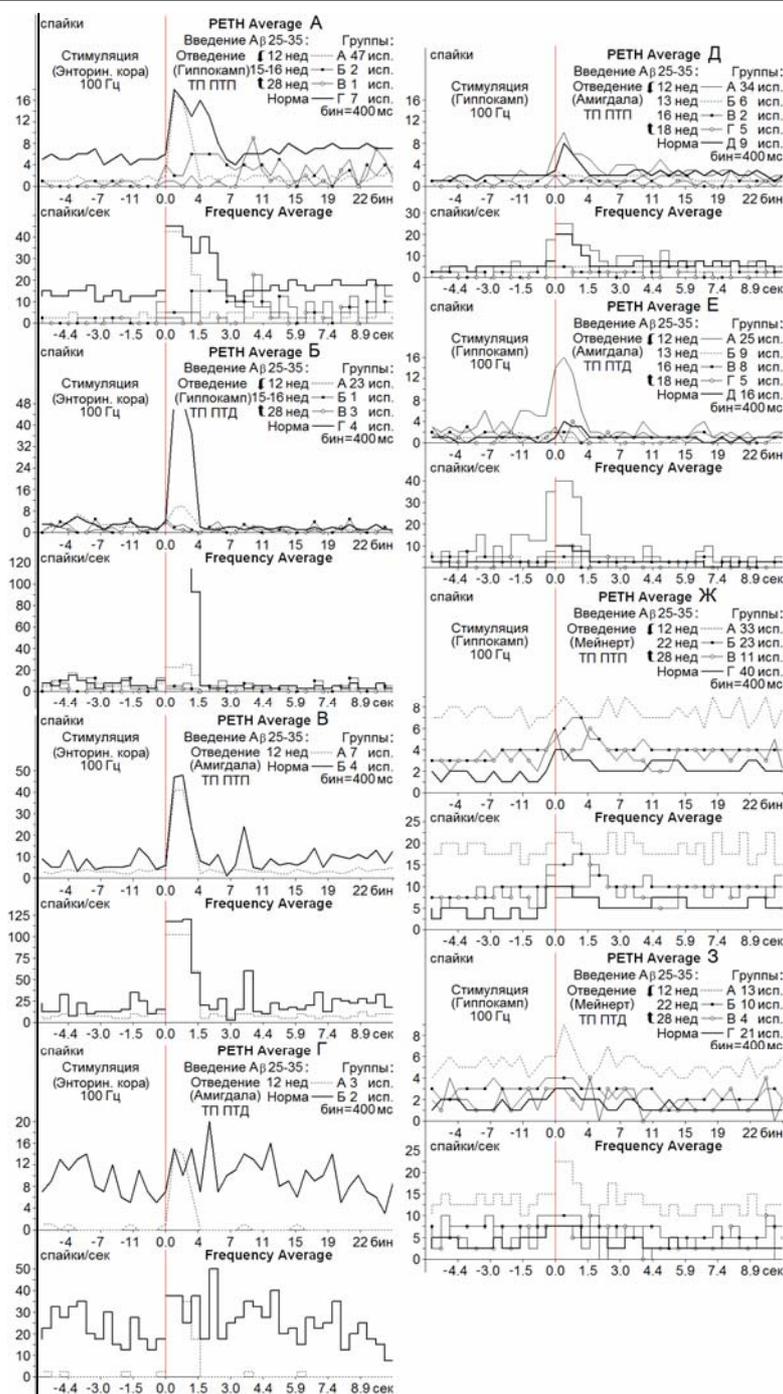


Рис. 2. А-З – комплексные усредненные перистимульные (PETN Average) и гистограммы частоты (Frequency Average) постстимульной тетанической возбудительной спайковой активности нейронов гиппокампа (А, Б), амигдалы (В-Е) и ЯМ (Ж, З) на ВЧС ЭК (А-Г) и гиппокампа (Д-З), в сравнении с нормой (А-З) на модели БА. Остальные обозначения на рисунке

(9.4-кратно); ТП в ТП ПТД достигла 14-кратного превышения, соответственно, намного выше нормы (2.14-кратного) (рис. 2 В, Г). В нейронах Ам на ВЧС Г 12 нед. спустя ТП в ТП ПТП выявлялась порядка 1.43-кратного превышения, 13 и 16 нед. спустя – 1.5-кратного превышения, через 18 нед. – 3-кратного, что было несколько выше нормы (2.66-кратного); ТП в ТП ПТД в те же сроки исчислялась в пределах 1.14-, 1-, 1- и 1-кратного, соответственно, что оказалось намного ниже нормы (3-кратного) (рис. 2 Д, Е). В нейронах ЯМ на ВЧС Г ТП в ТП ПТП через 12, 22 и 28 нед. исчислялась в пределах 1.1-, 1.2- и 1.5-кратного превышения, не достигая нормы (2-кратного); ТП в ТП ПТД в те же сроки – достигала 1.5-, 1.33- и 1.5-кратного превышения, приближаясь к норме (1.5-кратного) (рис. 2, Ж. З). Иными словами, в нейронах Г на ВЧС ЭК возбуждающие тетанические эффекты через 12 нед. оказались в обеих последовательностях значительно выше и ниже нормы, соответственно, через 15-16 и 28-й нед. – превышение достигало уровня ниже и намного ниже нормы в тех же последовательностях. В нейронах Ам на ВЧС ЭК через 12 нед. ситуация оказалась обратной – с незначительным превышением и намного выше нормы. В нейронах Ам и ЯМ на ВЧС Г, в целом, изменения определялись в незначительных пределах. В Ам на ВЧС Г ТП в возбуждающей последовательности, будучи ниже нормы к 12, 13 и 16 нед. испытаний, несколько превысила ее к 18-й нед., а в смешанной – на все время испытаний так и не достигла нормы. Наконец, в нейронах ЯМ на ВЧС Г от 12 до 28 нед., наоборот, превышение не достигало нормы в возбуждающей последовательности, а в смешанной – исчислялось в пределах нормы.

Таким образом, естественным механизмом противодействия нейродегенерации выступает депрессия, которая вначале углубляется, затем спадает. Создается необходимость ее протекторной поддержки с удлинением действия вплоть до восстановления возбуждающих эффектов. Представляет интерес тормозной механизм протекции, опосредованный, в частности, ГАМК, содействующий восстановлению исходного соотношения синаптических процессов. Углубление депрессорных реакций, очевидно, является следствием выдвигания их в качестве протекторных в начальной стадии восстановления. Согласно собственным данным, депрессорные реакции интенсивнее вовлекаются как при неспецифической, так и специфической нейродегенерации [3, 4, 10 и др.]. Более того, изучения на клеточном и сетевом уровнях доказывают, что синаптическое торможение не может оцениваться лишь в качестве противостоящего возбуждению, а обслуживает высоко специфические функции в нервной системе млекопитающих [1]. Отсутствие выраженной депрессии в настоящем исследовании полагает необходимость привлечения фармакологической интервенции с целью ее усиления.

Поступила 22.12.14

**Դրող և արգելակող սինապսային պրոցեսների
հարաբերությունը հիպոթալամուսի, ամիգդալայի և Մեյներտի
կորիզի նեյրոններում Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացման
դինամիկայում՝ Aβ 25-35-ով առաջացրած մոդելի վրա**

Ա.Վ. Վարդանյան

Ինտակտ Ալբինո առնետների (n=8) և Ալցհեյմերի հիվանդության (ԱՀ) ամիլոդայն մոդելի վրա (n=15) կիսախրոնիկ փորձերում 12-28 շաբաթ անց կատարվել է հիպոկամպի (Հ), ամիգդալայի (Ամ) միայնակ նեյրոնների ակտիվության գրանցումը էնտորինալ կեղևի (ԷԿ), Ամ-ի, Մեյներտի կորիզի (Մկ) բարձր հաճախականության գրգռման (ԲՀԳ) ժամանակ: Օn line ընտրությամբ և ծրագրային մաթեմատիկական վերլուծությամբ, ճնշիչ և արգելակիչ տետանիկ (ՏԴ և ՏՊ) և հետտետանիկ (ՏԴ ՊՏԴ և ՏՊ ՊՏՊ) էֆեկտների հիման վրա, կատարվել է Հ-ի, Ամ-ի, Մկ-ի նեյրոնների (n=200) իմպուլսային ակտիվության համեմատական վերլուծություն նորմայում և 12-28 շաբաթ անց (n=676) ԱՀ մոդելի վրա: Ընդհանուր առմամբ գրանցված է 886 նեյրոնների ակտիվություն՝ Հ-ից (n=236), Ամ-ից (n=319) և Մկ-ից (n=258): Տետանիկ ճնշման պրոցեսները համապատասխան հետտետանիկ հաջորդականությամբ Հ-ի նեյրոններում ԷԿ-ի ԲՀԳ ժամանակ աճել են ըստ փորձարկման ժամկետների երկարացման՝ գերազանցելով նորմային և հավասարվելով նրան, նշանակալի գերազանցելով Ամ-ի նեյրոններում ԷԿ-ի ԲՀ գրգռման, համեմատաբար ցածր գերակշռությամբ նորմայի հետ համեմատած Հ-ի ԲՀ-ի գրգռման ժամանակ և ցածր ու բարձր նորմայից ՄԿ-ի նեյրոններում Հ-ի ԲՀ գրգռման ժամանակ: Դրդիչ տետանիկ էֆեկտները Հ-ի նեյրոններում ԷԿ ԲՀԳ ժամանակ 12 շաբաթ անց երկու հաջորդականություններում լինում են նշանակալի բարձր և նորմայից ցածր, համապատասխանաբար 15-16 և 28 շաբաթ անց գերազանցումը հասնում է նորմայից ցածր և առավել ցածր նորմայի մակարդակից՝ միևնույն հաջորդականությամբ: ԷԿ-ի ԲՀԳ ժամանակ Ամ-ի նեյրոններում 12 շաբաթում եղել է հակառակը՝ նորմայից աննշան բարձր: Հ-ի ԲՀԳ ժամանակ Ամ-ի նեյրոններում տետանիկ պոտենցիալայի բարձրացումը դրդական հաջորդականությամբ նորմայից ցածր էր 12-13 և 16 շաբաթների փորձարկումների ժամանակ, որոշ չափով գերազանցում էր 18 շաբաթում, իսկ խառնակազմ հաջորդականություններում փորձերի բոլոր ժամանակներում նորմայի չէր հասնում: Վերջապես, Հ-ի ԲՀԳ ժամանակ Մկ-ի նեյրոններում 12-ից մինչև 28 շաբաթվա ընթացքում, ընդհակառակը, բարձրացումը նորմայի չէր հասնում դրող հաջորդականություններում, իսկ խառնակազ-

մում՝ նորմալի սահմաններում: Նեյրոդեգեներացիայի հակազդեցության ցուցանիշները, մասնավորապես, տետանիկ ճնշման խորացման օրինակով, հիմնականում աճում էին փորձարկումների ժամկետների երկարացման դեպքում՝ գերազանցելով նորմային և հավասարվելով նրան:

Correlation of excitatory and depressor synaptic processes in hippocampal, amygdalar and Meynert nucleus neurons in dynamics of development of Alzheimer's disease induced by A β 25-35

A.V. Vardanyan

In semichronic experiments in intact Albino rats (n=8) on amyloid model of Alzheimer's disease (AD) (n=15) after 12-28 weeks activity registration of single neurons of hippocampus (H) and amygdala (Am) to high frequency stimulation (HFS) of entorhinal cortex (EC), neurons of Am and Meynert nucleus (NM) to HFS of H, by means of on-line selection and software mathematical analysis, based on depressor and excitatory tetanic (TD and TP) and post tetanic (TD PTD and TD PTP) effects, a comparative analysis of impulse activity of neurons H, Am and NM in norm (n=200) and on the model of AD after 12-28 weeks (n=676) was conducted. On the whole, the activity of 886 neurons was registered: from H (236), Am (319) and NM (258). Tetanic depressor processes in corresponding post tetanic successions in neurons of H with elongation of trial periods increased, exceeding the norm and approaching it, with significant prevalence in Am neurons at EC HFS, with relatively low prevalence and equalization to the norm at H HFS and below, and above the norm in NM neurons at H HFS. The excitatory tetanic effects in neurons of H at EC HFS after 12 weeks in both sequences considerably above and below the norm were proved, respectively, after 15-16 and 28 weeks, exceeding the level below and above the norm in the same successions. In neurons of Am at EC HFS after 12 weeks the situation was reverse – their activity was insignificantly and considerably above the norm. In Am and NM neurons at H HFS, on the whole, the changes in insignificant limits were determined. In Am neurons at H HFS the prevalence of tetanic potentiation in excitatory sequences below the norm up to 12, 13 and 16 weeks of trials, to 18 weeks some exceeding were found, and in mixed – at all time of trials did not approach the norm. Finally, in NM neurons at H HFS from 12 up to 28 weeks, conversely, the exceeding in excitatory succession didn't approach the norm and in mixed ones was in the limits of norm. In conclusion, the indicators of counteraction of neurodegeneration, in particular, similar to deepening of tetanic depression, with elongation of trial periods increased, exceeding the norm or equating to it.

Литература

1. Birke G., Draguhn A. No Simple Brake – the Complex Functions of Inhibitory. *Pharmacopsychiatry*, 2010, vol. 43, S1, p. 21–31.
2. Earnheart J.C., Schweizer C., Crestani F. et al. GABAergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states. *J. Neurosci.*, 2007, vol. 27, 14, p. 3845-3854.
3. Galoyan A.A., Khalaj N., Hambardzumyan L.E. et al. Protective effects of hypothalamic proline-rich peptide and cobra venom *Naja Naja Oxiana* on dynamics of vestibular compensation following unilateral labyrinthectomy. *Neurochem. Res.*, 2010, vol. 35, p. 1747–1760.
4. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A. et al. Neuroprotection by hypothalamic peptide proline-rich peptide-1 in Abeta 25-35 model of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dement.*, 2008, vol. 4, 5, p. 332-344.
5. Galvan V., Bredesen D.E. Neurogenesis in the Adult Brain: Implications for Alzheimer's Disease. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2007, vol. 6, p. 303-310.
6. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, vol. 297, p. 353-356.
7. Lacor, P. N., Buniel, M. C., Furlow, P. W. et al. Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 2007, vol. 27, p. 796–807.
8. Lu B., Chang J.H. Regulation of neurogenesis by neurotrophins: implications in hippocampus-dependent memory. *Neuron Glia Biology*, 2005, vol. 1, p. 1–8.
9. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005.
10. Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I. et al. Protective effect of *Naja naja oxiana* cobra venom in rotenone-induced model of Parkinson's disease: electrophysiological and histochemical analysis. *New Armenian Medical Journal*, 2007, vol. 1, p 43-56.
11. Shankar G., Li S., Mehta T.H., Garcia-Munoz A. et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine*, 2008, vol. 14, p. 837–842.
12. Small D.H. Network dysfunction in Alzheimer's disease: Does synaptic scaling drive disease progression? *Trends in Molecular Medicine*, 2008, vol. 14, p. 103–108.
13. Tsunashima K., Schwarzer C., Kirchmair E., Sieghart W., Sperk G. GABA(A) receptor subunits in the rat hippocampus III: altered messenger RNA expression in kainic acid-induced epilepsy. *Neuroscience*, 1997, vol. 80, 4, p. 1019-1032.
14. Wossink J., Karst H., Mayboroda O., Joels M. Morphological and functional properties of rat dentate granule cells after adrenalectomy. *Neuroscience*, 2001, vol. 108, 2, p. 263-272.

УДК 616.988.23

Получение новых композиций и изучение их бактерицидной активности

**Ж.Р. Бабаян¹, Ю.Т. Алексанян¹,
С.А. Овакимян², А.В. Бабаханян²**

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

*²Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна
0010, Ереван, пр. Тигран Меци, 17*

Ключевые слова: патогенные и условнопатогенные микроорганизмы, чувствительность, дезинфицирующие средства, четвертичные бисаммониевые соединения, бактерицидная активность, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы

Для обеспечения необходимого санитарно-гигиенического уровня в лечебно-профилактических учреждениях существенное значение придается обеззараживанию объектов внешней среды эффективными дезинфицирующими средствами. Развитие исследований, направленных на создание новых бактерицидных веществ, определяется существующими требованиями, выдвигаемыми практической медициной. В первую очередь, это высокая бактерицидная активность и широкий спектр антимикробного действия, низкая токсичность, хорошая растворимость в воде, отсутствие неприятного запаха, сохранение антимикробных свойств при хранении [12, 14].

В настоящее время одной из главных задач в дезинфектологии, затрагивающей все аспекты поиска и применения бактерицидных средств, является также приобретение устойчивости микроорганизмов к действию используемых дезинфицирующих средств [2, 8, 17].

Ограниченный перечень применяемых в республике дезинфектантов, высокая заболеваемость внутрибольничными инфекциями [3, 15], значительная обсемененность патогенными и условнопатогенными микроорганизмами предметов окружающей среды, в стационарах [13], увеличение частоты появления антибиотико- и хлораминорезистентных форм микроорганизмов [1, 7, 16] делают проблему разработки новых, более совершенных, обладающих высокой дезинфицирующей активностью, препаратов весьма актуальной.

Следует отметить всевозрастающие требования необходимости охраны окружающей среды от загрязнения дезинфектантами химического происхождения, имея в виду не исключение их в качестве бактерицидных средств, а сведение к минимуму всех негативных последствий их применения. Одним из существенных путей снижения опасности при использовании химического метода является совершенствование качества применяемых дезинфицирующих веществ. Ввиду того, что антимикробные вещества различны по химической природе, механизм их действия на микроорганизмы также различен.

В связи с этим очень важны исследования, проводимые для выяснения природы формируемой резистентности возбудителей к дезинфектантам.

В настоящее время широкое применение в качестве антимикробных препаратов нашли синтетические поверхностно-активные вещества, в частности четвертичные аммониевые соединения (ЧАС). Важно отметить, что поверхностно-активные ЧАС, вызывающие гибель микроорганизмов, представляют огромный интерес при разработке дезинфицирующих средств.

Ранее нами установлена бактерицидная активность моно- и бисаммониевых солей, содержащих непредельные группы в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [4-6,10]. Изучение антимикробной активности синтезированных 1,4-бисаммониевых солей, содержащих бутен-2-ильную общую группу, показало, что их 0.05-0.5% водные растворы обладают бактерицидным действием в отношении эталонных штаммов кишечной палочки (шт. 1257) и золотистого стафилококка (шт. 906), которое находится в зависимости от длины гидрофобных алкильных радикалов ($R = C_{10}H_{21}; C_{11}H_{23}; C_{12}H_{25}$), обеспечивающих поверхностную активность [11].

Для преодоления развития резистентности возникает необходимость периодического чередования антимикробных препаратов, относящихся к различным химическим группам. С целью увеличения ассортимента дезинфицирующих средств необходим целенаправленный синтез новых соединений с широким спектром бактерицидного действия.

Одним из путей борьбы с резистентностью, с целью обеспечения необходимых асептических условий, может быть разработка новых дезинфицирующих композиций, в состав которых включены применяемые в практической медицине доступные антимикробные препараты – пероксид водорода (ПВ) и катамин АБ с варьированием концентраций компонентов.

Нами изучена бактерицидная активность композиций на основе новых ЧАС в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

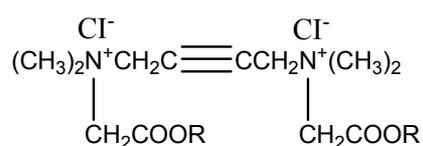
Материал и методы

Антимикробную активность определяли методом обеззараживания батистовых тест-объектов размером 5x10мм, обсемененных взвесью микробной культуры, приготовленной на стерильной водопроводной воде, содержащей 2млрд микробных клеток в 1мл, из расчета 20мл суспензии на 50 штук батистов [9]. В опытах использовали бактерии в виде суспензии суточных эталонных культур кишечной палочки (штамм 1257) и золотистого стафилококка (штамм 906). Контаминированные тест-объекты, подвергнутые воздействию дезинфектанта (из расчета на каждый тест-объект 0.5мл раствора), после истечения определенного времени (5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут) отмывали в растворе нейтрализатора (0.5% раствор гипосульфита натрия для хлорамина и 0.1% раствор сульфанола для ЧАС и композиций), стерильной водопроводной воде и помещали в пробирки с мясо-пептонным бульоном. Посевы с культурами бактерий выращивали в термостате при температуре 37°C в течение 7 суток. О наличии роста судили по помутнению бульона. Окончательные результаты учитывали после высева на твердые питательные среды и микроскопирования мазков, приготовленных с проросших колоний.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В продолжение наших исследований разработаны новые композиции (KI-KVI) на основе наиболее активных из синтезированных ранее 1,4-бис(диметилалкоксикарбонилметиламмоний) бутин-2-ил дихлоридов (1-3) с ПВ (табл. 1) и катамином АБ (табл. 2):



1-3

R= C₁₀H₂₁ (1), C₁₁H₂₃ (2), C₁₂H₂₅ (3).

Результаты изучения композиций (KI-KIII) на основе ЧАС 1-3 и ПВ (табл. 1) свидетельствуют о наличии их бактерицидной активности, которая наиболее выражена у композиции, содержащей ЧАС 1 с децильной группой в сложноэфирном радикале и ПВ. Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что при сокращении концентраций ЧАС1 и ПВ в 2 раза время гибели золотистого стафилококка (шт.906) и кишечной палочки (шт.1257) удлиняется лишь на 5 минут.

При изучении бактерицидного действия композиций KIV-KVI, в состав которых входят ЧАС и катамин АБ (табл. 2), выявлено, что все созданные композиции обладают бактерицидной активностью в отношении эталонных штаммов золотистого стафилококка и кишечной палочки. Установлено, что наибольшей активностью обладает композиция KIV, содержащая ЧАС 1 ($R=C_{10}H_{21}$) и катамин АБ, при уменьшении концентраций которых в 2-2,5 раза соответственно необходимое бактерицидное действие наступает в течение 15 минут.

Проведенные исследования показали, что наиболее активны композиции, созданные как с ПВ, так и с катамином АБ на основе ЧАС, содержащего децильную группу в сложноэфирном радикале. Необходимое антимикробное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов наступает при сокращении активно действующих концентраций, входящих в состав композиций компонентов, в 2-2,5 раза.

Таблица 1
Бактерицидная активность композиций K I- K III на основе ЧАС 1-3 и ПВ

Композиция	Состав композиции, %		Время гибели микроорганизмов, мин	
	ЧАС, %	ПВ, %	золотистый стафилококк (штамм 906)	кишечная палочка (штамм 1257)
K I	0,1	3	5	5
	0,05	3	10	10
ЧАС 1 $C_{10}H_{21}$	0,1	1,5	10	10
	0,05	1,5	15	15
K II	0,5	3	5	5
	0,1	3	15	15
	0,05	3	20	20
ЧАС 2 $C_{11}H_{23}$	0,5	1,5	10	10
	0,1	1,5	20	20
	0,05	1,5	25	25
K III	0,5	3	10	10
	0,1	3	20	20
	0,05	3	30	30
ЧАС 3 $C_{12}H_{25}$	0,5	1,5	15	15
	0,1	1,5	25	25
	0,05	1,5	>30	>30

Таблица 2

Бактерицидная активность композиций К IV- К VI на основе
ЧАС I-3 и катамина АБ

Композиция	Состав композиции, %		Время гибели микроорганизмов, мин	
	ЧАС, %	катамин АБ, %	золотистый стафилококк (штамм 906)	кишечная палочка (штамм 1257)
К IV	0,1	0,025	5	5
	0,05	0,025	10	10
	0,025	0,025	20	20
ЧАС 1 C ₁₀ H ₂₁	0,1	0,01	10	10
	0,05	0,01	15	15
	0,025	0,01	25	30
К V	0,5	0,025	5	5
	0,1	0,025	10	10
	0,05	0,025	20	20
ЧАС 2 C ₁₁ H ₂₃	0,5	0,01	5	10
	0,1	0,01	15	20
	0,05	0,01	20	25
К VI	0,5	0,025	10	10
	0,1	0,025	15	20
	0,05	0,025	25	25
ЧАС 3 C ₁₂ H ₂₅	0,5	0,01	15	15
	0,1	0,01	20	25
	0,05	0,01	30	30

Таким образом, разработанные композиции на основе ранее синтезированных нами ЧАС с ПВ и катамином АБ, с учетом эффективности активно действующих концентраций и времени бактерицидного действия, могут быть использованы в качестве антимикробных средств.

Поступила 21.04.15

**Նոր համախառնությունների ստացում և դրանց մանրէասպան
ակտիվության ուսումնասիրում**

**Ժ.Ռ. Բաբայան, Յու.Թ. Ալեքսանյան, Ս.Ա. Հովակիմյան,
Ա.Վ. Բաբախանյան**

Մեր կողմից նախկինում սինթեզված՝ բուտին-2-իլ ընդհա-
նուր խումբ, ջրածնի պերօքսիդ կամ Կատամին ԱԲ պարունակող
չորրորդային բիսամոնիումային միացությունների հիման վրա
մշակվել են նոր հակամանրէային համախառնություններ:

Հաստատվել է համախառնությունների մանրէասպան ազդե-
ցությունը գրամդրական և գրամբացասական միկրոօրգանիզմ-
ների նկատմամբ:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ առավել ակտիվ
են բարդէթերային հիդրոֆոբ ռադիկալում դեցիլ խումբ պարու-
նակող բիսամոնիումային աղի հիման վրա ստացված համա-
խառնությունները:

Ադիքային ցուպիկի (շտ. 1257) և ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի
(շտ. 906) էտալոնային շտամների նկատմամբ մանրէասպան
ազդեցությունը ի հայտ է գալիս բաղադրիչների ակտիվ գործող
կոնցենտրացիան 2-2.5 անգամ կրճատելով:

Գործնական կիրառության համար ստացված համախառ-
նությունները կարող են առաջարկվել որպես հակամանրէային մի-
ջոցներ:

**Obtaining of new compositions and the study of their
bactericidal activity**

**Zh.R. Babayan, Yu. T. Aleksanyan, S.A. Hovakimyan,
A.V. Babakhanyan**

New antimicrobial compositions have been worked out on the base of
synthesized by us quaternary bisammonium compounds containing general
butin-2-yl group, Catamin AB and hydrogen peroxide.

It has been established bactericidal activity of the obtained compositions
against grampositive and gramnegative microorganisms.

The investigations have shown that the most effective compositions are those on the base of bisammonium salt, containing decyl group in the hydrophobic complexetheric radical.

Bactericidal action against standard strains of *Escherichia coli* (st.1257) and *Staphylococcus aureus* (st.906) starts with the reduction of active concentrations of the components to 2-2.5 times. The obtained compositions can be recommended for use as antimicrobial means.

Литература

1. *Александрян Ю. Т., Гукасян Г. Б., Цаканян А. В. и др.* Антибиотикочувствительность энтеробактерий, циркулирующих в лечебно-профилактических учреждениях г. Еревана. Мат. науч.-практич. конф. с междунар. участием „Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней”, Ереван, 2009, с. 10-12.
2. *Алексеева И. Г.* Изучение устойчивости госпитальных штаммов к применяемым дезинфицирующим средствам в многопрофильном стационаре. Мат. науч. конф., посвящ. 110-летию СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова “Актуальные вопросы инфекционной патологии”, СПб., 2008, с.68.
3. *Амбарцумян А. Дз., Тер-Степанян М.М., Барсегян А.А., Шмавонян М.Г.* Уровень заболеваемости гнойно-воспалительных заболеваний в хирургической клинике. Мат. науч.-практич. конф. с междунар. участием „Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней”, Ереван, 2007, с. 16-17.
4. *Бабаханян А. В., Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Овакимян С. А., Бабаян Ж.Р.* ЖПХ, СПб., 2001, т. 74, вып. 11, с. 1904-1906.
5. *Бабаханян А. В., Кауас Х., Арутюнян Р.С.* Арм. хим. ж. 1991, т 44, 9-10, с. 544.
6. *Бабаханян А. В., Бабаян Ж. Р., Акопян Г. С.* Биол. ж. Армении, 1990, т. 43, 2, с.150.
7. *Бабаян Ж. Р., Александрян Ю. Т., Маргарян А.В. и др.* Чувствительность циркулирующих в Армении патогенных и условнопатогенных микроорганизмов к дезинфектантам. Мед. наука Армении НАН РА, 2011, т. LI, 2, с.72-76.
8. *Благоурава А.С.* Научные, методические и организационные основы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в рамках эпидемиологического надзора. Автореф. дис... докт. мед. наук. Нижний Новгород, 2012.
9. Инструкция по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих средств. М., N 739-68, 12с.
10. *Овакимян С. А., Бабаханян А. В., Бабаян Ж. Р., Арутюнян Р.С., Кочарян С.Т.* Хим. ж. Армении, 2001, т.54, 1-2, с.97-101.
11. *Овакимян С. А., Бабаханян А. В., Манукян М.О. и др.,* Хим. ж. Армении, 2008, т.61, 1, с. 91-97.
12. *Пантелеева Л.Г.* Научно-методические основы разработки и оценки перспективных средств дезинфекции при вирусных инфекциях. Журн. Поликлиника. М., 2008, 6, с.78-79.
13. *Саргсян А.С.* Основные принципы эпидемиологического контроля внутрибольничных инфекций в многопрофильном стационаре. Автореф.дис. ... канд. мед. наук. Ереван, 2004.
14. *Соколова Н.Ф., Пантелеева Л.Г.* Итоги и перспективы исследований по проблемам дезинфекции в Научно-исследовательском институте дезинфектологии Роспотребнадзора. Сб. трудов., посвящ. 80-летию НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора “От дезинфекционного дела к современной дезинфектологии. М., 2013, с. 47-66.
15. *Тер-Степанян М.М.* Эпидемиология внутрибольничной инфекции в новых социально- экономических условиях и ее профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ереван, 2004.

-
16. Цаканян А.Б., Бабаян Ж. Р., Алексанян Ю. Т. и др. Изучение чувствительности патогенных и условнопатогенных микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам. Materials of International Scientific and Practice Conference “Epidemiological Investigations in Clinical Medicine: Achievements and Perspectives” (3-4 of October Kharkiv, Ukraine). Kharkiv, 2013, p. 267-270.
 17. Rutala W. A., Stiegel M.M., Sarubbi F.A. et al. Susceptibility of antibiotic susceptible and antibiotic resistant hospital bacteria to disinfectants. Infect. Cont. Hosp. Epidemiol., 1997, 189, p. 417-421.

УДК 616.981.25-022.7:615.33+576.851.252

**Արտա- և ներհիվանդանոցային մետիցիլին կայուն
ոսկեգույն ստաֆիլոկոկերի
հակաբիոտիկազգայունության համեմատական
բնութագիրը**

**Հ.Դ.Կարապետյան^{1,2}, Ա.Ձ. Համբարձումյան¹,
Մ.Մ. Տեր-Ստեփանյան¹, Էնրիկե Էչեվարիա Օրելլա²,
Ինհոա Ֆերնանդեզ Աթուչա²**

¹ԵՊԲՀ համաճարակաբանության ամբիոն,

²Բասկերի երկրի համալսարան, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն, Բսպանիա

Բանալի բառեր. մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկ /ՄԿՈՍ/,
հակաբիոտիկներ, զգայունություն, ներ- և արտահիվանդանոցային շտամներ, կայունություն

Մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկը (ՄԿՈՍ) համաշխարհային առողջապահության առաջնային խնդիրներից է [1, 2]: Այն բարձր մահաբերության, ինչպես նաև լուրջ ֆինանսական ծախսերի պատճառ է հանդիսանում [3-5]: Սովորաբար առավել լայն տարածում ունեն ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ը, սակայն վերջերս մեծ տարածում է ստացել նաև արտահիվանդանոցայինը [11, 12]: Արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ը հստակորեն տարբերվում է ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ից միկրոկենսաբանական, համաճարակաբանական ու մոլեկուլային (գենետիկական) բնութագրերով: Եվ այսպես, եթե ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ով վարակվում են հիմնականում բուժհիմնարկների պացիենտները, ծերերը, նորածիններն ու իմունադեֆիցիտով անձինք, ապա արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ով հիմնականում վարակվում են ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ով վարակվելու ռիսկեր չունեցող առողջ երիտասարդները, զինձառայողները, մարզիկները, բանտարկյալները, արական սեռի համասեռամուլները, որոշ էթնիկ խմբեր (Ալյասկայի տեղաբնակները, Ամերիկայի հնդկացիները, Հավայան կղզիների բնակիչները) [6, 9]: Ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ը հիմնականում առաջացնում է շնչառական և միզասեռական համակարգերի ախտահարումներ, ինչպես նաև հակում ունի բակտերեմիա

առաջացնելու, այնինչ արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ին առավել բնորոշ է մաշկի և փափուկ հյուսվածքների ախտահարումը, սեպտիկ շոկն ու բակտերեմիան, ինչպես նաև նեկրոզացնող թոքաբորբը: Ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ը հիմնականում տարածվում է օդակաթիլային մեխանիզմով, իսկ արտահիվանդանոցայինը՝ առավելապես կոնտակտային մեխանիզմով [7, 8, 10]:

Նյութը և մեթոդները

Կատարվել են հետազոտություններ համաճարակաբանական, մանրէաբանական և վիճակագրական մեթոդներով:

Այս աշխատանքի ընթացքում արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ հայտնաբերելու նպատակով քսուկներ են վերցվել բջջային հեռախոսներից և հանրային գուգարանների տարբեր առարկաներից: Ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի հայտնաբերման համար քսուկներ են վերցվել հիվանդանոցի տարբեր առարկաներից և բուժանձնակազմի քթի խոռոչներից: Աշխատանքի լաբորատոր մասը կատարվել է ԵՊԲՀ համաճարակաբանության ամբիոնին կից գործող գիտահետազոտական լաբորատորիայում: Միկրոօրգանիզմների աճի նպատակով օգտագործվել են սովորական ազար, մանիտոլ-աղային ազար, դեղնուցաաղային ազար սննդային միջավայրեր և հատուկ սննդային միջավայր՝ MRSA2, նախատեսված միայն ՄԿՈՍ-ի աճի համար: Բացի այդ, հակաբիոտիկների նկատմամբ ՄԿՈՍ-ի զգայնությունն ու կայունությունը որոշելու նպատակով օգտագործվել են նաև հակաբիոտիկային սկավառակներ՝ ներծծված վանկոմիցին, ամոքսացիլին, պենիցիլին Գ, գենտամիցին, էրիթրոմիցին և օքսացիլին հակաբիոտիկներով: Օգտագործված սկավառակների դեղաչափը հաշվարկված էր այնպես, որ եթե սկավառակի շուրջ աճի բացակայության գոտու տրամագիծը մեծ է 13մմ-ից, ապա տվյալ ՄԿՈՍ-ը զգայուն է այդ հակաբիոտիկի նկատմամբ, իսկ եթե փոքր կամ հավասար է 13մմ-ի, ուրեմն տվյալ հակաբիոտիկի նկատմամբ կայուն ՄԿՈՍ է:

Վիճակագրական հաշվարկներ կատարելու նպատակով օգտագործվել է IBM SPSS Statistics 22 համակարգչային վիճակագրական ծրագիրը:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Աշխատանքի ընթացքում ստացվել է ընդհանուր առմամբ 64 ՄԿՈՍ-ի նմուշ, որոնցից 21-ը արտահիվանդանոցային, իսկ 43-ը՝ ներհիվանդանոցային: Ստացված նմուշներից համատարած ցանքս է կա-

տարվել սովորական ազար սննդային միջավայրի վրա, այնուհետև վերջիններիս վրա շրջանաձև տեղադրվել են հակաբիոտիկային սկավառակները և 24 ժամ պահվել են 37°C-ի պայմաններում: Այդ ընթացքում սննդային միջավայրի մակերեսին դիտվել է ՄԿՈՍ-ի համատարած աճ, բացառությամբ սկավառակների հարակից հատվածների, որը տեսանելի էր անզեն աչքով: ՄԿՈՍ-ի աճի բացակայության նշված հատվածները համարվել են տվյալ հակաբիոտիկի ազդման շրջան և մեր կողմից ֆիքսվել են վերջիններիս տրամագծերը:

Արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի նմուշներից ստացված տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 1-ում:

Աղյուսակ 1

Արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի նմուշների հակաբիոտիկազգայնության արդյունքները

Ցուցանիշ	Օքսացիլին	Պենիցիլին Գ	Վանկոմին	Էրիթրոմին	Գենտամին	Ամոքսացիլին
Շապիրո-Վիլկթեստ	0,807	0,029	0,000	0,029	0,001	0,186
Միջին թվաքանակ	15,62	18,00	13,00	16,52	23,24	20,81
Միջին թվաքանակների միջին սխալ	0,962	1,377	0,790	2,410	0,963	1,666
Միջնարժեք	16	19	12	20	25	23
Նորմա	17; 20	25	11; 13	0	25	25; 26
Ստանդարտ շեղում	4,410	6,309	3,619	11, 044	4,415	7,633
Առավելագույն արժեք, մմ	25	25	25	32	30	35
Նվազագույն արժեք, մմ	8	0	10	0	10	0
Կայունություն	33,3	23,8	81,0	42,9	4,8	14,3
Զգայունություն	66,7	76,2	19,0	57,1	95,2	85,7
P	□0,05	□0,05	□0,05	□0,05	□0,05	□0,05

Բազմադեղակայունության տեսակետից պատկերը հետևյալն է՝ միաժամանակ 2 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի նմուշների 42,9%-ի մոտ, 3 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն դիտվել է 19%-ի մոտ, իսկ 5 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն եղել է 4,8%-ի մոտ: Ընտրված հակաբիոտիկներից 4-ի կամ 6-ի նկատմամբ միաժամանակյա կայունություն ունեցող արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի ներկայացուցիչներ չեն հայտնաբերվել, իսկ ընդհանուր առմամբ բազմա-

դեղակայուն է եղել հետազոտված արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի 66,7%-ը:

Ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի նմուշներից ստացված տվյալները ներկայացված են աղյուսակ 2-ում:

Աղյուսակ 2

Ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի նմուշների հակաբիոտիկազգայունության արդյունքները

Ցուցանիշ	Օքսացիլին	Պենիցիլին Գ	Վանկոմիցին	Էրիթրոմիցին	Գենտամիցին	Ամոքսացիլին
Շապիրո-Վիլկ թեստ	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000
Միջին թվաքանական	14,91	11,70	21,09	22,98	10,70	6,09
Միջին թվաքանականի միջին սխալ	0,583	0,746	0,449	0,675	0,340	0,985
Միջնարժեք	15	11	20	23	11	8
Նորմա	18	10	20	23; 25	10	0
Ստանդարտ շեղում	3,822	4,892	2,942	4,427	2,231	6,462
Առավելագույն արժեք, մմ	20	27	30	27	14	27
Նվազագույն արժեք, մմ	0	0	13	0	0	0
Կայունություն	32,6	79,1	2,3	2,3	97,7	90,7
Զգայունություն	67,4	20,9	97,7	97,7	2,3	9,3
P	□0,05	□0,05	□0,05	□0,05	□0,05	□0,05

Բազմադեղակայունության տեսակետից պատկերը հետևյալն էր՝ միաժամանակ 2 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի նմուշների 11,6%-ի մոտ, 3 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն եղել է 44,2%-ի մոտ, իսկ 4 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն եղել է 34,9%-ի մոտ: Ընտրված հակաբիոտիկներից 5-ի կամ 6-ի նկատմամբ միաժամանակյա կայունություն ունեցող ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի ներկայացուցիչներ չեն հայտնաբերվել, իսկ ընդհանուր առմամբ բազմադեղակայուն են եղել հետազոտված ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի 90,7%-ը:

Վերլուծելով ստացված տվյալները պարզ է դառնում, որ արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ը առավել բարձր կայունություն ցուցա-

բերում է վանկումիցինի, էրիթրոմիցինի և օքսացիլինի նկատմամբ, իսկ մյուս հակաբիոտիկների նկատմամբ համեմատաբար ավելի զգայուն է: Բազմադեղակայուն եղել են նմուշների 66,7%-ը, ընդ որում հիմնականում (42,9%) եղել է կայունություն միաժամանակ երկու հակաբիոտիկի նկատմամբ:

Ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի դեպքում պատկերն այլ է՝ առավել բարձր կայունություն նկատվել է պենիցիլին Գ-ի, գենտամիցինի և ամոքսացիլինի նկատմամբ, իսկ մյուսների նկատմամբ համեմատաբար ավելի զգայուն են եղել: Բազմադեղակայուն են եղել նմուշների 90,7%-ը, ընդ որում առավելապես (44,2%) եղել է կայունություն միաժամանակ երեք հակաբիոտիկների նկատմամբ:

Ամփոփելով ստացված տվյալները պարզ է դառնում, որ արտահիվանդանոցային և ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ների հակաբիոտիկազգայունության, ինչպես նաև բազմադեղակայունության ցուցանիշները էականորեն տարբերվում են: Դա կարող է պայմանավորված լինել ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի առավել մեկուսացվածությամբ և հիվանդանոցում որոշակի խմբի հակաբիոտիկների առավել լայնածավալ օգտագործմամբ: Ստացված տվյալները մեկ անգամ ևս հաստատում են արտա- և ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ների միջև եղած էական տարբերությունները, ինչն էլ նշանակում է, որ այս երկու խմբի ՄԿՈՍ-ների մասին խոսելիս պետք չէ վերջիններիս ընկալել միանման, այլ պետք է ի նկատի ունենալ եղած տարբերությունները:

Поступила 05.03.15

Устойчивость вне- и внутрибольничных метициллинрезистентных золотистых стафилококков к антибиотикам

**А.Д. Карапетян, А.Дз. Амбарцумян, М.М. Тер-Степанян,
Энрике Эчевариа Орелла, Инхоа Фернандез Атуча**

В процессе работы были выделены в общей сложности 64 штамма МРЗС, 21 из которых являлись вне-, а 43 – внутрибольничными. При анализе полученных данных было выявлено, что среди внебольничных штаммов МРЗС была высокая резистентность к ванкомицину, эритромицину и оксациллину и относительно более высокая чувствительность к другим антибиотикам. Что касается внутрибольничных МРЗС, то последние отличались высокой резистентностью к пенициллину G, гентамицину

и амоксициллину, в то время как к другим антибиотикам были сравнительно более чувствительны.

Анализируя полученные, данные мы пришли к выводу, что чувствительность МРЗС к каждому из использованных антибиотиков различна, при этом получили разные результаты чувствительности к одному и тому же антибиотику среди вне- и внутрибольничных штаммов МРЗС.

Extra- and intrahospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sensitivity to antibiotics

H.D. Karapetyan, A.Dz. Hambartzumyan, M.M. Ter-Stepanyan, Enrique Echevarria Orella, Inhoa Fernandez Atucha

In the process, there have been isolated a total of 64 MRSA strains, 21 of which are extra hospital and 43 – nosocomial. Analyzing the data, it has been found that the majority of community-acquired MRSA strains were highly resistant to vancomycin, erythromycin and oxacyllin and relatively more sensitive to other antibiotics. Regarding nosocomial MRSA, they were highly resistant to penicillin G, amoxicillin and gentamicin, whereas towards other antibiotics they have been relatively more sensitive. Analyzing the data it is concluded that the sensitivity of MRSA to each of the selected antibiotics is different, while the sensitivity to the same antibiotic among extra- and nosocomial MRSA strains is variable.

Գրականություն

1. Center for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Minnesota and North Dakota, 1997–1999, JAMA, 1999, 282, p. 1123–1125.
2. Cosgrove S.E. et al. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. Infect. Control Hosp. Epidemiol., 2005, 26, p. 166–174.
3. David M.Z., Cadilla A., Boyle-Vavra S., Daum R.S. Replacement of HA-MRSA by CA-MRSA Infections at an Academic Medical Center in the Midwestern United States, 2004–5 to 2008. PLoS ONE 9(4), April 22, 2014.
4. Eili Y. Klein, Lova Sun, David L. Smith, Ramanan Laxminarayan The Changing Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: A National Observational Study. Am. J. Epidemiol., 2013.
5. Erica M., C. D'Agata, Glenn F. Webb, Mary Ann Horn et al. Modelling the Invasion of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* into Hospitals. Clin. Infect. Dis., 2009, 48 (3), p. 274-284.
6. Gaynes R.P., Culver D.H., Horan T.C., Henderson T.S., Tolson J.S., Martone W.J. Trends in MRSA in United States hospitals. Infect. Dis. Clin. Practice, 1994, 2, p. 452–5.
7. Herold B.C. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. JAMA, 1998, 279, p. 593–598.

8. *Ibrahim A. Al-Zahrani, Clare Hamson, David Edge et al.* Restriction Site-Based Multiplex PCR for Typing of Hospital- and Community-Acquired *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, Nov. 2011, vol. 49, 11, p. 3820-3828.
9. *Klein E., Smith D.L., Laxminarayan R.* Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999–2005. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, 13, p. 1840–1846.
10. *Panlilio A.L., Culver D.H., Gaynes R.P., et al.* Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in US hospitals 1975–1991. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1992, 13, p. 582–8.
11. *Shurland S., Zhan M., Bradham D.D., Roghmann M.C.* Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2007, 28, p. 273–279.
12. *Udo E.E., Pearman J.W., Grubb W.B.* Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J. Hosp. Infect.*, 1993, 25, p. 97–108.

УДК 577. 17

Роль галармина при манифестном гипотиреозе у крыс

Т. С. Хачатрян¹, Г. А. Геворкян²

¹Институт прикладных проблем физики НАН РА

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

Ключевые слова: манифестный гипотиреоз, галармин, референсные диапазоны концентрации, тироксин, трийодтиронин

Дефицит содержания тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза и тиреоидных гормонов (ТГ): свободного трийодтиронина (св. Т₃) и свободного тироксина (св. Т₄) в сыворотке крови обуславливает появление клинического состояния, известного как гипотиреоз (ГПТ) [1]. В основе развития синдрома ГПТ лежит длительный дефицит йодированных гормонов в организме со снижением окислительных процессов и термогенеза, что приводит к нарушениям центральной, вегетативной, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, а также к дистрофии и слизистому отёку различных органов и тканей (микседема) [2]. Известно, что биологически активные вещества (БАВ) оказывают протекторный эффект в отношении референсных диапазонов концентрации ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ в сыворотке крови у крыс при патологии щитовидной железы (ЩЖ) типа манифестного гипотиреоза (МГПТ) [5, 9]. Предполагается, что аналогичными свойствами могут обладать также пролином богатые пептиды гипоталамуса, в частности гипоталамический нейропептид галармин (ГАЛ), использованный в сверхмалых дозах (СМД). Известно, что МГПТ характеризуется одновременным повышением уровня ТТГ и понижением уровня ТГ в сыворотке крови у млекопитающих [6].

Исходя из особенностей системы нейроэндокринной регуляции клетки [7] и гипоталамуса, как одного из основных отделов вегетативной нервной системы, в данном исследовании проведено изучение роли СМД $10^{-17} - 10^{-20}$ М ГАЛ в отношении процессов изменения концентрации ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ в сыворотке крови у крыс при патологии ЩЖ типа МГПТ.

Материал и методы

Исследования проведены на 120 крысах-самцах (массой 200 – 230 г), разделённых на 6 подопытных групп: 1 – интактные крысы (n=10); 2 – крысы с МГПТ (n=30); 3 – крысы с МГПТ, получавшие внутримышечные

инъекции ГАЛ в СМД 10^{-17} М (n=20); 4 – крысы с МГПТ, получавшие внутримышечные инъекции ГАЛ в СМД 10^{-18} М (n=20); 5 – крысы с МГПТ, получавшие внутримышечные инъекции ГАЛ в СМД 10^{-19} М (n=20); 6 – крысы с МГПТ, получавшие внутримышечные инъекции ГАЛ в СМД 10^{-20} М (n=20 экземпляров).

МГПТ вызывался путём проведения тиреоидэктомии (ТЭК) [8]. В сыворотке крови с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) определялась концентрация ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ посредством иммуноферментного анализатора RISER 8793. Более подробно с методикой проведения экспериментов можно ознакомиться в работе [3]. Данные представлены в относительных единицах (%). Значения группы контроля приняты за 100 %. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

ТЭК у крыс 2-й подопытной группы вызывала сдвиги в содержании ТТГ и ТГ, что характерно для МГПТ. Если у интактных крыс содержание ТТГ составило 1,0 мМЕ/мл; св. Т₃ – 2,1 нг/мл; св. Т₄ – 4,3 мкг/мл, то при МГПТ у них наблюдались следующие показатели: содержание ТТГ составило 4,1 мМЕ/мл; св.Т₃ – 1,3 нг/мл; св.Т₄ – 3,4 мкг/мл. После введения ГАЛ в СМД 10^{-17} М у крыс с МГПТ были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,9 мМЕ/мл; св.Т₃ – 1,5 нг/мл; св.Т₄ – 3,6 мкг/мл. В следующей серии экспериментов после введения ГАЛ в СМД 10^{-18} М у крыс с МГПТ были зарегистрированы следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,6 мМЕ/мл; св.Т₃ – 1,5 нг/мл; св.Т₄ – 3,7 мкг/мл. В следующей серии после введения ГАЛ в СМД 10^{-19} М у крыс с МГПТ были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,5 мМЕ/мл; св.Т₃ – 1,8 нг/мл; св.Т₄ – 4,0 мкг/мл. В следующей серии экспериментов после введения ГАЛ в СМД 10^{-20} М у крыс с МГПТ были зарегистрированы следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,3 мМЕ/мл; св.Т₃ – 2,0 нг/мл; св.Т₄ – 4,1 мкг/мл.

Согласно полученным результатам, можно сделать вывод о том, что проявляется протекторный эффект от воздействия СМД ГАЛ в отношении показателей концентрации ТТГ и ТГ в сыворотке крови у крыс с МГПТ, наиболее ярко выраженный при использовании СМ 10^{-20} М. Итак, полученные результаты и данные литературы [4] свидетельствуют о протекторном действии БАВ, в частности ГАЛ, в отношении изменения референсных диапазонов концентрации ТТГ и ТГ при МГПТ у крыс.

Поступила 20.11.14

Գալարմինի դերը առնետների մոտ մանիֆեստային հիպոթիրեոզի պայմաններում

S. Ս. Խաչատրյան, Գ. Ա. Գևորգյան

Սույն ուսումնասիրության նպատակն էր հետազոտել հիպոֆիզի թիրեոիդ հորմոնի և վահանագեղձի հորմոնների կոնցենտրացիայի աստիճանը առնետների արյան մեջ՝ մանիֆեստային հիպոթիրեոզի պայմաններում՝ գալարմինի գերցածր չափաբաժինների կիրառումից առաջ և հետո: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ առնետների մոտ մանիֆեստային հիպոթիրեոզի պայմաններում նկատվել է արյան մեջ հիպոֆիզի թիրեոիդ հորմոնի մակարդակի աճ և վահանագեղձի հորմոնների մակարդակի նվազում: Գալարմինի ազդեցության տակ կենդանիների արյան մեջ տեղի է ունենում հիպոֆիզի թիրեոիդ հորմոնի քանակի կտրուկ նվազում և վահանագեղձի հորմոնների մակարդակի կտրուկ աճ, որը բնորոշ է նորմալ կենդանիներին:

The role of galarmin in conditions of manifest hypothyroidism in rats

T. S. Khachatryan, G. A. Gevorgyan

The aim of this study was to investigate the features of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones concentrations in the blood of rats with manifest hypothyroidism before and after injection of ultra-low doses of galarmin. Studies have shown that in rats with manifest hypothyroidism an increase of thyroid-stimulating hormone level and a drop in the level of thyroid hormones in the blood take place. Under the action of galarmin in the blood of rats there develop a decrease in the concentration of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones levels rise, reaching the values of intact animals.

Литература

1. *Шацева Е. И., Кононов Е. И., Сулонова Г. А., Романова Т. Б.* Особенности липидного обмена у больных с тиреоидной патологией, жителей европейского севера СССР. Тер. архив. 1991, т. 63, 10, с. 210 – 212.
2. *Широкова В. И., Голоденко В. И., Демин В. Ф.* Йодная недостаточность: диагностика и коррекция. Педиатрия, 2005, 6, с. 68 – 72.
3. *Хачатрян Т. С.* Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у двенадцатимесячных крыс при экспериментальном гипотиреозе до и после действия холино-

- вого эфира N-(4-бромбензоил) - α , β -дегидрофенилаланина. Современные научные исследования и инновации. 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/10/17937>.
4. *Хачатрян Т. С.* Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у двухмесячных крыс при субклиническом гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-бензоил-О-метил- α , β -дегидротирозина. Исследования в области естественных наук. Октябрь, 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2012/10/1983>.
 5. *Amino N., Ide A., Tamai H.* Concept and management of postpartum thyroid dysfunction. *J. Nihon Rinsho*, 2012, vol. 70, 11, p. 1983 – 1987.
 6. *Andra S. S., Makris K. C.* Thyroid disrupting chemicals in plastic additives and thyroid health. *J. Environ. Sci. Health*, 2012, vol. 30, 2, p. 107 – 151.
 7. *Aqai P., Fryganas C., Mizuguchi M., Haasnoot W., Nielen M. W.* Triple bioaffinity mass spectrometry concept for thyroid transporter ligands. *J. Anal. Chem.*, 2012, vol. 84, 15, p. 6488 – 6493.
 8. *Bertalan A., Kent M., Glass E.* Subclinical hypothyroidism – just a high serum thyrotropin (TSH) concentration or something else? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 2, p. 508 – 510.
 9. *Gaitonde D. Y., Rowley K. D., Sweeney L. B.* Hypothyroidism: an update. *J. Am. Fam. Physician*, 2012, vol. 86, 3, p. 244 – 251.

УДК 577.613

Мембраностабилизирующие эффекты *Stevia rebaudiana Bertoni* при фруктозо-индуцированном диабете второго типа у крыс

Р.М.Симонян¹, В.А.Чавушян², А.С.Исоян², Г.М.Симонян¹,
К.В. Симонян², Л.Г.Аветисян², Х.О.Нагапетян²,
М.А. Бабаханян³, М.А.Симонян¹

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

² Институт физиологии им.Л.А.Орбели НАН РА

³ Институт проблем гидропоники им. Г.С. Давтяна НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр.Орбели, 22

Ключевые слова: фруктоза, *Stevia rebaudiana Bertoni*, NADPH оксидаза

В настоящее время имеются многочисленные публикации о повреждающем действии фруктозы на биосистемы различного характера. Фруктоза вызывает повреждение β -клеток поджелудочной железы крыс путем модуляции активности локализованной NADPH оксидазы (Nox) и за счет продуцированных супероксидных радикалов (O_2^-) приводит к оксидативному повреждению этих клеток, проявляемому в виде снижения степени секреции инсулина и повышения фона воспалительных явлений [6, 12]. В результате потребления 10% фруктозы с питьевой водой в течение трех недель у крыс отмечается увеличение уровня Nox и O_2^- с соответствующим повышением фона оксидативного стресса [10]. Ингибитор Nox (апоцинин) предотвращает индуцированные фруктозо-обогащенной диетой изменения метаболизма и антиоксидантной системы печени крыс [7], а липоиновая кислота за счет антиоксидантной активности проявляет антистрессорный эффект [8]. Сделано заключение о потенциальной пригодности Nox в качестве мишеней превенции / терапии диабета второго типа.

В целом, за счет высокоактивных антиоксидантов положительный антиоксидантный эффект проявляют соединения как растительного, так и животного происхождения. Так, при стрептозотозин-индуцированном диабете крыс положительный антидиабетический и антистрессорный эффект оказывают гликозиды из растения *Stevia rebaudiana Bertoni* (SrB) [13, 21], а также ЭПОМ (эмбриональный противоопухолевый модулятор Мкртчяна с антиоксидантной активностью) [19]. С другой стороны, препараты с антиоксидантной активностью (галармин, витамин Е) оказывают

мембраностабилизирующее действие путем определенного подавления индуцируемого ферригемоглобином процесса отщепления изоформы Nox из мембран клеточных компонентов тканей млекопитающих [2, 4, 5].

Целью работы явилось выявление возможной роли активности NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей изоформы Nox в механизмах действия SrB при фруктозо-индуцированном диабете второго типа.

Материал и методы

В первой опытной группе (ОГ-1) у белых половозрелых крыс-самцов (по 8 животных массой 230-250г) вызывали сахарный диабет второго типа путем применения с питьевой водой 20% диетической фруктозы в течение девяти недель. В ОГ-2 наряду с фруктозой животные с пищей получали порошок из листьев растения SrB (с 6-й до 9-й недели от начала экспериментов ежедневно по 20 мг/кг). Интактные животные контрольной группы (К) содержались на стандартном корме.

Использовали листья SrB, выращенной методом гидропоники в Институте проблем гидропоники им. Г.С. Давтяна, с целью получения экологически чистого растительного сырья, обогащенного йодом и цинком [1].

В группах ОГ-1 и ОГ-2 под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, в/б) портативным глюкометром (Bayer Health Care LLC – Contour; объем образца 0,6 мкл, время измерения 5 сек, шкала измерения 10-600 мг/дцл) индивидуально для каждого животного определяли уровень глюкозы в крови – исходный и спустя 3, 6, 9 недель от начала экспериментов. Данные, представленные в виде $M \pm SEM$, подвергались статистическому анализу с применением Graphpad prism software v.5 (<http://graphpad.com>). Значимость различий оценивалась по t-тесту Стьюдента. Значения $p < 0,05$ рассматривались как значимые.

Для биохимических экспериментов на 9-й неделе животные были декапитированы в глубоком наркотическом сне (нембутал 45 мг/кг, в/б) и кровь забиралась из дорсальной аорты (стабилизировали в 0,2% растворе оксалата натрия при легком перемешивании). У тех же животных изъяты печень, селезенка и легкие.

Выделение и очистка мембран клеточных компонентов тканей крыс

Клеточные компоненты из печени, селезенки и легких выделяли дифференциальным центрифугированием гомогенатов тканей (по 5 г печени, 2 г селезенки и 4 г легких) в 0,25 М сахарозе по 10 мл/г тканей. Ядра клеток выделяли при центрифугировании гомогената 2000x g в течение 10 мин. Из супернатантов митохондрии осаждали центрифугированием при 12 000x g 15 мин. Из полученного супернатанта мембраны клеток осаждали центрифугированием при 5000x g, при pH 5,6, в течение

10 мин. После осаждения клеточных мембран супернатант отделяли для выделения Nox из плазменных мембран цитоплазмы. Осажденные фракции ядер, митохондрий и мембран клеток гомогенизировали водой (1:50 об/об) для получения мембран этих формирований и удаления водорастворимых антиоксидантов и солей. Осажденные мембраны клеточных формирований дополнительно промывали водой (1:100 об/об) аналогичным образом.

Выделение и очистка эритроцитарных мембран и сыворотки крови

Из крови крыс (по 4-5 мл) эритроциты подвергали самоосаждению при 4°C в течение 2 часов. После отделения клеточных компонентов плазмы (раствор 1) осадок эритроцитов промывали физраствором (1:400 об/об) и окончательно осаждали центрифугированием при 5000 x g в течение 10 мин. Очищенные эритроциты подвергали гемолизу в воде (1:20 об/об) с перемешиванием гемолизата в течение 10 мин. Эритроцитарные мембраны (ЭМ) осаждали, при pH 5,6, при центрифугировании в течение 10 мин при 5000x g. Далее ЭМ три раза промывали водой (1:500) для удаления следов солей и других водорастворимых белков. После центрифугирования раствора 1 сыворотку крови отделяли для выделения экстрацеллюлярной Nox (eNox) из локализованных в сыворотке наночастиц – экзосом [16].

Выделение фракции изоформ Nox из очищенных мембран клеточных компонентов, из плазматических мембран цитоплазмы, из эритроцитарных мембран и экзосом сыворотки

Первичные фракции изоформ Nox из мембран приведенных биосистем выделяли лицензированным способом, используя явление комплексообразования между очищенным ферригемоглобином (5-10 μM) и изоформами Nox мембран этих клеточных компонентов, при pH 7,4-8, после инкубации растворов при 37°C в течение 2 ч. После 25-30-кратного разбавления этих фракций и центрифугирования при 10 000x g в течение 20 мин, супернатанты клеточных компонентов подвергали ионообменной хроматографии на целлюлозе ДЕ-52 (“Whatman”, Англия). Фракцию экстрацеллюлярной Nox (eNox) из экзосом сыворотки крови после разбавления таким образом подвергали ионообменной хроматографии на сефадексе ДЕАЕ А-50 (“Pharmacia», Швеция). Фракции обогащенных изоформ Nox из колонок с ДЕ-52 элюировали 0,01 М калий-фосфатным буфером, pH 7,4 (КФБ). eNox из колонки с ДЕАЕ А-50 элюировали 0,03 М КФБ и после разбавления водой (в 25 раз) концентрировали на колонке с ДЕ-52, из которой eNox элюировали 0,03 М КФБ [3].

Определение NADPH-зависимой O₂⁻-продуцирующей активности изоформ Nox

NADPH-зависимую O₂⁻-продуцирующую активность изоформ Nox определяли методом нитротетразолиевого синего (НТС). За единицу O₂⁻-продуцирующей активности изоформ Nox принимали количество этого

фермента, который на 50% стимулирует образование формазана при восстановлении НТС супероксидными радикалами [4]. Удельную NADPH-зависимую O_2^- -продуцирующую активность изоформ Nox определяли в расчете на 1 мл эритроцитов, 1 мл сыворотки или 1 г тканей.

Определение удельного содержания изоформ Nox

Расчетное удельное содержание изоформ Nox определяли по плотности характерного максимального оптического поглощения (в оптических единицах – ое) при 530 нм (полоса β -поглощения) для 1 мл Nox, выделенного из 1 мл эритроцитов, 1 мл сыворотки или 1 г тканей. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера, с определением критерия достоверности «р».

Результаты и обсуждение

Включение листьев SrB в диету было ассоциировано с антигипергликемическим, инсулинотропным, глюкагоностатическим, гипотензивным, антибактериальным, противовоспалительным, иммуностимулирующим и хемопреventивным ответами [17]. Интересно отметить, что влияние SrB на уровень глюкозы крови и артериальное давление наблюдается тогда, когда эти параметры выше нормы [9].

В ОГ-1 нами получены данные о недостоверном повышении уровня глюкозы к 3-й неделе ($5,33 \pm 0,2$ ммоль/л, $p=0,38$) и достоверном повышении к 6-й ($5,97 \pm 0,3$ ммоль/л, $p=0,03$) и 9-й неделе ($7,53 \pm 0,2$ ммоль/л, $p=0,001$) от начала приема фруктозы по сравнению с исходным уровнем средних значений глюкозы ($5,07 \pm 0,2$ ммоль/л) в данной группе (рис., ОГ-1). В ОГ-2 получены данные о достоверном повышении уровня глюкозы к 6-й неделе ($6,45 \pm 0,3$ ммоль/л, $p=0,004$), на фоне которого применение SrB наряду с фруктозой в течение последующих 6-9 экспериментальных недель, обеспечивает уровень глюкозы, недостоверно отличный ($5,42 \pm 0,09$ ммоль/л, $p=0,13$) от предварительного среднего уровня ($5,13 \pm 0,15$ ммоль/л) данной группы (рис., ОГ-2). Результаты указывают на развитие гипергликемии и предотвращение таковой под воздействием SrB. Это свидетельствует о нарушении функционирования β -клеток поджелудочной железы, с соответствующим снижением уровня секретируемого инсулина в ОГ-1. В ОГ-2 SrB оказывает положительную роль в функционировании β -клеток поджелудочной железы животных [11].

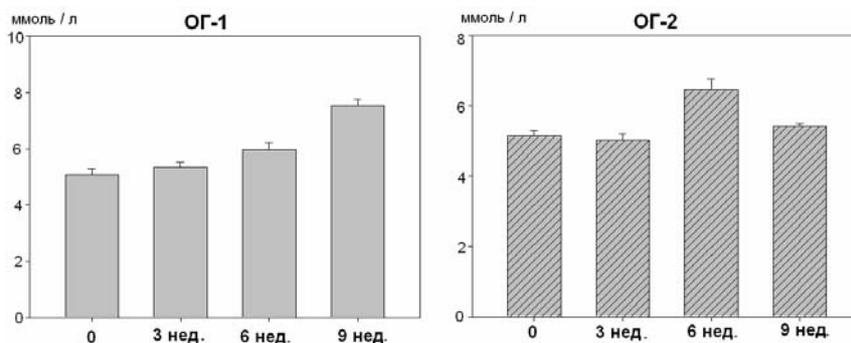


Рисунок. Уровень глюкозы в плазме крови спустя 3, 6, 9 недель после потребления фруктозы для групп фруктоза (ОГ-1) и фруктоза+*Stevia rebaudiana* (ОГ-2)

Таблица 1

Удельное содержание изоформ Nox (A_{530} в оптических единицах) из клеточных компонентов печени, легких, селезенки, а также из эритроцитарных мембран и экзосом сыворотки в группах контроль (К), фруктозо-индуцированный диабет второго типа (ОГ-1) и фруктозо-индуцированный диабет второго типа в сочетании с *Stevia rebaudiana* (ОГ-2)

Клеточные компоненты					
Источники		ядро	митохондрия	мембрана	цитозоль
Печень	К	0,24 ± 0,02 p=0,005	0,21 ± 0,006 p=0,01	0,23 ± 0,02 p=0,003	0,15 ± 0,02 p=0,01
	ОГ-1	0,37 ± 0,02 p=0,005	0,44 ± 0,03 p=0,002	0,56 ± 0,04 p=0,01	0,25 ± 0,02 p=0,003
	ОГ-2	0,26 ± 0,03 p=0,01	0,28 ± 0,01 p=0,005	0,31 ± 0,002 p=0,003	0,14 ± 0,01 p=0,001
Легкие	К	1,7 ± 0,03 p=0,02	1,2 ± 0,1 p=0,01	2,2 ± 0,2 p=0,005	0,2 ± 0,01 p=0,01
	ОГ-1	2,5 ± 0,02 p=0,001	2,8 ± 0,3 p=0,03	5,0 ± 0,2 p=0,02	0,4 ± 0,03 p=0,01
	ОГ-2	2,0 ± 0,1 p=0,002	1,6 ± 0,2 p=0,002	3,1 ± 0,4 p=0,003	0,3 ± 0,01 p=0,002
Селезенка	К	2,1 ± 0,4 p=0,01	3,2 ± 0,5 p=0,003	1,8 ± 0,3 p=0,002	0,7 ± 0,1 p=0,01
	ОГ-1	3,0 ± 0,5 p=0,03	4,1 ± 0,4 p=0,02	3,4 ± 0,2 p=0,005	1,3 ± 0,2 p=0,001
	ОГ-2	2,4 ± 0,2 p=0,005	3,6 ± 0,4 p=0,004	2,2 ± 0,4 p=0,001	0,9 ± 0,1 p=0,003

Источники	К	ОГ-1	ОГ-2
Эритроцитарные мембраны	1,2 ± 0,2 p=0,001	2,2 ± 0,4 p=0,01	1,6 ± 0,2 p=0,003
Экзосомы сыворотки	0,16 ± 0,02 p=0,02	0,38 ± 0,04 p=0,03	0,26 ± 0,02 p=0,001

С другой стороны, известно, что O_2^- , продуцируемый в β -клетках NADPH оксидазой, в физиологических количествах является важным

компонентом в метаболическом процессе секреции инсулина [11]. Однако вопрос о том как влияют фруктоза и SrB на уровень и активность изоформ Nox в клеточных компонентах других тканей животных остается не исследованным. Как показано в табл. 1, в ОГ-1 по сравнению с показателями группы К наблюдается неадекватное увеличение удельного содержания изоформ Nox из клеточных компонентов (мембраны ядер, митохондрий, мембраны клеток и цитоплазматических мембран цитозоля) тканей легких, печени, селезенки, а также ЭМ и экзосом сыворотки. С другой стороны, NADPH-зависимая O_2^- - продуцирующая активность изоформ Nox клеточных компонентов исследованных тканей в ОГ-1 существенно повышается и приближается к показателям ОГ-2.

Таблица 2

Удельная NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая активность изоформ NADPH оксидазы из клеточных компонентов печени, легких, селезенки, а также из эритроцитарных мембран и экзосом сыворотки в группах контроль (К), фруктозо-индуцированный диабет второго типа (ОГ-1) и фруктозо-индуцированный диабет второго типа в сочетании с *Stevia rebaudiana* (ОГ-2)

Клеточные компоненты					
Источники		ядро	митохондрия	мембрана	цитозоль
Печень	К	11,2 ± 1,4 p=0,01	19,4 ± 2,4 p=0,001	10,2 ± 0,8 p=0,001	11,4 ± 0,9 p=0,003
	ОГ-1	21,2 ± 2,6 p=0,002	27,1 ± 3,1 p=0,003	16,1 ± 2,2 p=0,01	20,0 ± 2,4 p=0,005
	ОГ-2	18,0 ± 1,3 p=0,001	22,6 ± 2,0 p=0,003	11,8 ± 1,0 p=0,005	14,7 ± 1,5 p=0,001
Легкие	К	13,5 ± 1,1 p=0,001	21,8 ± 1,8 p=0,002	10,2 ± 0,4 p=0,01	17,1 ± 2,2 p=0,005
	ОГ-1	19,1 ± 2,0 p=0,001	28,1 ± 3,2 p=0,005	27,7 ± 3,3 p=0,01	22,3 ± 1,7 p=0,001
	ОГ-2	14,3 ± 1,4 p=0,01	24,7 ± 3,1 p=0,01	22,5 ± 3,2 p=0,004	19,7 ± 2,0 p=0,002
Селезенка	К	13,4 ± 1,2 p=0,01	17,8 ± 2,0 p=0,01	12,5 ± 1,1 p=0,004	18,6 ± 2,5, p=0,001
	ОГ-1	31,3 ± 3,6 p=0,01	29,5 ± 3,0 p=0,003	23,4 ± 2,4 p=0,02	38,5 ± 3,4 p=0,005
	ОГ-2	19,4 ± 1,8 p=0,001	22,5 ± 3,1 p=0,003	21,0 ± 2,0 p=0,001	26,4 ± 2,0 p=0,002
Источники		К	ОГ-1	ОГ-2	
Эритроцитарные мембраны		15,5 ± 1,4 p=0,001	27,3 ± 3,4 p=0,01	20,1 ± 2,0 p=0,005	
Экзосомы сыворотки		25,1 ± 2,2 p=0,003	29,7 ± 4,1 p=0,003	27,4 ± 3,0 p=0,003	

Каковы возможные механизмы приведенных изменений ?

Использованные листья SrB обладают существенной СОД-миметической активностью (20 ед/мг), определенной методом обесцвечивания кумассибриллиантового синего супероксидными радикалами, генерированными при расщеплении перекиси водорода [15] (напомним, что активность Cu, Zn-СОД составляет 3000 ед/мг). С другой стороны, препараты с антиоксидантной активностью подавляют рилизинг Nox из мембран клеточных формирований [2,5]. Наряду с этим, в последнее время показано, что процесс рилизинга изоформ Nox из мембран различных клеточных формирований млекопитающих стимулируется ферригемоглобином, за счет образования нестабильного комплексного соединения с Nox, локализованной в биомембранах, и на этом основании был разработан лицензированный способ получения изоформ Nox из клеточных формирований [3]. Именно процесс такого отщепления изоформ Nox подавляется под влиянием биоактивных соединений, обладающих антиоксидантной активностью. Это свидетельствует о роли перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот мембран клеточных формирований при отщеплении из них изоформ Nox. Путем подавления этого процесса антиоксидантами соответственно снижается и интенсивность отщепления Nox, которая является важным структурно-функциональным компонентом биомембран. За счет продуцируемых супероксидов Nox регулируют окислительно-восстановительные метаболические процессы, происходящие при фагоцитозе, экспрессии генов, митохондриальном дыхании и кислородном гомеостазе [14,20]. В этом и заключается большая заинтересованность к исследованиям Nox. Фактически, подавление рилизинга изоформ Nox из клеточных формирований тканей крыс в ОГ-2 в основном ассоциируется с антиоксидантной активностью SrB, хотя не исключается воздействие второго, пока неизвестного фактора. Примечательно, что в приведенных условиях SrB не изменяет оптические спектральные характеристики и ферментативную активность изоформ Nox. Таким образом, путем подавления рилизинга Nox из приведенных биомембран SrB оказывает мембраностабилизирующий эффект. При этом SrB защищает мембраны клеточных компонентов от повреждающего действия супероксидов, соответственно, и гидроксильных радикалов, которые являются активными стимуляторами липидной перекисидации клеточных мембран. Возможно, SrB, защищая этим путем и β -клетки поджелудочной железы, обеспечивает нормальную секрецию инсулина.

Можно заключить, что SrB обладает высокой СОД-миметической активностью, за счет чего подавляет рилизинг изоформ Nox из мембран клеток, ядер, митохондрий, плазмменных мембран цитазоля тканей крыс, а также из ЭМ и экзосом сыворотки, тем самым проявляя мембраностабилизирующий эффект, возможно, путем селективного ингибирования Nox. С тех пор как игнорирование физиологического значения реактивного кислорода привело к неудовлетворительным клиническим резуль-

татам, классические методы антиоксидантной терапии считаются неадекватными, более оправданным и приемлемым подходом могут быть селективные ингибиторы Nox [18].

Работа осуществлена при финансовой поддержке гранта Государственного комитета по науке Республики Армения 13 - 1F 279, а также в рамках проекта 13-1F072 ГКН РА

Поступила 08.12.14

***Stevia rebaudiana Bertoni*-ի թաղանթկայունացնող ազդեցությունը ֆրոկտոզայով հարուցված երկրորդ տիպի շաքարախտով առնետների մոտ**

**Ռ.Մ. Միմոնյան, Վ.Ա. Չավուշյան, Ա.Ս. Իսոյան, Գ.Մ. Միմոնյան,
Վ.Վ. Միմոնյան, Լ.Գ. Ավետիսյան, Խ.Հ. Նահապետյան,
Մ.Ա. Բաբախանյան, Մ.Ա. Միմոնյան**

Օքսիդատիվ սթրեսը համարվում է նյութափոխանակության խանգարումների (շաքարախտ և ինսուլինային ռեզիստենտականություն) գլխավոր օղակը, և հակաօքսիդանտային կարգավիճակի կարգավորումը կարող է զգալիորեն փոխել ախտաբանության զարգացումը: *Stevia rebaudiana Bertoni* (SrB) բույսի տերևները նվազեցնում են ֆրոկտոզայով հարուցված երկրորդ տիպի շաքարախտով առնետների արյան գլյուկոզայի մակարդակը:

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել ֆրոկտոզայով հարուցված երկրորդ տիպի շաքարախտի ժամանակ որոշել SrB դեղաբույսի հակաօքսիդանտային ակտիվությունը և NADPH օքսիդազի (Nox) NADPH-կախյալ O_2^- -արտադրող իզոմերների ակտիվության հնարավոր դերը SrB ազդեցության մեխանիզմներում: Շնորհիվ բարձր ՍՕԴ-միմետիկ ակտիվության (20 միավոր/մգ)՝ SrB արգելակում է ֆերիհեմոգլոբինով խթանված Nox իզոմերի անջատումը բջջաթաղանթներից, կորիզից, միտոքոնդրիումից, պլազմատիկ թաղանթից և ցիտոզոլից, ինչպես նաև երիթրոցիտների թաղանթից և շիճուկի էկզոսոմերից՝ դրսևորելով թաղանթկայունացնող ազդեցություն՝ կապված սուպերօքսիդների և հիդրօքսիլ ռադիկալների՝ լիպիդային պերօքսիդացման և հյուսվածքների օքսիդատիվ սթրեսի ակտիվ խթանիչների՝ վնասակար ազդեցություններից պաշտպանելու հետ:

The membrane stabilizing effects of *Stevia rebaudiana Bertoni* in fructose-induced type II diabetic rats

**R.M.Simonyan, V.A.Chavushyan, A.S.Isoyan, G.M.Simonyan,
K.V.Simonyan, L.G.Avetisyan, Kh. H.Nahapetyan, M.A.Babakhanyan,
M.A. Simonyan**

Oxidative stress is the main link of the mechanisms of metabolic dysfunctions, such as diabetes and insulin resistance, and the change in the antioxidant status can significantly alter the development of pathology. *Stevia rebaudiana Bertoni* (SrB) leaves reduce the blood glucose level in fructose-induced type II diabetic rats.

The aim of this study was to determine the antioxidant activity of SrB and the possible role of NADPH-dependent O²-production of isoforms (Nox) of NADPH oxidase in mechanisms of action of SrB in fructose-induced type II diabetes. *Stevia* inhibits ferrihemoglobin-inducible releasing of Nox isoform from cell membranes, nuclei, mitochondria, cytosol and plasma membrane as well as from erythrocyte membranes and serum exosomes due to its high SOD-mimetic activity (20 units/mg), thereby showing membrane-stabilizing effect associated with protection against the damaging effects of superoxide and hydroxyl radicals – active stimulators of tissue lipid peroxidation and oxidative stress.

Литература

1. Բարսիանյան Մ.Ա., Հովհաննիսյան Լ., Գուլյան Ա., Նահապետյան Խ., Գարսիանյան Պ., Բեգլարյան Գ. Նոր տեխնիկական մշակաբույս մերթախտի (*Stevia Rebaudiana Bertoni*) ինտրոդուկցիան ՀՀ-ում և ԼՂՀ-ում՝ շահավետ հեռանկարային առաջարկ պետական և մասնավոր ներդրումների համար: Ագրագիտություն, 2012, 5-6 մայիս-հունիս, էջ 296-302:
2. Симомян Р.М., Галоян К.А., Симомян Г.М., Хачатрян А.Р., Бабаян М.А., Оксужан Г.Р., Симомян М.А. Ферригемоглобин индуцирует релизинг NADPH оксидазы из клеток мозговой ткани ex vivo: подавление этого процесса галармином. Нейрохимия, 2013, т. 30, 3, с.1-5.
3. Симомян Р.М., Симомян Г.М., Симомян М.А. Способ выделения изоформ NADPH оксидазы (Nox) из биосистем. Лицензия изобретения агентства индивидуальной собственности РА N2818 А, Ереван, 2014 .
4. Բեգլարյան Ս.Մ., Симомян Р.М., Енгибарян А.А., Симомян М.А. Роль гемоглобина в процессе появления экстрацеллюлярной NADPH оксидазы в сыворотке донорской крови и асцитной жидкости яичника женщин. Вопр.теорет.клин.мед., 2012,т. 15,4, с. 12-16.
5. Բեգլարյան Ս.Մ., Симомян Р.М., Сарգсян А.С.и др. α-Токоферол подавляет релизинг изоформ NADPH оксидазы из мембран клеточных компонентов тканей крыс. Вопр.теорет.клин.мед., 2013, т. 16,1, с. 36-39.
6. Carolina L. Román, Luis E. Flores, Bárbara Maiztegui et al. Islet NADPH oxidase activity modulates β-cell mass and endocrine function in rats with fructose-induced

- oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, December 2014, vol. 1840(12), p. 3475–3482.
7. *Castro M.C., Francini F., Schinella G., Caldiz C.I. et al.* Apocynin administration prevents the changes induced by a fructose-rich diet on rat liver metabolism and the antioxidant system. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2012, vol. 123, 12, p. 681-92.
 8. *Castro M.C.¹, Massa M.L., Schinella G., Gagliardino J.J., Francini F.* Lipoic acid prevents liver metabolic changes induced by administration of a fructose-rich diet. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014, vol. 1840, 3, p. 1145-51.
 9. *Chatsudhipong V., Muanprasat C.* Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacology & Therapeutics*, 2009, vol. 121, p. 41-54.
 10. *Fariña J.P., García M.E., Alzamendi A. et al.* Antioxidant treatment prevents the development of fructose-induced abdominal adipose tissue dysfunction. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2013, vol. 125, 2, p. 87-97.
 11. *Koulajian K., Desai T., Liu G.C. et al.* NADPH oxidase inhibition prevents beta cell dysfunction induced by prolonged elevation of oleate in rodents. *Diabetologia*, 2013, vol. 56, 5, p. 1078-1087.
 12. *Rayssiguier Y., Gueux E., Nowacki W. et al.* High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. *Magnes. Res.*, 2006, vol. 19, 4, p. 237-43.
 13. *Shivanna N., Naika M., Khanum F., Kaul V.K.* Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. *J. Diabetes Complications*, 2013, vol. 27, 2, p. 103-113.
 14. *Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A.* The reduction of hemoglobin by erythrocyte membranes cytochrome b558 at various pathological states in vitro. *Electronic J. of Natural Sci. NAS RA*, 2006, vol. 2, 7, p. 3-6.
 15. *Simonyan M.A.* Reduction of some organic and inorganic oxidants in alkaline media by superoxide dismutase and scavengers of hydroxyl radicals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, vol. 108, 4, p. 1751-1756.
 16. *Simonyan R.M., Chailyan G.S., Shrinyan S.V., Simonyan G.M., Alexanyan S.S., Simonyan M.A.* Inadequate changes of the level and activity of extracellular NADPH oxidase, isolated from fluid's nanoparticles of ascetic human lung carcinoma depending on the duration of the disease. *Intern. symp. NANO*, 2014, Moscow, July 13-18, p. 144.
 17. *Thomas J. E., Glade M.J.* Stevia: It's not Just about Calories. *The Open Obesity Journal*, 2010, vol. 2, p. 101-109.
 18. *Tullia Maraldi* Natural Compounds as Modulators of NADPH Oxidases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, vol. 2013.
 19. *Vahedian V., Aghajanova Y.M., Kevorkian G.A., Simonian M.A.* Antioxidative effects of proteoglycans of embryonic genesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Research and Reports in Biochemistry*, 2013, vol. 3, p. 31-36.
 20. *Vignais P.V.* The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2002, vol. 59, 9, p. 1428-1459.
 21. *Wölwer-Rieck U.* The leaves of *Stevia rebaudiana* (Bertoni), their constituents and the analyses thereof: a review. *J Agric Food Chem.*, 2012, Feb 1; vol. 60, 4, p. 886-95.

УДК 615.03:616.831-005.4+616-092.9

Influence of 5-hydroxyadamantane-2-on on behavioral changes of rats under conditions of local cerebral ischemia

V. S. Meliksetyan

*YSMU, Department of Clinical Pharmacology
2 Koryun str., Yerevan 0025, Armenia*

Key words: adamantane derivatives, 5-hydroxyadamantane-2-on (5-HO-Ad-2-on), behavior, anxiety, memory and learning, rats, occlusion of middle cerebral artery (OMCA), brain ischemia

Stroke is one of the leading causes of death and sustained disability worldwide, and particularly in Armenia. Moreover, the incidence of ischemic stroke events significantly prevails over all types of cerebral blood flow disturbances [6, 11]. Thus, the investigation of drugs improving the condition of ischemic cerebral tissue is reasonable and requires searching of new active chemical entities and new mechanisms of action. One of the approaches to reduce the risk of post-stroke complications is the use of neuroprotective agents capable of acting on pathophysiological mechanisms, thereby enhancing local blood flow and preventing further expansion of ischemic zone. In these terms, compounds that act on GABA system are of high interest, because the role of GABA-dependent mechanisms is crucial. There are literature data stating that compounds, increasing GABA-ergic transmission, have neuroprotective activity [8].

Our attention has been paid to 5-HO-Ad-2-on, an adamantane derivative, the mechanism of action of which and the effects on the cerebral blood flow were studied earlier. Particularly, it has been shown that 5-HO-Ad-2-on (100 mg/kg, i.v.) enhances the local blood flow in the cerebral cortex of rats under the conditions of global transient brain ischemia, while not influencing the brain blood flow in intact rats. In the same dose, adamantane derivative significantly decreases mortality in rats under conditions of hypergravity ischemia. The cerebrovascular effect of 5-HO-Ad-2-on is abolished by bicuculline (GABA-A receptor blocker), which is evidence for a GABA-ergic component in the mechanism of its cerebrovascular action [4]. Under the conditions of permanent OMCA, 5-HO-Ad-2-on recovered compensatory regeneration in neural cells, axons, and glial cells, and the number of microcirculatory vessels was increased [5].

In the course of current study the anxiolytic-like effect, as well as the

effect on rats' memory and learning processes have been demonstrated under the conditions of local cerebral ischemia.

These effects are compared with those of Mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate) – a clinically effective neuroprotective drug, having similar mechanisms of action as 5-HO-Ad-2-on [2].

Materials and Methods

A total of 58 adult male white rats, weighting 180-250 g, were used in current study. All animals were housed in standard laboratory conditions of vivarium of YSMU, i. e. 40-70 % relative humidity, 25±2°C room temperature, 12 h light :12 h dark cycle. Animals were kept in standard laboratory cages, up to 6 rats per cage and were given food and water ad libitum. All experiments were carried out between 9:00 and 14:00.

To evaluate locomotor activity of rats and distinguish them by their phenotypes, “open field” test was used preliminary to the main behavioral test. Only the animals with “middle-activity” were used in further tests, having “general locomotor activity” level between 10 and 30 [3]. As a model of local cerebral ischemia, OMCA was chosen [9]. To prepare for the surgical procedure, animals were narcotized by chloral hydrate solution (400 mg/kg, i/p).

To evaluate animals' behavior, “elevated plus-maze” (EPM) test was implemented. This test reveals the changes in animals' motor activity as well as anxiety-related behavioral changes [7]. The following criteria were measured and used for the statistic calculations: the time spent on open arms (OT), the time spent in the center (CT), the total number of open and closed arm entries (TN) and the percent of open arm entries (ON/TN) [10].

As a test to estimate animals' memory and learning processes, a step-through, one-trial passive avoidance task (PAT) was used [1]. All selected animals were exposed to the formation of avoidance reflex, and the latency period (LP) of this first entrance was registered for each. On the next day, rats were checked for reflex formation: only those with latency period above 300 seconds (thus, with successfully formed avoidance reflex) were selected for the further experiments of memory and learning. Animals that didn't enter the chamber for more than 300 seconds were placed back into the cage, and LP was considered for them equal to 300 seconds.

Animals were divided into 3 groups. The first was the control group (n=26) undergone OMCA and received normal saline solution once daily (10 ml/kg, i/p). Before the OMCA, all animals of this group underwent testing with EPM, as well as were checked by PAT. The animals of the second group (n=14) received Mexidol 30 minutes after OMCA and all the following days, once daily (200 mg/kg, i/p). And finally, animals of the third group (n=18) were treated by 5-HO-Ad-2-on (100 mg/kg, i/p), by the same dosing regimen as Mexidol. All animals were tested by EPM and PAT a day before OMCA and on

the following 6th and 12th days after OMCA, as according to literature data the changes in neurological tissue of rats are mostly profound on these days [9].

The obtained data are represented as mean values with standard deviation (M±SD). Student’s t-Test was used to evaluate significance level of differences between groups (Microsoft Excel 2007, 2-tailed, 3-type TTEST). Differences were considered statistically significant when 0.01<p<0.05 and p<0.01.

Results and Discussion

Elevated plus-maze

The results of the first group (Table 1) show that the OMCA leads to all four EPM criteria to decrease compared with intact rats. It can be explained by the development of anxiety-like behavior in rats as a result of cerebral ischemia and conform to available literature data [9]. As calculations show, the vast majority of changes in the tested criteria are statistically significant for both the 6th and the 12th days of OMCA. Moreover, it is worth to mention that three criteria (CT, TN and ON/TN) display some increase on the 12th post-ischemic day, compared with the 6th day, nevertheless being statistically lower than those of intact group. This can be explained by the involvement of compensatory protective mechanisms against ischemia.

Table 1

Mean results of EPM testing

Group	Day	OT (c) M ± SD	CT (c) M ± SD	TN M ± SD	ON/TN (%) M ± SD
Intact	0 day (n=26)	59.77 ± 59.24	60.62 ± 34.67	4.08 ± 1.92	42.18 ± 27.02
	6 th day (n=13)	13.54 ± 20.61 (↓4.41x) p ₀ *	13.77 ± 10.54 (↓4.4x) p ₀ *	1.92 ± 0.76 (↓2.13x) p ₀ *	23.08 ± 23.11 (↓1.83x) p ₀ **
Saline	12 th day (n=11)	11.55 ± 14.39 (↓5.18x) p ₀ *	18.27 ± 14.64 (↓3.32x) p ₀ *	2.09 ± 0.94 (↓1.95x) p ₀ *	24.24 ± 23.99 (↓1.74x)
	6 th day (n=14)	69.64 ± 58.91 (↑5.14x) p ₁ *	51.21 ± 33.89 (↑3.72x) p ₁ *	3.29 ± 1.59 (↑1.71x) p ₁ *	44.05 ± 21.65 (↑1.91x) p ₁ **
Mexidol	12 th day (n=11)	77.27 ± 68.97 (↑6.69x) p ₁ **	96.82 ± 56.24 (↑5.3x) p ₁ *	2.91 ± 1.38 (↑1.39x)	46.21 ± 30.13 (↑1.91x)
	6 th day (n=18)	80.00 ± 66.92 (↑5.91x) p ₁ *	61.17 ± 40.72 (↑4.44x) p ₁ *	3.39 ± 1.85 (↑1.77x) p ₁ *	48.45 ± 35.21 (↑2.1x) p ₁ **
5-HO-Ad-2-on	12 th day (n=13)	72.00 ± 69.73 (↑6.23x) p ₁ *	50.46 ± 36.27 (↑2.76x) p ₁ *	3.77 ± 2.35 (↑1.8x) p ₁ **	44.2 ± 35.49 (↑1.82x)

OT – time spent on open arms, CT – time spent in the center, TN – total number of open and closed arm entries, ON/TN – percent of open arm entries

↓ – decreased compared with control; ↑ – increased compared with control; * – p<0.01,

** – 0.01<p<0.05 (p₀ – compared with intact group, p₁ – compared with Saline group).

The results of the second and third groups, receiving Mexidol and 5-HO-Ad-2-on respectively, are represented for each EPM parameter separately.

As we can see on the Fig. 1, both Mexidol and 5-HO-Ad-2-on display statistically significant rise in OT parameter, compared with saline-treated groups (Table 1). Moreover, the results of the 6th day (Mexidol - 5.14 times, $p < 0.01$; 5-HO-Ad-2-on - 5.91 times, $p < 0.01$) are slightly lower from those of the 12th day (Mexidol - 6.69 times, $0.01 < p < 0.05$; 5-HO-Ad-2-on - 6.23 times, $p < 0.01$).

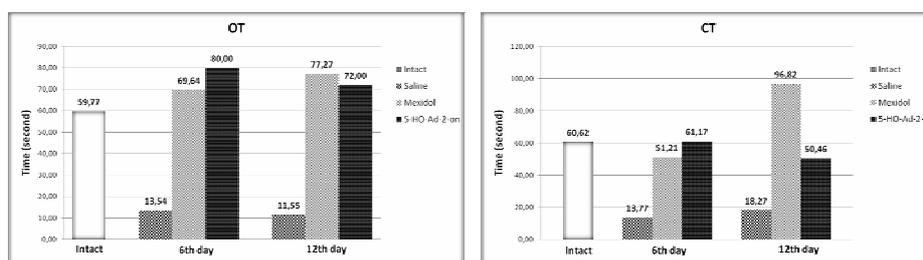


Fig. 1 and 2. The comparison of OT and CT between treatments by Mexidol, 5-HO-Ad-2-on, normal saline solution (Saline) after OMCA, and intact rats.

CT was the second EPM parameter to be evaluated (Table 1, Fig. 2). Here the improvement is less than for the previous parameter, but also statistically significant. Although 5-HO-Ad-2-on reaches higher values of CT on the 6th day (61.17 ± 40.72), than Mexidol (51.21 ± 33.89), the latter exceeds its own value of the 6th day almost twice on the 12th day of treatment (96.82 ± 56.24), as well as value of 5-HO-Ad-2-on of the same day (50.46 ± 36.27).

The results of TN parameter (Table 1, Fig. 3) reveal higher improving tendency in the group, treated by 5-HO-Ad-2-on, especially on the 12th day (6th day - 1.77 times, $p < 0.01$ and 12th day - 1.8 times, $0.01 < p < 0.05$).

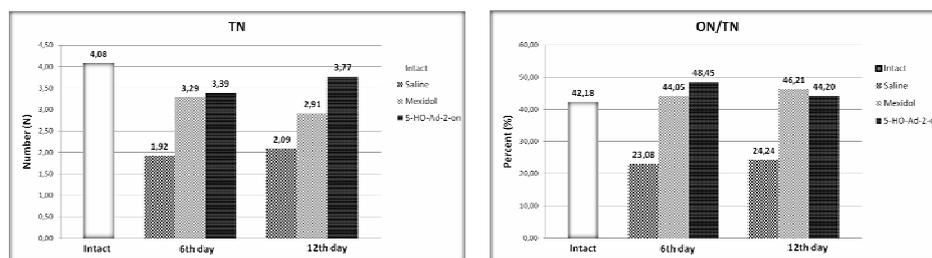


Fig. 3 and 4. The comparison of TN and ON/TN between treatments by Mexidol, 5-HO-Ad-2-on, normal saline solution (Saline) after OMCA, and intact rats.

Finally, the dynamics of change of the parameter ON/TN is very close to the first parameter (OT). Here the difference between the results of the 6th and 12th days of treatment, as well as between two treatment groups, is negligible.

Nevertheless, the improvement compared to the saline-treated group is obvious for both treatment groups (Table 1, Fig. 4).

Thus, the results of EPM show that both Mexidol and 5-HO-Ad-2-on increase the parameters of EPM, hence indicating their capability to prevent the formation of anxiety-like behavior in rats after the OMCA. Moreover, the results of both the 6th and 12th days are reaching the values close to the results of intact group.

Passive avoidance task

The results of the first group of passive avoidance task show that the mean latency period is very high (278.15 ± 56.65) and close to the highest possible value (300). This means that the formation of avoidance reflex was successful for the majority of animals. OMCA brings to statistically significant decrease of LP both on the 6th and 12th days: 188.08 ± 129.2 , $0.01 < p < 0.05$ and 163.64 ± 134.02 , $0.01 < p < 0.05$ respectively (Table 2).

Table 2

The values of latency period

Terms	Intact		OMCA + Saline		OMCA + Mexidol		OMCA + 5-HO-Ad-2-on	
	Before r.f. (n=26)	After r.f. (n=26)	6 th day (n=13)	12 th day (n=11)	6 th day (n=14)	12 th day (n=11)	6 th day (n=18)	12 th day (n=13)
LP (c) M±SD	21.65 ± 19.91	278.15 ± 56.65	188.08 ± 129.2 ^{##}	163.64 ± 134.02 ^{##}	271.43 ± 61.03 ^{**}	233.27 ± 115.01	261.11 ± 90.36	263.77 ± 88.48 ^{**}

^{##} - $0.01 < p < 0.05$, compared with intact group (after reflex formation)

^{**} - $0.01 < p < 0.05$, compared with saline-treated group of the same day

The results of the second group revealed statistically significant increase in LP, compared with saline-treated group on the 6th day (271.43 ± 61.03 ; $0.01 < p < 0.05$), although the increase of 12th day was not statistically significant (233.27 ± 115.01) (Table 2).

Finally, the mean LP values for the third group, receiving 5-HO-Ad-2-on, are as follows: 261.11 ± 90.36 and 263.77 ± 88.48 ($0.01 < p < 0.05$) for the 6th and 12th days respectively (Table 2). As the results show, both on the 6th and 12th days the improvement of memory and learning is considerable and the values of LP are very close to the value of intact group.

Following the results of PAT testing, it is worth to mention that 5-HO-Ad-2-on considerably prevents the lack of memory and learning processes in a similar way as Mexidol on the 6th day, considerably exceeding Mexidol on the 12th day of the treatment.

Summing up the results of both behavioral tests, it can be concluded that 5-hydroxyadamantane-2-on significantly prevents some behavioral outcomes of

ischemic stroke caused by OMCA. In particular, the parameters indicating anxiety as well as disturbances of memory and learning process are shown to be improved. Moreover, some positive changes of behavioral outcomes even exceeded the results of Mexidol, particularly latent period of PAT as well as total number of entries of EPM-test for the 12th day of OMCA.

The obtained data could serve as a basis for the further investigation of 5-hydroxyadamantane-2-one as a potential effective agent for the management of stroke and its complications.

Поступила 04.08.15

Влияние 5-гидроксиадамантан-2-она на поведенческие изменения крыс в условиях локальной ишемии мозга

В. С. Меликсетян

В ходе исследования было изучено анксиолитическое действие 5-гидроксиадамантан-2-она, а также его способность предотвращать ухудшение памяти и процессов обучения крыс, перенесших окклюзию левой средней мозговой артерии. Для оценки тревожности были выбраны следующие параметры теста “приподнятый крестообразный лабиринт”: время, проведенное в открытых рукавах, время, проведенное в центре, общее количество заходов в открытые и закрытые рукава и процент заходов в открытые рукава. Процесс обучения и формирования памяти у животных был оценен с применением “условного рефлекса пассивного избегания” и вычислением латентного периода. Упомянутые эффекты исследуемого соединения были сравнены с контрольной группой, получавшей изотонический раствор натрия хлорида, а также с широко применяемым в клинике препаратом мексидол.

Было показано, что ежедневное интраперитонеальное введение 5-гидроксиадамантан-2-она в дозе 100 мг/кг способствует устранению тревожности животных, перенесших окклюзию левой средней мозговой артерии, а также предотвращает ухудшение памяти и процессов обучения. Было проведено сравнение эффектов на 6-й и 12-й день после перевязки.

5-հիդրօքսիադամանտան-2-օնի ազդեցությունն առնետների վարքագծային փոփոխությունների վրա ուղեղի լոկալ իշեմիայի պայմաններում

Վ. Ս. Մելիքսեթյան

Հետազոտության սահմաններում ուսումնասիրվել է 5-հիդրօքսիադամանտան-2-օն միացության տազնապատարիչ ազդեցությունը,

ինչպես նաև վերջինիս ազդեցությունն առնետների հիշողության և ուսուցման գործընթացների վրա: Նշված վարքագծային խանգարումների փորձարարական մոդելավորման նպատակով կատարվել է առնետների ձախ միջին ուղեղային զարկերակի կապում՝ վերջիններիս մոտ սուր իշեմիկ կաթվածի առաջացումով: Կենդանիների տազնապային վարքը գնահատելու նպատակով հաշվարկվել են «բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս» թեստի չորս հիմնական չափանիշները՝ բաց թևերում անցկացրած ժամանակը, կենտրոնում անցկացրած ժամանակը, բաց և փակ թևերի մուտքերի ընդհանուր քանակը և բաց թևերի մուտքերի տոկոսը: Հիշողության և ուսուցման գործընթացի հետազոտությունը կատարվել է «պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքսի» կիրառմամբ՝ հաշվարկելով մուտքի լատենտ ժամանակաշրջանը: Հետազոտվող միացության նշված հատկությունները համեմատվել են նյարդաբանական պրակտիկայում կիրառվող մեքսիդոլ դեղի հետ, իսկ որպես ստուգիչ խումբ ընտրվել են առնետներ, որոնք միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո դեղանյութի փոխարեն ստացել են նատրիումի քլորիդի իզոտոնիկ լուծույթ: Կատարվել է վիրահատությունից հետո 6-րդ և 12-րդ օրվա արդյունքների համեմատություն:

Հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ 5-հիդրոքսիադամանտան-2-օնը 100 մգ/կգ դեղաչափով (ներորովայնային, օրը մեկ անգամ) կանխում է առնետների մոտ ուղեղի լոկալ իշեմիայի արդյունքում դրսևորվող տազնապայի զարգացումը, ինչպես նաև հիշողության և ուսուցման գործընթացների խանգարումը:

References

1. Ader R., Weijnen J. A. W. M., Moleman P. Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. *Psychon. Sci.*, 1972, 26, p. 125-128.
2. Gnezdilova A. V., Gan'shina T. S., Mirzoyan R. S. GABAergic mechanism of cerebrovascular effect of mexidol. *Exp. Clin. Pharmacol.*, 2010, 73(10), p. 11-13.
3. Hall C., Ballachey E. L., A study of the rat's behavior in a field: a contribution to method in comparative psychology. University of California Publications in Psychology, 1932, p. 6-12.
4. Mirzoyan R. S., Gan'shina T. S., Maslennikov D. V. et al. Adamantane derivative enhances cerebral blood flow under conditions of ischemic brain damage. *Exp. Clin. Pharmacol.*, 2012, 75(6), p. 27-30.
5. Mirzoyan R. S., Gan'shina T. S., Maslennikov D. V. et al. Cerebrovascular and Neuroprotective effects of Adamantane Derivative. *BioMed Research International*, 2014, Article ID 586501, 8 pages, doi: 10.1155/2014/586501.
6. MOH RA Statistical yearbook Aroghjutyun yev Aroghjapahutyun. 2014.
7. Pellow S., Chopin P., File S. E. et al. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 1985, 14(3), p. 149-167.

8. *Schwartz-Bloom R. D. and Sah R.* γ -aminobutyric acid A neurotransmission and cerebral ischemia. *Journal of Neurochemistry*, 2001, 77(2), p. 353-371.
9. *Topchian A. V., Mirzoian R. S., Balasarian M. G.*, Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. *Exp. Clin. Pharmacol.*, 1996, 59(5), p. 62-64.
10. *Walf A. A., Frye C. A.* The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature protocols*, 2007, 2, p. 322-328.
11. WHO Fact sheet. The top 10 causes of death. 2014.

УДК 616.24-008.4-022.6:616.988-085+615.38

Оценка эффективности плазмафереза у больных с хроническими обструктивными болезнями легких по клиническим показателям

**Л.Г. Симонян, С.С. Дагбашян, Л.Г. Симонян,
Н.Г. Мартиросян, Л.Х. Хачатрян**

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра терапии N 3
Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: плазмаферез, хронические обструктивные заболевания легких, вирус Эпштейна-Барр, медикаментозная терапия, IgG

По данным American Thoracic Society, с 1982 г. число больных хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ) к 1995 г. возросло на 41,5% и составило 14 млн человек, причем в 12,5 млн случаев причиной был хронический обструктивный бронхит [2]. В настоящее время в США около 6% мужчин и 3% женщин болеют ХОБЛ, среди лиц старше 55 лет эта цифра достигает 10% [13, 24]. В США этот показатель для лиц в возрасте 65-74 лет составляет 13,6% у мужчин и 11,8% у женщин [16].

При сопоставлении данных 1990 и 1999 гг. установлено, что распространенность ХОБЛ среди женщин увеличилась больше, чем мужчин – на 69%, по сравнению с 25%. Эти сведения отражают меняющуюся ситуацию среди мужчин и женщин по распространенности наиболее важного фактора риска ХОБЛ – табакокурения, а также возросшую роль воздействия на женщин бытовых воздушных загрязнителей при приготовлении пищи и сгорании топлива. Уже в настоящее время в развивающихся странах ряд исследований выявил небольшое преобладание ХОБЛ среди женщин по сравнению с мужчинами [14,15].

В сентябре 2000 г. на очередном конгрессе Европейского респираторного общества был обнародован проект документа под названием GOLD (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease) – результат деятельности экспертов ВОЗ по проблеме ХОБЛ [1]. В программе GOLD (2001, 2003), в дальнейшем в программе GOLD (2008), основанной на докладе рабочей группы Национального Института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения, дано следующее определение ХОБЛ [18, 19]: – заболевание, которое можно предотвратить и лечить,

характеризующееся существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов. Ее легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц и газов [17].

В течении ХОБЛ значение инфекционного фактора подтверждают многочисленные исследования [20, 22].

Трахеобронхиальный секрет состоит из продукции слизистых и серозных клеток подслизистых желез, бокаловидных клеток и клеток Клара. Сурфактант альвеолоцитов, компоненты плазмы, секретируемые местные белки, продукты деградации и распада собственных клеток и микроорганизмов также являются составляющими слизи. В дыхательных путях взрослого человека продуцируется от 10-15 до 100-150 мл бронхиального секрета. Мукоцилиарный клиренс обеспечивает санацию дыхательных путей и осуществляется с помощью цилиарных клеток, каждая из которых содержит около 200 ресничек, совершающих 230-260 колебательных движений в минуту [7]. Главным следствием воздействия этиологических факторов (факторов риска) является развитие особого хронического воспаления [21, 23]. Имеются сведения, что у большинства пациентов с данной патологией встречаются вирусные и микоплазменные ассоциации. Иммуносупрессия, вызванная вирусами, способствует активации бактериальной флоры [11].

Внимание, которое вирусологи и клиницисты проявляют к герпесвирусным заболеваниям человека, связано с их значительной эпидемиологической ролью и социальной значимостью в современном мире [9].

Имеющиеся литературные данные [3-5, 8, 12] свидетельствуют о том, что при целом ряде патологических состояний в организме имеет место активация герпесвирусных инфекций.

Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая инфицированность населения одним из представителей оппортунистических возбудителей — вирусом Эпштейна-Барр [6].

Целью исследования является оценка эффективности мембранного плазмафереза (ПА) у больных с ХОБЛ на основании клинических показателей.

Материал и методы

Проведено исследование 82 больных с ХОБЛ в возрасте от 40 до 80 лет. Больные были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. Первая группа получала лечение по стандартной схеме, которая

назначается при данной патологии. Вторая группа больных на фоне проводимой терапии получала также сеансы мембранного плазмафереза.

ПА проводили с соблюдением всех правил септики и антисептики, ритм проведения сеансов устанавливался индивидуально. Мембранный плазмаферез проводили на аппарате “Гемофеникс”, в среднем 4 процедуры. Плазмаэкфузия за сеанс составила 600-1200 мл. Процедуры проводились с интервалом от 3 до 7 дней.

Для определения антител IgM и IgG к капсидному антигену VCA вируса Эпштейна-Барр использовали набор реагентов для иммуноферментативного выявления иммуноглобулинов в сыворотке (плазме) крови коммерческой диагностической тест-системы «ВектоВЭБ-VCA-IgM» и «ВектоВЭБ-VCA-IgG».

Результаты исследований были обработаны методами вариационной статистики с вычислением t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Любая вирусная инфекция может осложниться обострением бактериального процесса. Персистенция вируса и/или внутриклеточного возбудителя на фоне повышенной чувствительности бронхиального дерева к инфекции вызывает хроническое воспаление, а реинфицирование вирусной и/или бактериальной этиологии способствует развитию острого воспаления на фоне хронического.

Почти у всех больных (98%) с ХОБЛ обнаруживается IgG вируса Эпштейна-Барр. Только у одного больного IgG был отрицательным. Причем концентрация IgG при ХОБЛ увеличивается резко ($3,308 \pm 0,72$ против нормы $0,173 \pm 0,11$; $p < 0,01$). Интересно, что после процедуры ПА у больных регистрируется некоторая нормализация концентрации IgG ($1,986 \pm 0,31$; $p < 0,01$) в плазме крови. После медикаментозной терапии эффект менее выражен ($2,986 \pm 0,53$; $p < 0,05$) [10].

Оценка клинических данных показала, что в момент поступления в стационар у всех больных отмечался кашель, который носил различный характер: непостоянный кашель отмечали 40% больных, у 16% больных он был более выраженным по утрам, а у 44% – был постоянным.

По характеру выделенной мокроты: у 18% больных была слизистая, у 73% – слизисто-гнойная, у 9% – гнойная.

Одышка также наблюдалась у всех больных, только у 74% больных она выражалась при интенсивной физической нагрузке и у 10% больных – в покое.

Цианоз отмечался не у всех больных, у 55% он отсутствовал, а у 18% был постоянным (табл.).

Таблица

Клинические показатели при ХОБЛ

Клинические признаки	До лечения		I группа после лечения		II группа после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кашель						
<input type="checkbox"/> непостоянный	33	40	24	59	28	68
<input type="checkbox"/> преимущественно по утрам	13	16	5	12	5	12
<input type="checkbox"/> постоянный	36	44	12	29	8	20
Мокрота						
<input type="checkbox"/> слизистая	15	18	19	46	23	56
<input type="checkbox"/> слизисто-гнойная	60	73	20	49	18	44
<input type="checkbox"/> гнойная	7	9	2	5	-	-
Одышка						
<input type="checkbox"/> при интенсивной физ. нагрузке	61	74	34	83	36	88
<input type="checkbox"/> при умеренной нагрузке	13	16	5	12	5	12
<input type="checkbox"/> в покое	8	10	2	5	-	-
Цианоз						
<input type="checkbox"/> нет	45	55	28	68	32	78
<input type="checkbox"/> при физ. нагрузке	22	27	9	22	7	17
<input type="checkbox"/> постоянный	15	18	4	10	2	5

На фоне проводимого лечения раньше других признаков уменьшались цианоз и одышка. У больных II группы, которым проводилось сочетанное лечение с применением процедур ПА, улучшение клинических данных происходило в более ранние сроки, чем у больных I группы, которым проводилась только медикаментозная терапия.

Оценка показателей ФВД также указывала на достоверное улучшение, причем оно было более выражено у больных II группы.

Таким образом, можно заключить, что проводимое лечение с применением в комплексной терапии процедур мембранного плазмафереза является более эффективным, чем применение только стандартных методов при ХОБЛ.

Поступила 13.05.15

Պլազմաֆերեզի արդյունավետության գնահատումը թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդություններով հիվանդների մոտ՝ ըստ կլինիկական ցուցանիշների

**Լ.Հ. Միմոնյան, Ս.Ս. Դաղբաշյան, Լ.Հ. Միմոնյան,
Ն.Հ. Մարտիրոսյան, Լ.Ք. Խաչատրյան**

Թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդությունները (ԹՔՕՀ) ախտաբանական վիճակներ են, որոնք բնութագրվում են մի շարք արտաթոքային արտահայտություններով, որոնք կարող են ավելի ծանրացնել հիվանդության ընթացքը որոշ հիվանդների մոտ: Ինֆեկցիոն գործոնի նշանակությունը ԹՔՕՀ հիվանդների մոտ հաստատված է բազմաթիվ հետազոտություններով: Այն հիվանդների մոտ, որոնք դեղորայքային բուժմանը զուգահեռ ստացել են նաև պլազմաֆերեզ, կլինիկական ցուցանիշների լավացումը դիտվել է ավելի վաղ, քան միայն դեղորայքային բուժում ստացող հիվանդների մոտ: ԱՇՖ ցուցանիշների գնահատումը նույնպես ցույց է տալիս ցուցանիշների հավաստի լավացումը: ԹՔՕՀ հիվանդների մոտ կոմպլեքսային բուժումն, որը ներառում էր պլազմաֆերեզ, ավելի էֆեկտիվ է, քան միայն ստանդարտ մեթոդներով բուժումը:

Evaluation of the effectiveness of plasmapheresis in patients with chronic obstructive pulmonary disease by clinical parameters

**L.H. Simonyan, S.S. Dagbashyan, L.H. Simonyan,
N.H Martirosyan, L.Kh. Khachatryan**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a pathologic state which can be prevented and treated and is characterized by significant extrapulmonary manifestations that may contribute to aggravation of the disease course in some patients. The importance of infectious factor is confirmed by numerous studies. In patients, who had had a combined treatment with plasmapheresis procedures, improvement of clinical data occurred at earlier terms than in patients who received only medical therapy. Assessment of spirometry also demonstrated a significant improvement. The treatment with plasmapheresis procedures is more effective than using only standard methods of treatment for COPD.

Литература

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. медицинский журнал, 2001, том 9, 1.
2. Антонов Н.С., Стулова О.Ю., Зайцева О.Ю. Эпидемиология, факторы риска,

- профилактика. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 1998.
3. Внутриклеточные инфекции и состояние детей в XXI веке. Мат. международной научно-практической конференции (25-26 октября 2005 г.). Ред. проф. Юлиш Е.И. Донецк, 2005.
 4. Внутриклеточная инфекция и состояние детей в XXI веке. Мат. II научно-практической конференции с международным участием (4-5 декабря 2008 г.). Ред. проф. Юлиш Е.И., Донецк, 2008.
 5. *Вяльцева Ю.В.* Иммунологические проявления цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей. Мат. междунар. науч.-практич. конф., посвящен. 75-летию Донецкого гос. мед. унив. им. М. Горького. Донецк, 2005.
 6. *Марков И. С.* Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза. М., 2002.
 7. *Новиков Ю.К.* Мукоцилиарный транспорт, как основной механизм защиты легких. Рус. медицинский журнал, 2007, 5, с. 22-28.
 8. *Панченко Л.А., Ходак Л.А., Кириченко И.И.* Возбудители герпесвирусных инфекций и наиболее важные клинические проявления у человека. Провизор, 1999, 10, с.28-29.
 9. *Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М.* Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей. Доктор Ру. 2006, 2, с. 34-42.
 10. *Симонян Л.Г., Дагбабян С.С., Симонян Л.Г.* Влияние плазмафереза на вирус Эпштейна-Барр при хронических обструктивных заболеваниях легких. Эфферентная и физико-химическая медицина, 2012, 2, с.11-13.
 11. *Федосеев Г.Б.* Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб., 1998.
 12. *Ходак Л.А.* Врожденная цитомегаловирусная инфекция у детей (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. ...док. мед.наук. М., 2004.
 13. *Buist A.S., Vollmer W.M.* Smoking and other risk factors. In: Murray J.F., Nadel J.A., eds. Textbook of respiratory medicine. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p. 1259–1287.
 14. *Chen J.C., Mannino M.D.* Worldwide epidemiology of COPD. Cur. Opinion in Pulmonary Medicine, 1999; 5: 93–99.
 15. *Dennis R., Maldonado D., Norman S. et al.* Wood smoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. Chest, 1996; 109: 115–119.
 16. *Feinleib M., Rosenberg H.M., Collins J.G. et al.* Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. Amer. Rev. Respir. Dis., 1989, vol.140, 1, p.9-18.
 17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop Report. Last updated 2008.
 18. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report, 2001 (National Institutes of Health Publ. № 2701, April 2001), Bethesda, 2001; 1–96.
 19. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute, updated 2003.
 20. *Harrison T.W., Osborne J., Newton S. et al.* Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. Lancet, 2004; 363: 271–275.
 21. *Halliwell B., Guttendge J.M.* Free radicals in biology and medicine. Oxford, 1989; 58 (188): 366–494.
 22. *Reddel H.K., Barnes D.J.* Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. ERJ, 2006;28(1):182–99.
 23. *Repine J.E., Bast A., Lankhorst L.* Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Amer. J. Respir. Crit. Care Med., 1997; 156: 341–57.
 24. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. Amer. J. Respir. Crit. Care Med., 1995; 152: 77–120.

УДК 612.013.+577.20

Применение стевии, культивируемой в Армении, при лечении больных сахарным диабетом (сообщение 2)

Х.О. Нагапетян¹, М.А. Бабаханян², О.В. Майтесян³,
К.В. Симонян¹, Г.Ю. Овсепян⁴, Р.А. Арутюнян¹

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

² Институт проблем гидропоники им. Г.С. Давтяна НАН РА

³ Мргашенский центр сохранения здоровья

⁴ Арцахский научный центр

0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22

Ключевые слова: сахарный диабет, *Stevia rebaudiana Bertoni*, глюкоза, инсулин-лантус

Проблема лечения и предупреждения возникновения сахарного диабета (СД), несмотря на наличие многочисленных лечебных препаратов, на сегодня является весьма актуальной. В последние десятилетия широко изучаются биологические характеристики и механизмы действия на организм малоизученного растения стевия – *Stevia rebaudiana Bertoni* (SrB) [1,2]

В предыдущей работе [3] приводились результаты наших первых наблюдений, посвященных проблеме лечения СД фитопрепаратом SrB как в отдельности, так и при сочетанном его применении с цикорием – *Cicorium intubus L. (Ci)* [3]. Полученные на первых добровольцах результаты и их анализ позволили авторам прийти к заключению о том, что SrB, как и его совместное применение с Ci, оказывает определенное сахаропонижающее действие в крови больных, страдающих сахарным диабетом, а их применение в значительно высоких дозах является совершенно не вредным для организма. Еще в 1986 г. в работах Curi R. et al. было показано, что SrB не оказывает сахаропонижающего действия у людей, не больных СД. [4]. В работе Jeppesen P. et al. было установлено, что большие дозы стевии, сохраняя привычные вкусовые свойства пищевого рациона, не приводили к повышению уровня сахара в крови [5].

В настоящей работе представляются результаты наших последних наблюдений, проведенных на 12 больных СД добровольцах, которым в лечебных целях, наряду с применением известных противодиабетических

препаратов – инсулин-лантус или диабетон, назначались и фитопрепараты SrB.

Материал и методы

Исследования проводились на двенадцати добровольцах (8 муж. и 4 жен.) различного возраста, страдающих СД, которые по тяжести заболевания были распределены на две группы. В первую группу вошли 8 больных СД средней тяжести, во вторую – 4 с СД тяжелой степени. Больные первой группы с лечебной целью регулярно принимали таблетки диабетона (Д) – 50-100 мг в день, а второй – инсулин-лантус (И-Л) – 20 МЕ в день в виде подкожных инъекций (12 МЕ утром и 8 МЕ вечером). У больных первой группы содержание глюкозы (Г) в среднем составляло 10,0 ммоль/л, а второй – 11,2 ммоль/л. Этим добровольцам было предложено одновременно с указанными препаратами использовать сухие листья армянской SrB в дозе 250 мг один раз в день в виде водного настоя или таблеток. Определение Г в крови проводили прибором Accu-check active.

Результаты и обсуждение

Анализ данных, полученных у больных СД средней степени тяжести (табл.1) и тяжелой степени (табл. 2), показывает, что сочетанное применение Д+ SrB или И-Л + SrB приводит к определенному снижению высокого содержания Г в крови как в первой, так и второй группах больных.

Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что если в условиях применения Д в указанных выше дозах содержание Г в крови у больных СД средней тяжести колебалось в среднем в пределах 10,0 ммоль/л, то при одновременном приеме SrB наблюдалось значительное снижение количественного содержания Г в крови – уже на 7-й день сочетанного приема оно равнялось 8,9 ммоль/л, т. е. имело место снижение содержания Г в крови на 1,1 ммоль/л ($10,0 - 8,9 = 1,1$ ммоль/л). В последующие сроки измерение Г в крови показало постепенное ее снижение, почти до нормальных показателей (до 6,6 ммоль/л). Так, на 14-й день содержание Г в крови составляло 8,7 ммоль/л, на 21-й день – 7,7, на 28-й – 7,2, а на 35-й – уже 6,6 ммоль/л, т.е. оно снижалось на 1,3; 2,3; 2,8 и 3,8 ммоль/л соответственно.

Таблица 1

Влияние диабета и стевии на содержание глюкозы в крови у больных сахарным диабетом средней тяжести

Больные, возраст	Диагноз	Глюкоза в крови и воздействующие факторы					
		диа- бетон	диабетон (Д) + стевия (SrB)				
			дни измерения показатели в ммоль/л				
Акопян М., 64 г.	СД ср.тяж.	8,7	7	14	21	28	35
			8,1	6,8	6,5	5,8	4,6
Григорян В., 60 л.	СД ср.тяж.	11,0	7	14	25	28	-
			8,1	6,8	6,5	5,8	-
Матесян М., 56 л.	СД ср.тяж.	9,8	7	14	21	28	35
			9,1	8,5	8,1	7,1	6,8
Галстян Дж., 56 л.	СД ср.тяж.	9,8	7	14	21	28	35
			8,8	10,5	7,2	6,9	6,5
Вартанян Б., 53 г.	СД ср.тяж.	10,5	7	14	21	28	-
			9,8	10,0	8,8	7,6	-
Барсегян А., 58 л.	СД ср.тяж.	8,7	7	14	21	28	35
			7,5	8,1	7,1	7,6	8,1
Асланян С., 68 л.	СД ср.тяж.	10,9	4	7	11	18	-
			10,4	9,2	9,3	9,1	-
Киракосян Т., 55 л.	СД ср.тяж.	10,5	7	14	21	28	35
			9,6	9,5	8,2	8,0	7,1
В среднем	-	10,0	8,9	8,7	7,7	7,2	6,6

У больных СД тяжелой степени (табл.2) было установлено, что если колебание содержания Г в крови при приеме только И-Л колебалось в пределах 11,2 ммоль/л, то при одновременном приеме И-Л+ SrB, как и у больных первой группы, также наблюдалось выраженное снижение содержания Г в крови. Так, если при приеме больными второй группы только И-Л содержание Г в крови составляло 11,2 ммоль/л, то уже на 7-й день включения в состав применяемых лекарств SrB наблюдалось снижение содержания Г в крови больных на 1,6 ммоль/л (11,2-9,6=1,6 ммоль/л). В дальнейшем наблюдалось продолжение постепенного снижения содержания Г в крови до 7,9 ммоль/л, т.е. снижение от исходного уровня на 3,3

ммоль/л. Так, у этой группы больных на 14-й день содержание Г в крови составляло 8,8 ммоль/л, на 21-й – 8,0, на 28-й – 8,2, а на 35-й уже 7,9 ммоль/л, т.е. оно снижалось на 2,4; 3,2; 3,0 и 3,2 ммоль/л соответственно.

Таблица 2

Влияние инсулин-лантуса и его сочетание со стевией на содержание глюкозы в крови у больных сахарным диабетом тяжелой степени

Больные, возраст	Диагноз	Глюкоза в крови и воздействующие факторы					
		И-Л	инсулин-лантус (И-Л) + стевия (SrB)				
			дни измерения показатели в ммоль/л				
Абрамян М., 56 л.	СД тяж. ст.	8,9	7	14	21	28	35
			---	---	---	---	---
			9,1	8,5	7,8	6,5	-
Саркисян Ю., 55 л.	СД тяж. ст.	11,9	7	14	25	28	35
			---	---	---	---	---
			11,2	11,3	10,1	10,0	8,8
Акопян А., 39 л.	СД тяж. ст.	10,8	7	14	21	28	35
			---	---	---	---	---
			9,8	7,9	7,5	7,8	-
Торосян Л., 62 г.	СД тяж. ст.	13,0	7	14	21	28	35
			---	---	---	---	---
			8,2	7,5	6,5	8,6	7,0
В среднем	-	11,2	9,6	8,8	8,0	8,2	7,9

Таким образом, становится очевидным, что введение в комплекс лечебных средств больных СД нового лечебного препарата SrB, выращенного в Армении в гидропонических условиях, приводило к более эффективному снижению количественного содержания Г в крови, вплоть до нормальных значений. Важно отметить, что более высокие дозы SrB не приводят к снижению количественного содержания глюкозы в крови ниже физиологических показателей [1,3-5].

Работа имеет отношение к теме под шифром 13-1 F072,N2779 ГКН РА

Поступила 13.03.15

Հայաստանում մշակվող ստեվիայի կիրառումը շաքարային դիաբետով հիվանդների բուժման համար

**Խ.Հ.Նահապետյան, Մ.Ա.Բաբախանյան, Հ.Վ.Մահտեսյան,
Կ.Վ.Սիմոնյան, Հ.Յու.Հովսեփյան, Ռ.Ա.Հարությունյան**

Ցույց է տրվել, որ շաքարային դիաբետով (ինչպես թեթև ու միջին ծանրության, այնպես նաև ինսուլինակախյալ) տառապող հիվանդների բուժման համալիրում, Հայաստանում հիդրոպոնիկ ճանապարհով աճեցված ստեվիայի ընդգրկումը հանգեցնում է արյան մեջ գլյուկոզի քանակի առավել արդյունավետ իջեցմանը՝ ընդհուպ մինչև նորմալ ցուցանիշների սահմանը: Ստացված տվյալները կարող են հիմք հանդիսանալ ստեվիա հայկականի շաքարային դիաբետի բուժման ու կանխարգելման համալիրում ընդգրկելու համար, քանի որ բույսի անգամ մեծ չափաբաժինների կիրառումը անվնաս է մարդու համար և, չի հանգեցնում արյան մեջ գլյուկոզի քանակի իջեցմանը ֆիզիոլոգիական թույլատրելի սահմաններից ներքև:

Use of stevia cultivated in Armenia for treatment of patients with diabetes mellitus

**Kh.H. Nahapetyan, M.A.Babakhanyan, H.V.Mahtesyan, K.V.Simonyan,
H.Yu. Hovsepyan, R.A.Harutyunyan**

It has been shown that in patients with diabetes mellitus (non-insulin-dependent, as well as insulin-dependent) use of the extract obtained from stevia cultivated in Armenia hydroponically reduces the amount of glucose in the blood and maintains it in the normal range. The data can be used for treatment and prevention of diabetes with Armenian stevia, because high dose application of stevia is safe for humans and does not cause a decrease in blood glucose levels below the physiological range.

Литература

1. *Ляховкин А.Г., Николаев В. И., Учитель В.И.* Стевия – медовая трава – растение лекарственное и пищевое, СПб., 1999.
2. *Мартиросян А.А.* Энциклопедия лекарственных растений и секреты фитотерапии. Ереван, 2010.
3. *Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Чавушьян В.А. и др.* Применение стевии, культивируемой в Армении, при лечении больных сахарным диабетом (сообщение 1). Мед. наука Армении НАН РА, 2014, т. LIV, 3, с.119-124.

4. *Curi R., Bazotte R.B., Botton L.M., Godoy J.L., Bracht A.* Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1986, vol. 20,2, p. 187-191.
5. *Jeppesen P.B., Gregersen S., Poulsen C.R., Hermansen K.* Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K^+ - channel activity. *Metabolism*, 2000, vol. 49, 2, p. 208-14.

УДК 616.61+616.056

Взаимосвязь между экскрецией β_2 микроглобулина и функциональным состоянием проксимального отдела нефрона у детей с амилоидной нефропатией и без нее

Е.Б.Киракосян

*Университетская клиника “Мурацан”
0046, Ереван, ул. Мурацана, 114*

Ключевые слова: периодическая болезнь, амилоидоз, β_2 микроглобулин, морфология, функции почек

Велика роль оценки функционального состояния почек для выявления тяжести почечного поражения, а также его прогноза и выбора лечебной тактики. Функционально-морфологический анализ выявил клиническое и дифференциально-диагностическое значение различных расстройств почечных функций при гломерулонефрите, пиелонефрите, почечной недостаточности и др. [15]. Многие авторы стремились как можно полнее проводить функционально-морфологические сопоставления, применяя современные функциональные тесты и методы морфологического исследования биоптатов почек [13,14].

По мнению Н.А.Мухина с соавт. [9,10] и Козловской Л.В. [7], состояние канальцевых функций может играть определённую диагностическую роль при разграничении этих заболеваний. Особое внимание при проведении дифференциального диагноза уделяется способности к осмотическому концентрированию мочи, несколько меньшее значение придаётся способности почек регулировать кислотно-щелочное равновесие внутренней среды организма.

По данным литературы, амилоидозу свойственна тяжёлая атрофия эпителия дистальных канальцев и склероз стромы, что приводит к выраженным канальцевым дисфункциям. Это дало повод предположить, что атрофия эпителия дистальных канальцев и склероз стромы могут проявляться канальцевыми дисфункциями или значительным нарушением отдельных канальцевых процессов [1,17].

Сравнительный анализ клинико-лабораторных и функциональных изменений при нефропатии у больных в его различных стадиях может способствовать разработке вопросов ранней диагностики амилоидоза при данном заболевании. О функциональном состоянии почек при амилоидозе публиковались лишь единичные сообщения, и то у взрослых при вторич-

ном амилоидозе [7,9,16]. В отечественной педиатрической практике имеются единичные работы [4-6,12], в связи с чем представлялось целесообразным сопоставить у больных с амилоидозом почек некоторые показатели ренальных функций (клубочковая фильтрация, функциональное состояние проксимального и дистального отделов канальцев, функции почек по концентрированию, ацидоаммиогенезу, азотовыделительной – уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови) и определить зависимость полученных показателей от стадии заболевания и степени морфологических изменений и отложения амилоида. Отложение амилоида в мозговом слое может привести к полиурии, затруднению реабсорбции воды в собирательных трубках, канальцевому ацидозу, неподдающимся бикарбонатам.

Исследование канальцевых функций могло бы способствовать созданию дифференциально значимых тестов для разграничения амилоидоза почек и гломерулонефрита, одновременно выявлению ранних признаков поражения почек, особенно в доклинической стадии нефропатии. По данным Б.И.Шулутко [16], нет корреляции между степенью отложения амилоида в клубочках и нарушением функции почек, особенно фильтрационной и азотовыделительной. Вовлечение интерстиция в патологический процесс при амилоидозе встречается часто [16]. В интерстиции встречаются не только отложения амилоидных масс в стенке канальцев, сосудов, а также самого интерстиция, но и неспецифическая вторичная реакция, проявляющаяся отёком, клеточной инфильтрацией (чаще лимфоидной), ранним развитием склероза [6].

В связи с этим выявляется раннее нарушение концентрационной способности почек. Снижение относительной плотности мочи встречается у подавляющего числа больных амилоидозом в протеинурической и, тем более, в нефротической стадии (НС) заболевания. Однако в литературе появляются сообщения о том, что нарушение канальцевой функции отмечается у больных с транзиторной протеинурией (концентрационная и функции по ацидоаммиогенезу). По мнению авторов, снижение концентрационной способности обусловлено присоединением тубуло-интерстициального компонента (ТИК) к амилоидозу [5,6].

Для раннего выявления поражения проксимального отдела канальцев исследовали экскреции с мочой β_2 микроглобулина (МГ).

Впервые низкомолекулярный белок β_2 МГ в моче был выделен в 1968г. Berggard и Veam у людей с тубулярной протеинурией. β_2 МГ имеет молекулярную массу 11800Да, не содержит углеводов, состоит из цепи полипептидов, включающей 100 аминокислотных остатков и имеющей дисульфидную связь [18]. Установлено, что в физиологических условиях β_2 МГ синтезируется эпителиальными, мезангиальными и лимфоидными клетками [19,20].

β_2 МГ свободно проникает через базальную мембрану клубочков в первичный фильтрат и почти полностью (на 99,9%) реабсорбируется клетками эпителия проксимальных канальцев. Поглощается он путём пиноцитоза с последующим переносом белка в лизосомальные структуры и расщеплением его до аминокислот. Лишь очень незначительное количество подвергается расщеплению до аминокислот и выводится с мочой.

Отсутствие в литературе комплексных исследований, посвящённых изучению β_2 МГ, как функционального теста при амилоидозе у детей, послужило основанием для настоящей работы. Об информативности теста при различных заболеваниях почек свидетельствует ряд авторов [2,3,8]. Значительное повышение содержания β_2 МГ в моче при преимущественном поражении проксимального отдела канальцев позволяет использовать этот показатель в качестве теста при дифференциальной диагностике между инфекцией мочевых путей (ИМП) и пиелонефритом, амилоидозом и гормоночувствительной формой нефротического синдрома, что имеет также важное практическое значение [18].

Канальцевая протеинурия связана с неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтрованные в нормальных клубочках. Характерным признаком тубулярной протеинурии является преобладание β_2 МГ над альбумином, а также отсутствие высокомолекулярных белков. Канальцевая протеинурия наблюдается при интерстициальном нефрите, пиелонефрите, выраженных тубулопатиях, в литературе имеется единственное сообщение о тубулярной протеинурии при амилоидозе [18]. При этом авторы доказывали, что нет достоверных различий между гормонозависимыми формами нефротического синдрома и амилоидозом при ПБ, очевидно, выраженная экскреция β_2 МГ у этих больных связана с наличием также массивной протеинурии.

Целью настоящего исследования являлось определение функционального состояния проксимального сегмента нефрона при амилоидной нефропатии и роли нарушения этой функции для раннего выявления поражения почек доклинической стадии нефропатии.

Материал и методы

При выполнении данной работы нами были проведены клинико-лабораторные исследования у 33 детей с амилоидной нефропатией и без нее с различными клиническими формами ПБ в различных стадиях (транзиторная протеинурия и протеинурическая стадия). Возраст детей колебался от 5 до 18 лет. Мальчиков было 16, девочек 17. Функционально-компенсированные стадии болезни выявлены у всех детей. Всем больным проводилось УЗИ органов мочевой системы и внутренних органов. Помимо общеклинических и специальных методов, в комплекс обследования

входило определение суточной экскреции форменных элементов (лейкоцитов, эритроцитов) и белка по Каковскому-Аддису, протеинограммы, холестерина, мочевины, креатинина. Определение β_2 МГ в моче производилось посредством набора ORG 5BM Beta-2-Microglobulin, согласно приложенной инструкции.

Величину клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина, регуляция кислотно-щелочного равновесия осуществлялась при помощи аммонийной пробы в модификации Б.О.Овезова [11]. О способности канальцев к осмотическому концентрированию судили по величине относительной плотности мочи в пробе Зимницкого и сухоедения. В соответствии с классификацией амилоидной нефропатии в её начальном периоде у наблюдаемых больных мочевого синдром проявлялся в виде изолированной протеинурии (иногда с микрогематурией и лейкоцитурией). Возраст детей колебался от 5 до 18 лет.

Результаты и обсуждение

По клинико-лабораторным проявлениям больные были разделены на 4 группы.

В контрольную (К) группу входили 5 детей с различными клиническими формами ПБ, протекающей без нефропатии. Возраст при исследовании составлял $13,1 \pm 0,1$ лет. Абдоминальная форма ПБ документирована у 3 детей (60,0%), реже смешанная форма – у 2 (40,0%). Первые признаки ПБ отмечены в возрасте $3,2 \pm 0,1$ лет, мальчиков было 2, девочек – 3. У этих детей не наблюдалось нарушения гломерулярных и тубулярных функций почек.

I группу составили 13 детей, у которых экскрецию β_2 МГ определяли после приступа ПБ. Мальчиков было 6, девочек – 7. Возраст детей при исследовании составил $12,5 \pm 0,75$ лет. Первые признаки ПБ выявлены в возрасте $3,2 \pm 0,2$ лет. У этих больных отсутствовал мочевого синдром.

Абдоминальная форма отмечена у 8 детей (61,5%), у 5 больных – смешанная форма (38,4%). Как в первой группе, так и во второй функциональных нарушений со стороны почек не отмечено.

II группу составили 9 (из них биопсированы 3) детей с ПБ, у которых установлено поражение почек в виде протеинурии транзиторного характера. Мальчиков было 7, девочек – 2. Возраст при исследовании в среднем составил $10,1 \pm 0,2$ лет. Возраст при манифестации ПБ составлял $3,8 \pm 0,2$ лет. Первые признаки нефропатии в виде протеинурии различной степени выраженности отмечены до 5-летнего возраста от начала ПБ у 3 (33,3%), у остальных 6 (66,6%) старше 5 лет. Мочевого синдром проявлялся протеинурией, иногда в сочетании с лейкоцитурией (у 3) и микрогематурией (у 2). Суточная экскреция протеинурии составила $0,12 \pm 0,04$ г/сут. Абдоминальная форма отмечена у 6 (66,6%), реже смешанная – у 3 (33,3%).

Нарушение концентрационной функции почек отмечено у 5 (55,5%) и колебалось от 1020 до 1010, составляя в среднем $1019 \pm 3,2$. Нарушение функций почек по ацидоаммиогенезу выявлено у 3 детей (33,3%), при этом аммонийный коэффициент колебался от 40,2 до 61,5%. У 2 (22,2%) больных отмечено нарушение клубочковой фильтрации ниже 80 мл/мин, составляя в среднем $72,3 \pm 2,5$ мл/мин.

III группа включала 6 (из них биопсированы 5) детей с ПБ, у которых документирована протеинурическая стадия амилоидоза почек. Мальчиков было 2, девочек – 4, возраст больных при исследовании составил $11,5 \pm 0,7$ лет. Первые признаки манифестации ПБ отмечены в возрасте $3,5 \pm 0,7$ лет. Абдоминальная форма отмечена у 4 детей (66,6%), смешанная – у 2 (33,3%). Первые признаки нефропатии в виде протеинурии выявлены в возрасте 5 лет от начала заболевания у одного ребёнка (16,6%), у остальных 5 детей (83,3%) – старше 5 лет. Нарушение концентрационной способности почек отмечено у 4 (66,6%), у 2 наблюдалось ее ограничение (33,3%) и колебалось от 1020 до 1021.

Нарушение функций почек по ацидоаммиогенезу отмечено у 3 (50%), при этом аммонийный коэффициент колебался от 50 до 61,2%, составляя в среднем $58,6 \pm 2,3\%$. Нарушение фильтрационной функции почек отмечено у 4 (66,6%), составляя в среднем $70 \pm 1,2$ мл/мин.

Экскреция β_2 МГ у детей с различными клиническими формами ПБ без нефропатии составляла в среднем $0,3 \pm 0,1$ мг/мл. У детей с наличием нефропатии в виде протеинурии транзиторного характера экскреция β_2 МГ составляла в среднем $0,83 \pm 0,02$ мг/мл, т.е. отмечается достоверная разница по сравнению с результатами детей без нефропатии ($p < 0,001$).

У детей со стойкой протеинурией (6) выявлена более выраженная экскреция β_2 МГ по сравнению с предыдущими группами, составляя в среднем $2,05 \pm 0,01$ мг/мл ($p < 0,05$). Особый интерес представляет группа детей, у которых экскреция β_2 МГ определялась после приступа ПБ (у 13). Экскреция β_2 МГ в несколько раз больше, чем в остальных группах ($p < 0,001$), составляя в среднем $2,2 \pm 0,01$ мг/мл (таблица).

Таблица

Количество β_2 МГ в моче у детей с амилоидной нефропатией и без нее

Группа детей с ПБ		Число больных	Количество β_2 МГ в моче (в мг/мл)	
К	ПБ без поражения почек	5	$0,3 \pm 0,1$	
Г	ПБ после приступа	13	$2,2 \pm 0,01$	$p^{2:1} < 0,001$
П	ПБ с транзиторной протеинурией	9	$0,83 \pm 0,02$	$p^{3:1} < 0,001$
III	Протеинурическая стадия	6	$2,05 \pm 0,01$	$p^{4:1} < 0,001$

При сравнении вышеизложенных данных детей с транзиторной протеинурией с данными, полученными при гистологическом исследовании нефробиоптата, выявлена полиморфность гистологических изменений – от мезангиальных изменений до склероза. У всех детей отсутствовал амилоид в почечных структурах. Были найдены различной интенсивности (слабые и умеренные) очагово-сегментарные мезангиопролиферативные изменения, невыраженная тубулярная дистрофия с некробиозом и некрозом части эпителиальных клеток и нерезкий склероз (невыраженный) интерстиция мозгового слоя, эквивалентом которого является нарушение парциальных функций почек, а именно: функций почек по концентрированию и ацидоаммиогенезу.

У детей с протеинурической стадией нефропатии обнаружены амилоидные массы 1/3 – 2/3 клубочков, вне отложения амилоида в клубочках имелись мезангиопролиферативные изменения (от слабого до умеренного), а также тубулярная дистрофия с некрозом и некробиозом эпителия канальцев и нерезкий склероз интерстиция мозгового слоя с лимфогистоцитарными инфильтрациями интерстиция. Морфологически выявлялись признаки нарушения функций гломерулярного (реже) и тубулярного аппарата с нарастанием экскреции β_2 МГ в моче.

Следовательно, для протеинурической стадии, помимо симптомов и клинических проявлений основного заболевания, характерно развитие амилоидоза почек, морфологически выявляемого в виде дистрофии канальцевого эпителия и склероза интерстиция с резким нарушением функций проксимального отдела нефрона наряду с нарастанием экскреции β_2 МГ.

Выявленные изменения, вероятно, обусловлены нарушением транспорта и катаболизма белка в проксимальном сегменте нефрона.

Таким образом, повышение содержания β_2 МГ в моче свидетельствует о нарушении функции проксимального отдела нефрона, являясь одним из наиболее ранних и чувствительных показателей его функциональной недостаточности, и может способствовать ранней топической диагностике почечных поражений, в частности, диагностике повреждения эпителия канальцев. Для диагностической цели и раннего выявления морфологических изменений почек β_2 МГ необходимо включить в комплекс исследования при ПБ и амилоидной нефропатии. Наши данные соответствуют данным U.Saatci et al., которые предполагают возможность развития у отдельных больных поражения клубочков и тубулярного аппарата во время приступа и с дисфункцией тубулярного отдела транзиторного характера при манифестации ПБ [22].

По литературным данным, уровень β_2 МГ в моче или его экскреция с мочой в условиях нарушения функции почек достоверно выше, чем у больных с сохранённой функцией ($p < 0,05$).

Уровень исследуемого протеина в моче у детей без поражения почек ниже, чем у детей с транзиторной и протеинурической стадией нефропатии ($p < 0,005$), и количество β_2 МГ возрастает после приступа. Возможно, это связано с более выраженным повреждением эпителия проксимального сегмента нефрона, приводящим к нарушению процессов реабсорбции исследуемого белка с последующим повышением экскреции его с мочой.

Исследование экскреции β_2 МГ с мочой может служить скрининг-тестом для определения тубулярной протеинурии, так как увеличение экскреции является чувствительным и точным методом определения нарушения реабсорбции и катаболизма протеинов в проксимальных канальцах при амилоидозе почек. Количественные исследования β_2 МГ в моче должны быть частью функционального исследования канальцев для применения в диагностике при амилоидной нефропатии минимальных тубулярных поражений почек.

При тубулярных заболеваниях без понижения клубочковой фильтрации уменьшение способности канальцевых клеток катаболизировать низкомолекулярные белки компенсируется увеличением их экскреции с мочой. Даже у детей без мочевого синдрома наличие β_2 МГ выше нормы – важная находка для ранней диагностики амилоидной нефропатии.

Анализ результатов исследования в зависимости от стадии нефропатии позволяет рассматривать β_2 МГ как один из чувствительных маркеров поражения канальцевого эпителия, а также тяжести амилоидной нефропатии, о чем свидетельствуют как морфологические изменения, так и нарушения гломерулярных (клубочковых) и канальцевых функций.

Поступила 31.03.15

β_2 միկրոգլոբուլինների և նեֆրոնի պրոքսիմալ հատվածի ֆունկցիոնալ վիճակի փոխկապակցվածությունը ամիլոիդ նեֆրոպաթիայի դեպքում և առանց այն

Հ.Բ.Կիրակոսյան

Պարբերական հիվանդության տարբեր ձևերով տառապող 33 երեխայի մոտ, որոնց մոտ առկա էր կամ բացակայում էր ամիլոիդ նեֆրոպաթիան, հետազոտվել է β_2 միկրոգլոբուլինների (β_2 ՄԳ) էքսկրեցիան:

Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ β_2 ՄԳ-ի մակարդակը մեզում ավելի բարձր է պարբերաբար կրկնվող և կայուն սպիտամիզության, ինչպես նաև պարբերական հիվանդության նոպաների ժամանակ, քան ստուգիչ խմբում ($p < 0,001$):

Այս հետազոտության արդյունքները վկայում են նեֆրոնի պրոքսիմալ հատվածի վաղ ախտահարման մասին, նույնիսկ այն երեխաների մոտ, որոնց մոտ առկա չէ միզային համախտանիշը:

Այսպիսով, β_2 ՄԳ-ի քանակի որոշումը հանդիսանում է ավելի վաղ շրջանի զգայուն թեստերից մեկը, որը հնարավորություն է տալիս ենթադրել նեֆրոնի պրոքսիմալ հատվածի դիսֆունկցիայի առկայության մասին:

Interaction between β_2 microglobulins excretion and functional state of the proximal section of nephron in children with and without amyloid nephropathy

H.B. Kirakosyan

The study of 33 children with different forms of periodic disease (PD) the excretion of β_2 microglobulins (β_2 MG) was studied. It was established that the β_2 MG levels in urine were higher in recurrent and stable proteinuria as well as during paroxysms, in comparison with the control ($p < 0,01$).

The results obtained testify to the early affection of the proximal section of nephron, even in patients without urinary syndrome.

Thus, β_2 MG level assessment is a highly sensitive test which gives the opportunity to reveal nephron's proximal section dysfunction at the early stage of its development.

Литература

1. *Бокарев И.Н., Козлова Т.В., Шило В.Ю.* В кн.: Мочевой синдром (дифференциальная диагностика и лечение). М., 2009.
2. *Виторг Дж.А., Лоренса Дж.Р.* В кн.: Руководство по нефрологии. М., 2000.
3. *Возианов А.Ф., Майданик В.Г., Багдасарова И.В.* В кн.: Основы нефрологии детского возраста. Киев, 2002.
4. *Киракосян Б.Е.* Клинико-иммуноморфологические проявления поражений почек и состояние гемостаза у детей с ПБ. Дис... докт.мед.наук, М., 1992.
5. *Киракосян Е.Б., Киракосян Б.Е., Погосян К.П. и др.* Состояние канальцевых функций при амилоидозе почек у детей. III международный конгресс Армении "Вместе во имя здоровья", Ереван, 2011, с.357-358.
6. *Киракосян Е.Б., Киракосян Б.Е., Погосян К.П. и др.* Тубуло-интерстиционный компонент у детей с амилоидной нефропатией в стадии транзиторной протеинурии при ПБ. Сборник мат. VIII национального научно-медицинского конгресса "Здоровье человека", Ереван, 2013, с.324-327.
7. *Козловская Л.В.* В кн.: Нефрология. Национальное руководство. М., 2009, с.272-286.
8. *Ларенышева Р.Д.* Клиническое значение β_2 МГ. Обзор литературы. Вопр.охраны материнства и детства, 1980, 11, с.43-48.
9. *Мухин Н.А., Серов В.В., Козловская Л.В.* В кн.: Нефрология. Под ред. Е.Тареевой, М., 2000, с.546-561.

10. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. В кн.: Диагностика и лечение болезней почек, М., 2008.
11. Овезов Б.О. Нарушение тубулярных функций почек при хроническом гломерулонефрите и пиелонефрите. Урология и нефропатия, 1968, 3, с.8-13.
12. Папазян М.М. Клинико-генетические параллели при амилоидозе почек у детей с ПБ. Дис...канд.мед.наук, Ереван, 2003.
13. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. В кн.: Ренальные дисфункции (клинико-морфологическая характеристика). М., 1977.
14. Тареев Е.М. Хронический гломерулонефрит. В кн.: Основы нефрологии. Под ред. Е.М.Тареева, т.1,М., 1972, с.196-234.
15. Чижев А.С., Петров С.Н., Ящиковская Г.А. и др., В кн.: Практическое руководство по нефрологии. Минск, 2001.
16. Шулуток Б.И. В кн.: Болезни почек. СПб., 1995, с.373-384.
17. Эмануэль В.А. Лабораторная диагностика заболеваний почек. СПб., 2006.
18. Akkus S., Coliskan S. The Turkish J. of Pediatrics, 2002, vol.44, p.317-320.
19. Beggard I., Bearn A.G. J. Biol. Chem., 1968, vol.243, p.4095-4103.
20. Poulik M.D., Bernoco M., Beruco D. et al. Science, 1979, vol. 181, p.1352-1355.
21. Poulik M.D., Bloom A.D. J. Immunol., 1973, vol. 110, p.1430-1433.
22. Saatci U., Ozdemiz S., Ozen S. et al. Arch. Dis. Child., 1994, vol. 70, p.27-29.

УДК 612.821

**Ուսանողների օրգանիզմի գործառական
հնարավորությունների ուսումնասիրությունը
լավանդայի եթերայուղի և ֆիզիկական
ծանրաբեռնվածության պայմաններում**

Է.Ս. Գևորգյան, Ն.Ն. Քսաջիկյան, Ս.Ս. Մինասյան

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

Բանալի բառեր. սիրտանոթային համակարգ, լավանդա, ֆիզիկական
ծանրաբեռնվածություն, արոմաթերապիա

Ժամանակակից ֆիզիոլոգիայի արդի խնդիրներից մեկն է հանդիսանում լարված, մտավոր մասնագիտական գործունեությամբ զբաղվող մարդկանց գործառական վիճակը բարձրացնող միջոցառումների մշակումը: Մտածողական աշխատանքների իրականացման գործընթացում դիտվում է անհատի ինտելեկտուալ, հուզային և արժեքադրդապատճառային համակարգի լարվածության էական բարձրացում: Վերջինիս արդյունքում հաճախ դիտվում է կարգավորող մեխանիզմների գործունեության խանգարում, որը զգալիորեն իջեցնում է ոչ միայն ֆիզիկական աշխատունակության մակարդակը, այլ նաև հանգեցնում մարդու առողջական վիճակի տարբեր բացասական գործառական շեղումների՝ պայմանավորված թերշարժուն կենսակերպով: Դրանով իսկ պայմանավորված, առավել արդիական է դառնում օրգանիզմի արագ և արդյունավետ նախապատրաստման անհրաժեշտության ապահովումը՝ նրա համար ծայրահեղ պայմաններում գոյատևմանը: Օրգանիզմի գործառական վիճակների շտկման ժամանակակից եղանակներից մեկը հանդիսանում է լարվածության թուլացմանը ուղղված միջոցառումները: Այն նոր կապեր է հաստատում օրգանիզմում լարվածության և թուլացման գործընթացների միջև: Դրա հետ կապված, օրգանիզմի գործառական վիճակի (ԳՎ) շտկմանը ուղղված միջոցառումների շարքում ինտենսիվորեն ուսումնասիրվում են գործառույթային երաժշտության, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության, մերսումների, գունաթերապիայի, աուտոտրենինգ, եթերայուղերի և

արումատիկ խառնուրդների օգտագործման եղանակները [4,6,10]: Օրգանիզմի կարգավորող հնարավորությունների վրա ազդող տարբեր միջոցառումների շարքում առանձնակի տեղ է զբաղեցնում արումաթերապիան [8,10,12]: Արյան շրջանառության, ՎՆՀ-ի և այլ համակարգերի գործունեության վրա արումաթերապիայի կիրառման արդյունավետության մասին գոյություն ունեն մի շարք տվյալներ [12,15,17]: Հետազոտությունների հիմնական մասը վերաբերվում է օրգանիզմի վրա արումաթերապիայի միացությունների ազդեցությանը՝ որևէ ախտաբանական վիճակի առկայության պայմաններում: Առողջ մարդկանց շրջանում և սպորտային պրակտիկայում արումաթերապիայի հնարավոր կիրառմանը նվիրված գոյություն ունեցող գրական տվյալները թերի են [10,16]: Քիչ հետազոտված են մնում նաև թերշարժուն կենսակերպով բնորոշվող ժամանակակից ուսանողների վրա մտավոր լարված աշխատանքի պայմաններում արումաթերապիայի նյութերի ազդեցության հարցերը: Օրգանիզմի գործառական հնարավորությունների գնահատման մեջ հատուկ տեղ է զբաղեցնում սրտի գործունեության կարգավորիչ մեխանիզմների լարվածության աստիճանի որոշումը, որի գլխավոր բաղադրիչը հանդիսանում է սիմպաթո-ադրենալային համակարգի ակտիվության փոփոխությունը [7]: Դրա հետ կապված տվյալ հետազոտության նպատակն է եղել ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ մարդու հարմարման գործընթացների օպտիմալացման խնդրի լուծումը լավանդայի յուղի արումաթերապիայի ազդեցության եղանակով, ըստ սրտի ռիթմի վարիացիոն պուլսաչափման ցուցանիշների: Բժշկական պրակտիկայում լավանդայի յուղը հայտնի է որպես ցավազրկող (գլխացավերի դեպքում), նվազեցնում է աթերոսկլերոզի առաջացման հավանականությունը, լավացնում է սրտամկանում արյան շրջանառությունը, կարգավորում սրտի ռիթմը, կայունացնում նյարդային համակարգի վիճակը, հիպերտոնիկների մոտ նվազեցնում է զարկերակային ճնշումը [12]:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտվել է ԵՊՀ-ի քիմիական ֆակուլտետի 22 բացարձակ առողջ ուսանողուհիների ՄԱՀ-ի ֆունկցիոնալ վիճակն՝ ըստ սրտի կծկումների հաճախության (ՄԿՀ), սրտի ռիթմի կարգավորող մեխանիզմների ակտիվության սպեկտրալային և ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխության, վերլուծամետրիկ ծանրաբեռնվածության և էթերայուղի արումաշտկող ազդեցության պայմաններում (փորձնական խումբ): Հետազոտվողների ուսումնական ծանրաբեռնվածությունը չի ներառել մարմնամարզության դասընթացներ և նրանք չեն մասնակցել

սպորտային խմբակների: Որպես նորմա (ստուգիչ խումբ) օգտագործվել են մեր կողմից նախկինում ուսումնասիրված նույն տարիքի 30 ուսանողուհիների ցուցանիշները, որոնք վերլուծում էրիկ ծանրաբեռնվածության պայամաններում չեն ենթարկվել արումաշտկման [1]: Հետազոտման ընթացքում օգտագործվել է լավանդայի մաքուր էթերայուղ (արտադրող՝ 000 <<Натуральные масла>>, ք. Սոլնեչնոգորսկ, TY 9158-004-08628011-00): Նախնական թեստավորումը բացահայտել է բոլոր հետազոտվողների դրական վերաբերմունքն օգտագործվող էթերայուղի հոտի նկատմամբ: Հետազոտությունները իրականացվել են 3 փուլերով՝ 1. մինչև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը (ֆիզիոլոգիական նորմա); 2. արումաթերապիայով զուգորդված 15 րոպեանոց ֆիզիկական մարզումից անմիջապես հետո ("Proteus Pes 3320" մակնիշի հեծանվասարքի վրա, 3-րդ մակարդակում); 3. Հետծանրաբեռնվածության շրջանում վերականգնողական 15-րդ րոպեին: Արումաշտկումը իրականացվել է սառը ինհալյացիայի եղանակով: Ուսանողների սիրտանոթային համակարգի ցուցանիշների վրա մտավոր լարվածության ազդեցությունը բացառելու նպատակով բոլոր հետազոտությունները իրականացվել են օրվա առաջին կեսին (միննույն ժամին): ԷՄԳ-ի գրանցումն ու վարիացիոն պուլսաչափման եղանակով վերլուծությունը իրականացվել է հետևյալ սարքավորումների ծրագրային համալիրով. "Bio-Arm 001" մակնիշի շարժական էլեկտրասրտագրիչ, անհատական համակարգիչ (նոութբուք) և սրտի ռիթմի ցուցանիշների վարիացիոն պուլսաչափման եղանակով ԷՄԳ-ն ինքնավար գրանցող և վերլուծող հատուկ ծրագիր: Յուրաքանչյուր փորձարկվողի համար տարբեր իրավիճակներում վերլուծվել են ԷՄԳ-ի 5 րոպեանոց հատվածներ: Հետազոտվել են սրտի ռիթմի ստատիստիկական (pNN50, RMSSD) և երկրաչափական ցուցանիշները՝ pNN50՝ միմյանցից ավելի քան 50 մվ-ով տարբերվող իրար հաջորդող R-R ինտերվալների տոկոսը; RMSSD՝ ըստ պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվության, որը ցույց է տալիս շնչառությամբ պայմանավորված սինուսային առիթմիան; Mo՝ մոդա, առավել հաճախ հանդիպող կարդիոինտերվալների մեծությունը վայրկյաններով; AMo՝ մոդայի տատանասահման, մոդայի հանդիպման հաճախությունը տոկոսով, որն արտացոլում է ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ բաժնի ակտիվության մակարդակը; ΔX՝ վարիացիոն թափ, կարդիոինտերվալների տատանման աստիճանը վայրկյաններով, կարդիոինտերվալների առավելագույն և նվազագույն արժեքների տարբերությունը, որն արտացոլում է ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ օղակի ակտիվության աստիճանը; V_k՝ կարդիոինտերվալների տատանողականության գործակիցը; R-R_{տրոփ} տվյալ կարդիոցիկլում գրանցված R-R ինտերվալների միջին մեծությունը:

Հաշվարկվել են սրտի ռիթմի հետևյալ ինտեգրալային ցուցանիշները. կարգավորող համակարգերի լարվածության ցուցիչը (**ԼՑ**), վեգետատիվ հավասարակշռության ցուցիչը (**ՎՀՑ**), ռիթմի վեգետատիվ ցուցիչը (**ՌՎՑ**); կարգավորման գործընթացների ադեկվատության ցուցիչը (**ԿԳԱՑ**); կենտրոնացման ցուցիչը (**ԿՑ**): Ուսումնասիրվել են նաև սրտի ռիթմի տատանողականության սպեկտրալ ցուցանիշները. **HF (մվ²,%)**՝ բարձր հաճախության տիրույթում սպեկտրի հզորությունը (0,15-0,4 Հց), **LF (մվ²,%)**՝ ցածր հաճախության տիրույթում սպեկտրի հզորությունը (0,04-0,15 Հց); **VLF (մվ²,%)**՝ շատ ցածր հաճախությունների տիրույթում սպեկտրի հզորությունը (0,003-0,04 Հց), **TP (մվ²)**՝ սպեկտրի ընդհանուր հզորությունը, որը բնութագրում է սրտի ռիթմի տատանողականության աստիճանը: **LF/HF**՝ վեգետատիվ փոխհարաբերության ցուցիչ, պայմանականորեն բնութագրում է սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ ազդեցությունների տոկոսային ներդրումը սրտի ռիթմի ինքնավար կարգավորման մեխանիզմներում (սիմպաթո-պարասիմպաթիկ հավասարակշռության ցուցիչ); **SD1, SD2**՝ ավտոռեգրեսիոն ամպլիչափերը, **ԿՀԱՑ**՝ կարգավորող համակարգերի ակտիվության ցուցիչ:

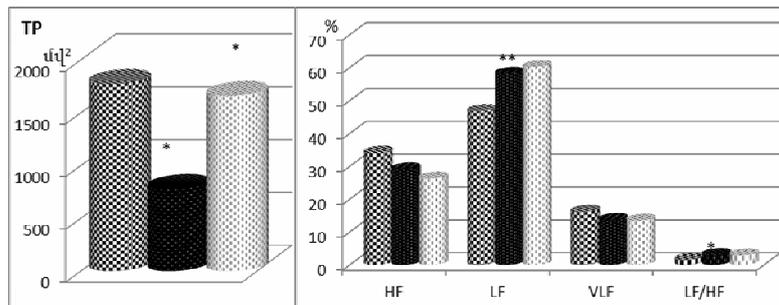
Փորձարարական հետազոտությունների մաթեմատիկա-վիճակագրական վերլուծությունը նախատեսել է միջին մեծության և նրա սխալի հավանականության ($M \pm m$) հաշվարկը: Հետազոտված ցուցանիշների միջին մեծության իրավիճակային տեղաշարժերի հավանականության հաշվարկն իրականացվել է դիսպերսիոն վերլուծության եղանակով, ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտվողների ցուցանիշների վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ նրանց մեծ մասն ունեցել են հուզական լարման նշաններ և մարմնի զանգվածը գեռազանցել է տարիքային նորման: Ավելի վաղ մեր կողմից հաստատվել է, որ կարգավորող գործոնների բացակայության պայմաններում (ստուգիչ խումբ) աշխատանքը վերլերգոմետրի վրա (երրորդ աստիճանի ծանրաբեռնվածություն) ուղեկցվում է սրտի ռիթմի բոլոր հետազոտվող ցուցանիշների էական շարժերով, որոնց մեծ մասը պահպանվել են նաև հետծանրաբեռնվածության շրջանում [3]:

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո դիտվող սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվության արտահայտված լարվածությունը (ԼՑ բարձրացում ավելի քան 3 անգամ) ուղեկցվել է նաև ՄՆՀ-ի մարկերների մակարդակի հուսալի բարձրացմամբ՝ ՎՀՑ, ԿԳԱՑ, ՌՎՑ, AM₀, համապատասխանաբար 252,79;

56,19; 229,69; 29,11%-ով ($p < 0,001$): Օրգանիզմի արտասրտային ազդեցություններով պայմանավորված՝ վեգետատիվ հավասարակշռության փոփոխությունն ի հայտ է եկել նաև հետազոտվողների կարդիոինտերվալոգրերի սպեկտրային վերլուծության ցուցանիշներում: Վեյլերգոմետրիկ ծանրաբեռնվածությունը բերել է սրտի ռիթմի կարգավորող մեխանիզմների ակտիվության գումարային սպեկտրի ընդհանուր հզորության (TP) արտահայտիչ նվազմանը՝ $1774,01 \pm 93,90$ մվ²-ից մինչև $780,40 \pm 20,01$ մվ² ($p < 0,001$, նվազել է 66,9%-ով) (նկ. 1): Սպեկտրալ հզորության այսպիսի նվազումը վկայում է այն մասին, որ վեյլերգոմետրիկ 15 րոպեանոց վեյլերգոմետրիկ ծանրաբեռնվածությունից հետո հետազոտվողների հարմարվողական հնարավորությունները գործնականորեն սպառվում են: Վերջինիս ապացույցն է հանդիսանում նաև ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվությունը արտացոլող pNN₅₀, RMSSD ցուցանիշների արժեքների նվազումը, փորձարկվողների սկատերգրերում ավտոռեգրեսիոն ամպի խտացումը (SD₁ և SD₂ արժեքների նվազում) և սիմպաթո-պարասիմպաթիկ հավասարակշռության ցուցիչի (LF/HF) մակարդակի բարձրացումը 187,8%-ով ($p < 0,001$): Վեյլերգոմետրիկ ծանրաբեռնվածության պայմաններում ստուգիչ խմբի տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ հետազոտվող ցուցանիշների ավելի արտահայտիչ փոփոխություններ դիտվել են այն ուսանողների մոտ, որոնք ի սկզբանե ունեցել են սրտի ռիթմի կարգավորիչ մեխանիզմների սիմպաթիկ ակտիվության բարձր մակարդակ՝ սիմպաթոտոնիկներ:



Նկ. 1. Ուսանողների սրտի ռիթմի ցուցանիշների փոփոխությունները վեյլերգոմետրիայով ծանրաբեռնվածության պայմաններում
 *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$ -նորմա -ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո
 - ծանրաբեռնվածությունից 15 րոպե հետո

Նմանատիպ արդյունքներ ստացվել են նաև մի շարք այլ հեղինակների կողմից [1]: Ստուգիչ խմբի սրտի ռիթմի ներյովեգետատիվ

կարգավորման ցուցանիշների վերլուծությունը բացահայտել է բոլոր հետազոտված ցուցանիշների ավելի քիչ արտահայտված շարժ, քան ստուգիչ խմբում:

Աղյուսակ 1

Ուսանողների սրտի ռիթմի ցուցանիշների փոփոխությունները ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության և լավանդայի յուղով վերջիններիս կարգավորման պայմաններում

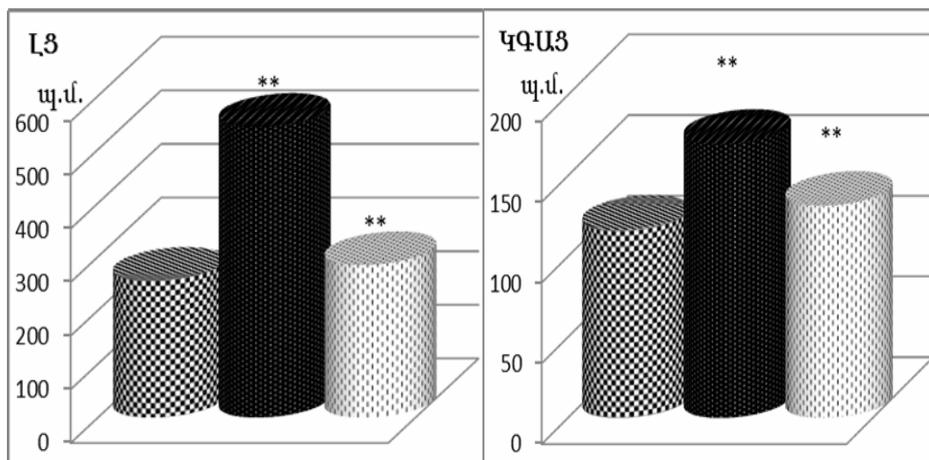
Ցուցանիշներ	1	2	3
ՄԿՀ (զ/ր)	83,0±2,65	100,8±4,65***	90,0±3,02***
R-R _{աբ} (վ)	0,71±0,02	0,60±0,03***	0,65±0,02***
RMSSD	25,67±8,76	16,07±2,65	21,49±4,36
pNN ₅₀	7,12±2,35	2,04±1,03	4,78±2,41
ΔX (վ)	0,26±0,03	0,17±0,02**	0,24±0,03**
Mo (վ)	0,72±0,02	0,59±0,04**	0,68±0,01**
AM _o (%)	84,83±7,91	98,33±1,05	87,87±5,03
V _к	6,4±0,48	4,66±0,41**	6,43±0,74**
ԿԳԱՑ (պ.մ.)	116,6±10,91	169,9±12,93**	131,5±9,07**
ՎՀՑ (պ.մ.)	309,2±49,2	616,4±60,5***	396,1±54,0***
ՌՎՑ (պ.մ.)	5,82±0,62	10,98±2,04**	6,34±0,64**
ԼՑ (պ.մ.)	255,3±44,12	542,5±103,9**	284,5±40,96**
ԿՀԱՑ (պ.մ.)	4,0±0,63	6,67±0,61**	5,83±0,48**
TP (մվ ²)	1598±370,4	623,3±116,9**	796,7±133,3**
VLF (%)	7,75±1,55	6,65±2,23	7,22±5,77
LF (%)	58,0±5,56	75,67±4,57**	68,67±5,02**
HF (%)	33,83±6,02	18,25±4,18**	18,93±4,8**
LF/HF (%)	2,09±0,46	3,83±0,91*	3,01±1,43*
SD ₁ (մմ)	26,0±2,88	14,76±2,71*	20,17±3,3*
SD ₂ (մմ)	57,0±5,15	39,0±3,06**	55,17±6,92**

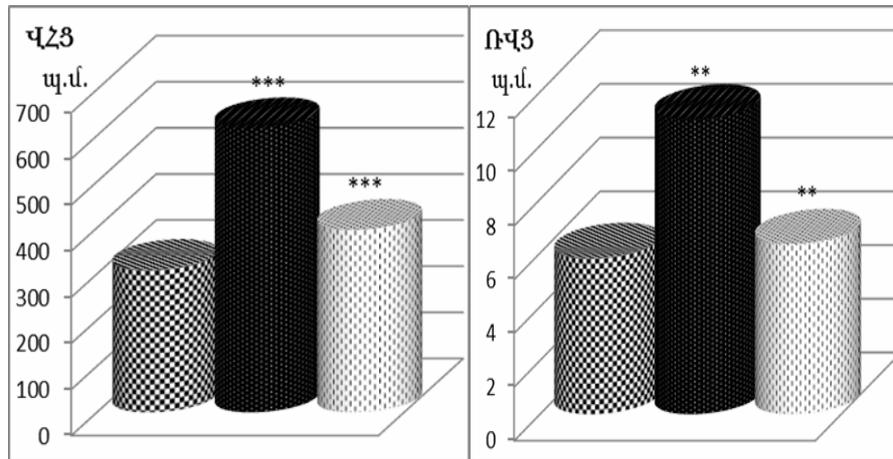
Ծանոթություն՝ 1 – նորմա, 2 – վերլերգումետրով 15 րոպե ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո և լավանդայի յուղի կարգավորիչ ազդեցության պայմաններում (3-րդ աստիճանի ծանրաբեռնվածություն), 3 – հետծանրաբեռնվածության շրջանի 15-րդ րոպեում

*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001

Լավանդայի յուղի սառը ինհալացիայով ուղեկցվող 15 րոպե մկանային ծանրաբեռնվածությունից հետո դիտվել է սրտի ռիթմի տատա-

նողականության ընդհանուր սպեկտրի ավելի քիչ արտահայտված նվազում (59,6%-ով, $p < 0,01$) $1598 \pm 370,4$ մվ²-ից մինչև $623,3 \pm 116,9$ մվ², ի հաշիվ բարձրա- (HF, $p < 0,01$) և շատ ցածրահաճախ (VLF) բաղադրիչների հստակ սպեկտրի իջեցման և սպեկտրի ցածրահաճախ բաղադրիչ՝ LF-ի ($p < 0,01$) բարձրացման (աղ. 1): Վերջինս վկայում է, որ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության և արոմաշտկման պայմաններում սրտի ռիթմի կարգավորող գործընթացում ներգրավված են ոչ միայն սիմպաթիկ, այլ նաև անոթային տոնուսի կարգավորման պարասիմպաթիկ մեխանիզմները: Ի օգուտ վերջինիս վկայում է նաև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո սիմպաթո-պարասիմպաթիկ հավասարակշռության ցուցիչի՝ LF/HF, հավանական բարձրացումը մինչև 83,25% ($p < 0,05$): Նույն կերպ է բացատրվում նաև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո դիտվող սրտի ռիթմի կարգավորիչ կոնտուրի հումորալ և պարասիմպաթիկ մարկերների ակտիվության նվազումը՝ Mo և ΔX, համապատասխանաբար 18,1%, $p < 0,02$ և 34,7%, $p < 0,01$, ինչպես նաև ՄՆՀ-ի մարկերի բարձրացումը՝ AMo, ընդամենը 15,9%-ով: AMo-փոփոխությանը համահունչ է եղել նաև LՑ-ի փոփոխման բնույթը, որը վերլուծոմտորի ծանրաբեռնվածությունից հետո գերազանցել է իր սկզբնական արժեքն ընդամենը 12,5%-ով, $p < 0,001$: ԿԳԱՑ, ՎՀՑ, ՌՎՑ, ԿՀԱՑ ցուցանիշների արժեքները մեծացել են համապատասխանաբար 45,6; 99,4; 88,6 և 66,6%, $p < 0,01$ (նկ. 2): Հետազոտվող խմբի սրտի ռիթմի փոփոխության ցուցիչների մեր կողմից դիտված շարժերը ցույց են տալիս սրտի ռիթմի կարգավորման մեխանիզմներում սիմպաթիկ կոնտուրի ակտիվության գերակշռումը ինքնավարի հանդեպ և վազուսի ազդեցության թուլացումը:





Նկ. 2. Ուսանողների սրտի ռիթմի ցուցանիշների փոփոխությունները ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության և լավանդայի յուղով վերջիններիս կարգավորման պայմաններում

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$

☒ - նորմա; ☑ - վերլուծումետրով 15 րոպե ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո և լավանդայի յուղի կարգավորիչ ազդեցության պայմաններում; ☐ - ծանրաբեռնվածությունից 15 րոպե հետո

Թափառող նյարդի ակտիվության թուլացման մասին են վկայում նաև $RMSSD$, pNN_{50} , Vk արժեքների նվազումը, ինչպես նաև ավտո-ռեգրեսիոն ամպլի բնութագրերը (SD_1 , SD_2), համապատասխանաբար 37,4; 71,4; 27,2 %-ով ($p < 0,02$); 43,3% ($p < 0,05$); 31,6% ($p < 0,01$): Միա-ժամանակ դիտվել է ԿԳԱՑ շեղում դեպի լարվածության գոտի: Արո-մաթերապիայի դրական ազդեցությունը դիտվել է նաև ՄԿՀ-ի դինա-միկայում, որն իր սկզբնական մակարդակը գերազանցել է ընդամենը 20,5%-ով, $p < 0,001$: Հետծանրաբեռնվածության շրջանի 15-րդ րոպեում, ինչպես ցույց է տալիս մեր կողմից հետազոտված ցուցանիշների դինա-միկան, նկատվել է ակտիվության մարկերների՝ $RMSSD$, pNN_{50} , Δx , M_o , արժեքների մեծացում, որոնք, սակայն, մնացել են մի փոքր ավելի ցածր սկզբնական մակարդակից: Տեղի է ունեցել սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ կոնտուրի մարկերների ($L3$, AM_o , ԿՀԱՑ, ՎՀՑ, ՌՎՑ և այլն) ակտիվության հավաստի նվազում (աղ. 1): Հետծանրաբեռնվածության շրջանում մեր կողմից նկատված շարժերը հանդիսանում են ֆիզի-կական ծանրաբեռնվածության պայմաններում ձևավորվող ուսանող-ների սիրտ-անոթային համակարգերի գործառական վիճակի վրա լավանդայի յուղի թուլացնող ազդեցության արդյունք: Զգալի շարժ է նկատվում նաև ՄԿՀ-ի ցուցանիշներում: Համաձայն գրական տվյալ-ների, նորմայում, արդեն 6-րդ րոպեին, ինտենսիվ ֆիզիկական ծան-

րաբեռնվածությունից հետո տեղի է ունենում արյան մեջ կաթնաթթվի առավելագույն արտամղում, որն իր հերթին հետևաբար պայմանավորում է և ՄԿՀ-ի առավելագույն աճը: Հետագայում ցուցանիշները համահունչ նվազում են [5]: Ըստ ՄԿՀ-ի դինամիկայի՝ հնարավորություն է ընձեռնվում դատել օրգանիզմի էներգավերականգնողական նյութափոխանակության արդյունավետության և գործառական հնարավորությունների մասին: Նմանատիպ շարժեր, լավանդայի հոտի ազդեցությամբ, սրտի ռիթմի կարգավորող մեխանիզմների ակտիվության ցուցանիշներում դիտվել են նաև այլ հեղինակների տվյալներում [13]: Լավանդայի յուղի դերը մեծ է նաև մտավոր և ֆիզիկական աշխատունակության վերականգնման, քրոնիկ հոգնածության համախտանիշի պայմաններում հոգեհուզական վիճակների շտկման գործընթացում [8]: T. Field և համահեղինակների կողմից ցույց է տրվել, որ լավանդայի հոտի ներշնչումը բարձրացնում է տրամադրությունը, նպաստում նյարդային և մկանային համակարգի լարվածության թուլացմանը, բարձրացնում մաթեմատիկական խնդիրների լուծման արագությունը և ճշգրտությունը [14]: Համաձայն Կ.Վ. Սուդակովի և համահեղինակների տվյալների, վերականգնողական գործընթացների հիմքում ընկած է տարբեր գործառական համակարգերի ապահարմարման ոչ յուրահատուկ համախտանիշը [11]: Ենթադրվում է, որ հիմնական կառույցը, որի միջոցով իրականացվում է եթերայուղի կարգավորիչ ազդեցությունը, հանդիսանում է լիմբիկական համակարգը, որը ներառում է հիպոկամպը, հիպոթալամուսը, նշաձև մարմինը և այլ գոյացություններ, որոնք կոչվել են հոտառական ուղեղ [10]: Համաձայն Վ.Ն. Նիկոլանսկիի, հոտառական ընկալումը ուղեկցվում է ԿՆՀ-ի կատեխոլամին-, սերոտոնին-, էնդորֆիներգիական միջնորդանյութերի ակտիվացմամբ: Վերջինիս հետ կապված, հնարավոր է հոտավետ նյութերի քթի լորձաթաղանթի վրա ազդեցության քիմիական մեխանիզմը, ապա կապված արյան հուն ներծծմամբ՝ ուղեղի լիմբիկական կառուցվածքների ակտիվացումը [8]: Մեծ մասամբ, արոմատիկ միացությունների ազդեցությունը կարող է պայմանավորված լինել նաև նրանց կազմով, որի բաղադրիչները և կենսաբանական ազդեցությունը նման են օրգանիզմում գործառական համակարգերի կարգավորմանը մասնակցող էնդոգեն միացություններին [18]:

Մեր հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ լավանդայի յուղը ցուցաբերում է հանգստացնող ազդեցություն ուսանողների սրտի ռիթմի կարգավորիչ մեխանիզմների ակտիվության վրա վերտերգոմետրիկ ծանրաբեռնվածության պայմաններում: Սահմանագատելով ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությամբ պայմանավորված սրտի ռիթմի վրա սիմպաթիկ ազդեցության ուժեղացումը, լավանդայի յուղը, հետ-

ծանրաբեռնվածության շրջանում, նպաստում է օրգանիզմի գործառական վիճակի արագ վերականգնմանը՝ դրանով իսկ բարձրացնելով վերջինիս կայունությունը սթրեսային գործոնների նկատմամբ:

Поступила 26.03.15

Изучение функциональных возможностей организма студентов при воздействии эфирного масла лаванды в условиях физической нагрузки

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

Исследована динамика показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов после велоэргометрической нагрузки, сопровождаемой холодной ингаляцией маслом лаванды. Показано корригирующее влияние масла лаванды на амплитуду колебания показателей активности регуляторных механизмов ритма сердца при физической нагрузке и повышение их адаптационных возможностей в постнагрузочный период.

Study of functional state of the students under effect of lavender oil in physical load conditions

E.S. Gevorkyan, N.N. Ksadjikian, S.M. Minasyan

The dynamics of the functional state of the cardiovascular system of students after bicycle exercise load, followed by inhalation of cold lavender oil, has been studied. The corrective effect of lavender oil on the amplitude of fluctuations in the activity of the regulatory mechanisms of cardiac rhythm during physical load and improvement of their adaptive capabilities in the post-exercise period has been revealed.

Գրականություն

1. *Бирюкова Е.А., Чуян Е.Н.* Вариабельность сердечного ритма у испытуемых с разным типом вегетативной регуляции под влиянием управляемого дыхания с индивидуально подобранной частотой. Ученые записки Таврического национального ун-та им. В.И. Вернадского. 2010, т.23(62), 4, с. 34-44.
2. *Битко С.Н., Окинчак В.Г.* Влияние пролонгированного воздействия эфирного масла лаванды на показатели игровой деятельности и адаптацию к физической нагрузке у баскетболистов. Вестник Черкасского университета, 2002, вып. 39, с. 9-14.
3. *Геворкян Э.С., Минасян С.М., Абраамян Э.Т.* Изучение степени толерантности сердечно-сосудистой системы студентов к велоэргометрической нагрузке. Валеология, Ростов н/Д, 2013, 3, с. 61-67.

4. *Горст В.Р.* Формирование ритма сердца и адаптационные возможности организма при различных функциональных состояниях. Автореф.дис. ... докт. биол. наук. Астрахань, 2009.
5. *Калакутский Л.И., Лебедев П.А., Комарова М.В., Поваляева Р.А.* Мониторинг сердечного ритма в объективной оценке физиологических проб для исследования функционального резерва человека. Мат.3-й Всерос. научно-практ.конф. "Функциональное состояние и здоровье человека". Ростов н/Д, 2010.
6. *Макарова З.С., Голубева Л.Г.* Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей в дошкольных учреждениях. М., 2004.
7. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца; опыт практического применения метода. Иваново, 2002.
8. *Николаевский В.В.* Ароматерапия. М., 2000.
9. *Попов В.М., Сентябрьев Н.Н., Мандриков В.Б.* Динамика функционального состояния организма и характеристик анаэробной работоспособности бегунов-спринтеров при воздействии эфирных масел. Научно-теоретический журнал, Ученые записки, 2011, т.75, 5, с. 96-100.
10. *Сентябрьев Н.Н., Караулов В.В., Кайдалин В.С., Камчатников А.Г.* Эфирные масла в спортивной практике. Волгоград, 2009.
11. *Судаков К.В.* Теория функциональных систем и профилактическая медицина. Вестник РАМН, 2001, 5, с. 7-14.
12. *Шутова С.В.* Немедикаментозная оптимизация функций мозга у студентов при адаптации к условиям обучения в вузе. Тамбов, 2012.
13. *Duan X., Tashiro M., Wu D., Yambe T. et al.* Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion. Technol. Health Care, 2007, vol. 15 (2), p. 69-78.
14. *Field T., Cullen C., Lergie S., Diego M., Schanberg S., Kuhn C.* Lavender bath oil reduces stress and crying and enhances sleep in very young infants. Early Hum. Dev., 2008, vol. 84 (6), p. 399-401.
15. *Goes T.C., Antunes F.D., Alves P.B., Teixeira-Silva F.* Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans. J. Altern. Complement. Med., 2012, Jul. 31 [Epub ahead of print].
16. *Kaidalin V.S., Kamchatnikov A.G., Sentiabrev N.N., Katuntsev V.P.* The effect of sensory stimuli of varying modality on the human body functioning and indices of tense muscular activity. Aviakosm. Ekolog. Med., 2007, vol. 41 (4), p. 34-38.
17. *Komarova I.A., Avilov O.V.* Individual olfactory responses of students repeatedly exposed to essential oils. Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult., 2009, 2, p. 33-36.
18. *Robu S., Aprotosoai A.C., Spac A., Cioancă O., Hăncianu M., Stănescu U.* Studies regarding chemical composition of lavender volatile oils. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi., 2011, vol. 115 (2), p. 584-589.

УДК 930.26

**Хирургия в древней Армении
(по палеоантропологическим материалам эпохи
поздней бронзы и железного века)**

**А.Ю. Худавердян¹, А.А. Енгибарян², Ш.А. Варданян²,
З.А. Каралян³, Р.Ш. Матевосян²**

¹*Институт археологии и этнографии НАН РА*

²*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра медицинской биологии*

³*Институт молекулярной биологии НАН РА*

0025, Ереван, ул. Чаренца, 15

*Изучение древней практики трепанирования черепов –
это не только история медицины, это история человечества*

Д. Бротвелл

Изучение древних останков человека позволяет нам реконструировать древние умения людей. Существуют несомненные доказательства того, что в самые отдаленные времена человек уже был знаком с хирургическими приемами вскрытия черепной полости, с так называемой трепанацией. Свидетельством этому служат многочисленные черепа, собранные в самых различных местах, носящие следы искусственного прободения. Первое письменное упоминание о трепанации содержится в сочинении Гиппократов «О ранах головы», где были описаны не только швы, кости черепа, их свойства, но и главные виды травм и показаний к трепанации: переломы очевидные и скрытые, ушибы очевидные и скрытые, вдавливание кости [5].

Пристальное внимание к проблеме трепанации черепа на палеоматериалах ученые стали уделять после вышедших в свет работ французского ученого Поля Брока, 1865–1877 гг. Поль Брок стал первым делить проведенные манипуляции на черепе на прижизненные, назвав их «хирургическими», и операции, проведенные после смерти, – «посмертные» [32]. Он предположил, что причины, которыми руководствовались древние хирурги при проведении трепанации черепа, могли быть как терапевтические, так и ритуальные, например, изгнание злого духа из тела человека. Английский хирург Виктор Хорсли в отличие от своего французского предшественника (П. Брока) предположил, что причинами проводимых операций на голове у древних людей могли быть лечение боли или эпилепсии, которая возникает после компрессионных травматических повреждений

череп [21]. Затронул проблематику, касающуюся причин трепанаций, и русский антрополог, географ, этнограф Д.Н. Анучин [1].

Nemeskeri J. отмечал три типа трепанаций: 1 – действительная (хирургическая) трепанация – любое отверстие в черепе, сделанное прижизненно, 2 – ритуальная – посмертное вскрытие черепа, 3 – символическая – прижизненная операция, которая не распространяется далее диплоэ [27].

Так, с лечебной целью выполнялись трепанации для удаления осколков костей, проникших в черепную коробку в результате ударов, для уменьшения внутричерепного давления и соответственно улучшения функционального состояния мозга, при ограниченном периостите на почве травмы, при сильных головных болях, при эпилепсии, при абсцессе мозга, при гидроцефалии, серозном менингите и в случае других заболеваний [15, 17, 21]. При посмертных трепанациях преобладают мотивы религиозного свойства, например, желание носить череп подвешенным на поясе, в качестве амулета [1], или желание дать душе, обитающей в черепе, свободный выход после смерти, как это до сих пор практикуется среди краснокожих Иллинойса. Посмертные трепанации черепов производили и с целью извлечения мозга для последующего бальзамирования и мумификации [6,7]. А символическими трепанациями принято называть поверхностные (несквозные) манипуляции, слегка нарушающие целостность свода черепа (травмирование костной поверхности в строго определенном месте, создание некоего геометрического узора на внешней стороне мозговой капсулы) [13]. Трепанация затрагивала кожные покровы и распространялась в периостальный слой верхней компакты. Можно отметить важную ритуальную составляющую поверхностного «трепанирования» как испытания и символа перехода из одной социальной категории в другую.



Рис. 1. Техника трепанирования

Классификация отверстий по технике трепанирования (рис. 1): а) скобление, б) прорезывание, в) сверление и прорезывание, г) иссечение фрагмента [26]. Человек, использовавший в качестве хирургических инструментов заостренные камни, проявлял удивительное хирургическое мастерство. Erdal Y.S., Erdal O.D. [20] описали целый комплекс техник краниотомии, которые использовались в разные эпохи в Анатолии: 1 – сверление, 2 – скобление, 3 – пиление, 4 – надрезы неправильной формы, 5 – надрезы округлые или овальные, 6 – прямоугольное пиление, 7 – сверление с резанием.

На палеоантропологических материалах с территории Армении были зафиксированы все три типа трепанаций (хирургическая, ритуальная, символическая). На черепах из могильника Лчашен (Севанский бассейн) имелись трепанационные отверстия со следами заживления [17, 22].

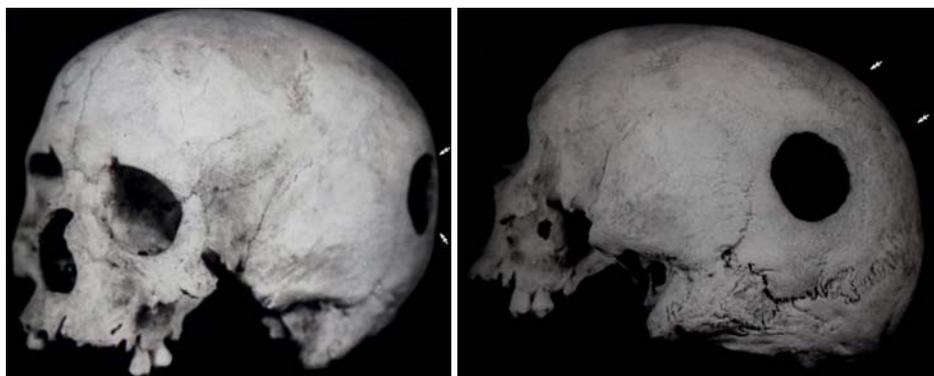


Рис. 2. Прижизненная трепанация черепа (Лчашен, пог. No. 71, фотографии из архива проф. А.А. Сарафяна)

В левой части теменной кости у женщины (30-40 лет) из погребения No. 71 имеется отверстие с гладкими контурами со следами выраженной репаративной регенерации (рис. 2). Оно равномерно скошено по направлению к внутренней пластине кости. По характеру краев отверстия можно судить о том, что трепанация была произведена с помощью какого-то орудия, обладающего узким очень острым лезвием, которое вводилось в кость, и затем круговым движением вырезался кусок кости. Трудно представить, чтобы такая операция могла быть произведена без специального приспособления. На черепе нет трещин и явных признаков воспалительных явлений. Имеются расхождения на стыке лямбдовидного, теменно-сосцевидного швов. Продолжительность жизни оперированной – не менее 1,5-2 лет [33]. Но не исключено, что женщина жила после операции 3-4 года и больше.

На мужском черепе из Лчашена (30-40 лет, пог. No. 83) на левой височной кости отмечено небольшое отверстие овальной формы с участ-

ками, подвергшимися склерозу по краям. Края отверстия ровные. Продолжительность жизни после трепанации – не более года (рис. 3).



Рис. 3. Прижизненная трепанация черепа (Лчашен, пог. No. 83, фотография из архива проф. А.А. Сарафяна)

Поротический гиперостоз фиксируется в области птериона; признак чаще всего ассоциируют с железодефицитной анемией, которая развивается при хроническом течении инфекционных и паразитарных заболеваний.

На лобной и теменных костях у индивида из могильника Арцвакар (Севанский бассейн, IX-VIII вв. до н.э., пог. No. 5, мужчина 60–65 лет) было обнаружено два проникающих в полость черепа отверстия. При обследовании черепа на левой стороне лобной и теменной костей в 7 мм от коронального шва зафиксирован дефект, предположительно округло-овальной формы, размером 29×14 мм (рис. 4). На стенке повреждения имеется след от орудия (черная стрелка), которым был нанесен дефект. Характер отверстия свидетельствует о прижизненном проведении трепанации. Продолжительность жизни оперированного – больше 2 лет [33]. У индивида наблюдается воспаление ячеистых структур правого сосцевидного отростка височной кости. При мастоидите бактерии проникают из среднего уха в ячейки сосцевидного отростка, где воспаление приводит к разрушению костных структур [28]. На лобной кости, в 17 мм от краниологической точки «bregma», имеется небольшая прижизненная тупая травма черепа. Однако утверждать однозначно, что проведенная операция по трепанированию черепа, следы травмы и воспалительного процесса (мастоидит) взаимосвязаны, достаточно сложно.

У данного индивида на правой стороне теменной кости (около сагиттального шва) имелось отверстие треугольной формы (19×21×16 мм) (рис. 5). Контуры как наружного, так и внутреннего отверстия неровные и

не вполне симметричные. Отверстие треугольной формы у индивида обращено вершиной вниз. Можно допустить, что трепанация была сделана на мертвом человеке с ритуальной целью. С незапамятных времен разные народы считали человеческое тело символом универсальных магических сил. Каждая часть тела может не только подчиняться магическим силам, но и обладает способностью при нужных обстоятельствах становиться амулетом или талисманом, чтобы помогать бороться за существование.



Рис. 4. Прижизненная трепанация черепа (Арцвакар, пог. No. 5)



Рис. 5. Посмертная трепанация черепа (Арцвакар, пог. No. 5)

У разных народов троичность мироздания обозначалась треугольником: рождение – жизнь – смерть, жизнь – смерть – новая жизнь (возрождение), тело – ум – душа, отец – мать – дитя, три космических зоны (небо – земля – нижний мир). Треугольная символика – это скорее своеобразное «письмо» в будущее, расшифровав которое мы сможем понять взгляды и ощущения по отношению к жизни и мироустройству. В связи с этим большой интерес вызывает находка из Брно. Была обнаружена могила предполагаемого шамана, мужчины, скончавшегося в возрасте 40-50 лет. На черепе «шамана» Н. Ullrich [30] обнаружил посмертные надрезы и сделанное

при жизни треугольное углубление вершиной вверх в лобно-теменной области. Можно предположить, что «мужчина из Арцвакара» играл исключительную роль в обрядово-ритуальной сфере.

Следующая находка из могильника Техут (Лорийский район, X-IXвв. до н.э., пог. No. 1, рис. 6). У мужчины (30-40 лет) на правой теменной кости фиксируется отверстие ромбовидной формы. Размеры отверстия на внешней стороне $14 \times 13 \times 7 \times 9$ мм, на внутренней – $12,5 \times 9 \times 8 \times 8$ мм. Характер отверстия свидетельствует о прижизненном проведении трепанации, продолжительность жизни индивида не больше 1.5 лет [33]. Наблюдаются следы воспалительного процесса в области трепанации.



Рис. 6. Прижизненная трепанация черепа (Техут, пог. No. 1)

У мужчины также фиксируется острое гнойное воспаление тканей сосцевидного отростка височной кости (мастоидит). Мастоидит может возникнуть в результате травмы или при сепсисе, вызывается микроорганизмами – стафилококками, стрептококками, вирусами и грибами. Можем предположить, что данная операция имела лечебное значение.

Из краниологической коллекции могильника Кармир (Севанский бассейн, IX-VIIIвв. до н.э.) следует выделить череп женщины из погребения 1. Женщина скончалась в возрасте 25-30 лет. На сагиттальном шве зафиксировано сквозное отверстие размером $14 \times 12,5$ мм (рис. 7). Дефект имеет круглую форму, трещин на черепе не наблюдается. Следы воспалительных процессов в области краниотомии отсутствуют. Однако на левой стороне теменной кости были выявлены элементы гиперостоза внутренней замыкающей пластины, затрагивающие корональный шов. Судя по характеру отверстия, операция была проведена с использованием в качестве инструмента сверла (drilling). Края повреждения свидетельствуют о прижизненном или предсмертном характере трепанации.



Рис. 7. Прижизненная трепанация черепа (Кармир, пог. No. 1)

Характер дефектов говорит о том, что человек, осуществлявший данную операцию, находился сверху, держа инструмент строго вертикально и перпендикулярно к поверхности черепа. Отсутствие следов сужения трепанационного канала к выходному отверстию свидетельствует в пользу того, что инструмент, проделав отверстие в костной ткани, вошел в полость черепа. Туда же, вероятно, попали осколки кости, что могло привести к смерти индивида.

У женщины из Кармира имеются следы заражения проказой (*Mycobacterium lepreae*, бацилла Гансена) [23]. Лепра – хроническая генерализованная болезнь, поражающая преимущественно кожу и нервную систему (периферические нервы), реже внутренние органы. Данная операция, возможно, имела лечебное значение.

У ребенка 6-7 лет из могильника Багери Чала (Лорийский район, X-IX вв. до н.э., пог. No. 22) обнаружены два проникающих в полость черепа отверстия. В области сагиттального шва следы иссечения прямоугольного фрагмента (рис. 8А). Этот метод трепанации называют методом поперечного распила, или линейного разреза [19, 31]. На теменных костях четко видны места разрезов. Размеры отверстия на внешней стороне 2×15×2?×15?мм. А.С. Aufderheide, С. Rodriguez-Martin [18] приводят в энциклопедии человеческой палеопатологии возможный металлический инструмент для получения линейных разрезов на черепе (рис. 9). Экспертиза выявила у ребенка в нижней левой части теменной кости второе отверстие (рис. 8Б) размером 16×9×16?×9? мм. Следы явного воспалительного процесса в области трепанации отсутствуют. Входные края отверстия ровные, острые без следов заживления.



Рис.8. Прижизненные трепанации черепа (Багери Чала, пог. No. 22)



Рис. 9. Техника линейного разреза

Фиксируется поротический гиперостоз (железодефицитная анемия) в области птериона. У ребенка также фиксируется острое гнойное воспаление тканей сосцевидного отростка височной кости (мастоидит).

Следы неполной операции, нарезки на правой стороне теменной кости обнаружены у мужчины (40-50 лет) из погребения 18 (Багери Чала). Операция также проведена методом линейного разреза. Наблюдается трещина в области дефекта. Предполагаемые размеры отверстия на внешней стороне – 23.7×18.5×9.5×8.2мм.



Рис.10. Прижизненная трепанация черепа (Багери Чала, пог. No. 18)

У индивида выявлены туберкулезные очаги на костях скелета. Туберкулез костей возникает гематогенным метастатическим путем, в результате переноса микобактерий туберкулеза из первичного комплекса (т.е. из первичного очага), расположенного в легком или в каком-нибудь другом органе, или же наиболее часто – из лимфатических узлов. У индивида выявлены туберкулезные очаги в грудине, в телах позвонков (туберкулезный спондилит). Туберкулезный спондилит – наиболее тяжелое специфическое заболевание скелета. Оно может явиться результатом инфицирования не только микробациллой типа *humanus*, но и палочкой бычьего туберкулеза.



Рис.11. Прижизненная трепанация черепа (Барцрjal, пог. No. 9)

В погребении 9 (Лорийский район, Барцрjal, X-IXвв. до н.э.) был обнаружен фрагмент правой теменной кости со сквозным отверстием (рис. 11). С помощью металлической пилы и молотка был удален костный фрагмент. Трепанация, вероятно, проведена из-за травмы головы. Проведена хирургическая очистка для удаления осколков кости. Костный дефект на наружной пластине в форме четырехугольника ($12 \times 10 \times 12.8 \times 5.5$ мм), на внутренней стороне кости дефект имеет размеры $13 \times 8.5 \times$

14×6мм. Диплоэ замкнуто на всем протяжении, это свидетельствует о том, что данный человек жил после операции полтора года [33].

Интересная находка обнаружена из могильника Кармир (Севанский бассейн, IX-VIII вв. до н.э., пог. 7). Череп принадлежал мужчине, о чем свидетельствует выраженный мышечный рельеф на затылочной кости. Мужчина скончался в возрасте 55–60 лет. У индивида на правой теменной кости обнаружено сквозное отверстие размером 10×10 мм. Дефект имеет форму квадрата – результат посмертных действий ритуального характера (рис. 12).



Рис. 12. Посмертная трепанация черепа (Кармир, пог. No. 7)



Рис. 13. Прижизненная трепанация черепа (Сарухан, пог. No. 2)

У индивида из Кармира отмечены специфические изменения на верхней внутренней поверхности глазницы (*cribra orbitalia*) и поротический гиперостоз (в области лобной кости, височной чешуи, у затылочного отверстия). *Cribra orbitalia* и гиперостоз на костях черепа формируются в детском возрасте и чаще всего ассоциируются с железодефицитной анемией. На черепе у него имеются множественные остеомы различных размеров (от 4 до 13 мм). Очень плотные образования с гладкой поверхностью, по своей структуре ничем не отличаются от нормальной костной ткани. Обнаружена аномалия в области переходной черепно-шейной границы (*ossiculum terminale*, или *Bergman's*). Манифестация проатланта [2, 3] диагностируется при выявлении рудиментарного каудального затылочного позвонка и образовании терминальной косточки [24]. Клинические проявления данной аномалии обусловлены развитием атлантоаксиальной нестабильности и выраженными сосудистыми нарушениями [29].

Индоевропейцы, вероятно, могли воспринимать реальный мир в виде четырехугольника, в Ригведе, создание которой относится к концу II началу I тыс. до н. э. [8, 14], Земля считалась четырехугольной. Кроме того, четырехугольная (квадратная) схема совмещает в себе классифика-

ционную систему двоичных противопоставлений, описывающих мир (верх – низ, правый – левый и т. п.), или основных элементов мира (огонь – вода – земля – воздух), интегрирующих в себе основные параметры космоса [9].

Из краниологической коллекции могильника Сарухан (Севанский бассейн, IX-VIII вв. до н.э.) следует выделить череп мужчины 35-40 лет из погребения 2. У мужчины трепанационное отверстие локализовано в венечном шве с правой стороны лобной кости (рис. 13). Видимо, она применена по причине получения травм черепа (выскабливание пораженной костной ткани) [25], нельзя также исключить, что трепанация проводилась с какой-то ритуальной (или символической) целью. Отверстие овальной формы (15.3×13мм), следов заживления и воспалительных процессов на лобной кости не зафиксировано. Однако наблюдается прижизненная травма (в области правого лобного бугра) тупым предметом овальной формы (44×15мм). Обнаружена аномалия с правой стороны в области переходной черепно-шейной границы (*ossiculum terminale*, или *Bergman's*). Обнаружены также остеофитные образования в ушном проходе. Появление остеофитных образований связывается с напряжением надкостницы и формированием нового костеобразования под действием холодной воды, способствующей сужению кровеносных сосудов в ушном канале.



Рис. 14. Прижизненные трепанации черепа (Карашамб, пог. No. 9)

Следующий череп из могильника Карашамб (Севанский бассейн, IX-VIII вв. до н.э., пог. 9). При обследовании черепа мужчины, скончавшегося, примерно, в возрасте 18-20 лет, на правой теменной кости в 30 мм от сагиттального шва и в 48.8 мм от лямбдовидного наблюдается дефект округлой формы (1) размером 7.5×7 мм, не имеющий прободения в полость черепа (рис. 14). В 11мм от первого повреждения зафиксировано сквозное отверстие (2) размером 14×9?мм. Дефект имеет округлую форму. Следы явного воспалительного процесса в области трепанации отсутствуют. Входные края отверстия ровные, острые без следов заживления.

Операция проведена путем прорезания кости черепа. Косвенным образом это может указывать на то, что данная операция, скорее всего, имела терапевтическое значение. У индивида на внешней поверхности правой теменной кости имеется остеома размером 3×4мм и воспаление ячеистых структур левого сосцевидного отростка височной кости.

Из этой же краниологической коллекции (Карашамб, IX в. до н. э.) следует выделить череп из раскопок 1985г. При обследовании черепа мужчины, скончавшегося в возрасте 20–25 лет, вблизи наружного затылочного выступа наблюдается дефект овальной формы размером 13.8×13.3мм (рис. 15). Следы заживления не прослеживаются, края острые, видна неизменная структура диплоэ. Операция проведена путем прорезания кости черепа. Данный дефект, возможно, результат посмертных действий ритуального характера.



Рис. 15. Посмертная трепанация черепа (Карашамб, пог. No. 1)



Рис. 16. Символическая трепанация: поверхностные рубцы на теменных костях (Карашамб, пог. No. 1)

На поверхности теменных костей обнаружены рубцы (символические трепанации) (рис. 16). На правой теменной кости можно высчитать более 16 рубцов (размеры от 4 до 22 мм), а на левой – 6 (от 4 до 11 мм). В некоторых случаях расположение дефектов симметричное. Одни порезы глубокие, другие – слегка нарушают поверхность черепа. Традиционная интерпретация связывала эти повреждения с травмами. Однако с учетом того, что множественные линейные надрезы на теменных костях локализованы на одном горизонтальном уровне с двух сторон, их можно отнести к разряду символической трепанации. Знаки на черепе – свидетельства прохождения ритуалов.

Краниум мужчины старческого возраста из погребения эпохи развитого железа (Ширакская равнина, Ширакаван, пог. 9, рис. 17) имеет следы лечебной краниотомии. На правой части теменной кости имеется отверстие с гладкими контурами со следами выраженной репаративной регенерации. У погребенного также обнаружены отчетливые следы линей-

ных надрезов. На теменной кости у исследованного субъекта наблюдалось более 8 насечек, все они расположены параллельно друг другу. У индивида было проведено неполное скальпирование – сделаны надрезы и лишь частично отделена кожа с волосами от головы (скальпирование, вероятно, было связано с трепанацией). Продолжительность жизни оперированного меньше года [33].



Рис. 17. Прижизненная трепанация черепа (Ширакаван, пог. No. 9)

Включение в научный оборот новых палеоматериалов позволяет говорить о феномене трепанации у погребенных эпохи бронзы и железного века на территории Армении. Назначения трепанаций разнообразны. Исследование показало, что у одиннадцати индивидов трепанации проводились в лечебных целях, у трех – с ритуальной целью, а символические трепанации выявлены у девяти человек. Проникающие в полость черепа отверстия обнаружены на височной, затылочной и теменных костях. Лечебную краниотомию могли проводить для удаления костных тканей, которые попадают в полость черепа при травме. Известно, что синдром внутричерепной гипертензии сопутствует онкологическим и инфекционным поражениям головного мозга [4, 12]. Подобного рода заболевания могли приводить к возникновению хронических болей головы, для лечения которых, возможно, проводилась краниотомия. Прочные нити связывают трепанирование черепов с другими пограничными и переходными состояниями – с инициационной и жертвенной практиками, нацеленными на умирание в одном и возрождение в другом качестве.

И. Л. Кызласов [11] полагает, что действия с телом умершего выходят из области животного инстинктивного поведения, в них отражена и социальная природа человека. У индивидов на черепах имелись отверстия треугольной формы, в форме квадрата и овала. Выявлены также сочетания прижизненной операции с посмертной процедурой и символических трепанаций с посмертными вскрытиями черепной коробки. Отдельные части человеческого тела, являясь анатомо-физиологическими «инструмента-

ми», использовались и для передачи «информации» [16]. Этот биологический «инструментарий» (треугольник, квадрат, овал) осуществлял функцию обмена между человеком и миром, устанавливая соответствия между микро- и макрокосмосом. Помимо наглядно-образной формы они передают абстрактные идеи и понятия. Символ соединяет все уровни реальности, осуществляя взаимосвязь между различными планами бытия, между человеком и Космосом, вследствие чего обладает двойственным характером, который дает ему возможность быть носителем неоднозначного или даже множественного смысла. За символом стоит разгадка человеческой психики, ее сознательных и бессознательных структур, а может и строения души. Чтобы достичь синтетической глубины мышления древних людей, необходимо приложить огромные усилия психологического и интеллектуального порядка, чтобы вжиться в образ древнего человека и попытаться понять его «изнутри» [10].

Мы не можем исключить, что у посмертно трепанированных индивидов был особый статус в обществе и при жизни они имели непосредственное отношение к религиозной практике. Общение со сверхъестественными силами было прерогативой избранных, обладавших способами коммуникации с иными сферами мира. Медицина в древности не являлась обособленной. Неотъемлемой частью древней медицины являлись магические действия и обряды. Представляется, что изначально колдун, жрец, врачеватель существовали в обществе в едином лице, как это характерно для наиболее консервативных из современных традиционных обществ. В мифологической ментальности ритуально-магической деятельности отводилась решающая роль в достижении общественного благополучия, чем объясняется и особое отношение к ее носителям. Смерть любого человека, а тем более служителя культа, воспринималась как экстраординарное событие, нарушавшее установившийся миропорядок и грозившее негативными последствиями. Возможно, для их предотвращения извлекали из кости черепа фрагмент для сохранения и использования в магико-религиозных целях. Своеобразные амулеты из костей черепа были, вероятно, атрибутами служителя культа и выполняли сакральные, магические функции.

Не претендуя на полное и окончательное решение вопросов, связанных с семантикой и их функциями в культуре и обществе, была предпринята попытка хотя бы первичного анализа данных вопросов. Это необходимо для того, чтобы наметить дальнейшие шаги в изучении этого чрезвычайно интересного и уникального явления.

Поступила 24.02.15

**Վիրաբուժությունը հին Հայաստանում
(ըստ ուշ բրոնզե և երկաթե դարերի
հնեամարդաբանական նյութերի)**

**Ա.Յու. Խուդավերդյան, Ա.Ա. Ենգիբարյան, Շ.Ա. Վարդանյան,
Զ.Ա. Կարալյան, Ռ.Շ. Մաթևոսյան**

Գանգի տրեպանացիան համարվում է ամենահին վիրահատություններից մեկը: Ներկայացված աշխատանքում փորձ է կատարվում բացահայտել գլխի վրա առկա հնարավոր արատները: Այդ արատները եզակի բնույթ են կրում: Գլխի վիրահատությունները հնարավորինս պատշաճ ներկայացնելու համար մենք օգտվել ենք արտասահմանյան գիտնականների մեթոդական առաջարկություններից: Ներկայացված են տասնմեկ վիրաբուժական դեպքեր. երեք գանգերի վրա իրականացվել է հետմահու վիրահատում, իսկ իննի մոտ առկա են վիրահատության խորհրդանշական հետքեր:

**Surgery in ancient Armenia
(by the Late Bronze and Iron Ages anthropological materials)**

**A.Yu.Khudaverdyan, A.A. Yengibaryan, Sh.A. Vardanyan, Z.A. Karalyan,
R.Sh. Matevosyan**

Cranial trepanation is one of the most ancient surgical interventions. The present work attempts to reveal possible defects on the skull. These defects are unique. To describe the defects properly, the methodical recommendations suggested by foreign scientists are used. Eleven cases of surgical trepanation are presented: on three of them postmortem, and on nine symbolical signs of surgery are visible.

Литература

1. *Анучин Д.Н.* Амулет из человеческого черепа и трепанация черепов в древности, в России. Труды Виленского археологического съезда. М., 1895, т. 1, 4, с. 17.
2. *Ветрилэ С.Т., Колесов С.В.* Аномалии развития и дисплазии верхнешейного отдела позвоночника (клиника, диагностика, лечение). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Пирогова, 1997, 1, с. 62-67.
3. *Воронов В.Г., Зябров А.А., Иванов А.А., Потемкина Е.Г.* Классификация заболеваний позвоночника и спинного мозга у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста, 2010, 3-4, с. 42-52.
4. *Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В.* Транскраниальная доплерография в нейрохирургии. СПб., 2000.
5. *Гиппократ.* Сочинения. «Книга о ранах», т. 3, 7. URL: <http://bibliotekar.ru/426hippo/27.htm> (дата обращения 16.11.2011).

6. *Гохман И.И.* Палеоантропология и доисторическая медицина. Антропология – медицине. М., 1989, с. 5-16.
7. *Горощенко К.* Гипсовые погребальные маски и особый вид трепанации в курганах Минусинского округа. Труды археологического съезда (Рига, 1886 г.), 1899, с. 1-40.
8. *Елизаренкова Т.Я.* Ригведа: Мандалы И – ИВ. М., 1989.
9. *Иванов В.В., Топоров В.Н.* Исследования в области славянских древностей. М., 1974.
10. *Косарев А.* Философия мифа. Мифология и ее эвристическая значимость. М., 2000.
11. *Кызласов И.Л.* Мироззренческая основа погребального обряда. Российская археология, 1993, 1, с. 98–110.
12. *Лобзин Ю.В., Филипенко В.В.* Менингиты и энцефалиты. СПб., 2003.
13. *Медникова М.Б.* Трепанации у древних народов Евразии. М., 2001.
14. *Молодцова Е.Н.* Задача интерпретации древнеиндийской традиции естествознания в современном научном мышлении. Методологические проблемы историко-научных исследований. М., 1982, с.198-213.
15. *Тильман О.* Операции на черепной части головы. Л., 1998.
16. *Топоров В.Н.* Миф. Ритуал. Символ. Образ. Исследования в области мифопоэтического. М., 1995.
17. *Худавердян А.Ю.* Атлас палеопатологических находок на территории Армении. Ереван, 2005.
18. *Aufderheide A.C., Rodriguez-Martin C.* The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology. Cambridge University Press, 1998.
19. *Buikstra J.E., Ubelaker D.H.* Standards of data collection from human skeletal remains. Arkansas Archaeol. Survey Research Series, 44, Fayetteville, 1994.
20. *Erdal Y.S., Erdal O.D.* A Review of Trepanations in Anatolia with New Cases. International Journal of Osteoarchaeology, 2011, vol. 21, p. 505–534.
21. *Finger St., William T.C.* Victor Horsley on «Trephining in Prehistoric Times». Neurosurgery, 2001, vol. 48, 4, p. 911–918.
22. *Khudaverdyan A.* Pattern of disease in II millennium BC - I millennium BC burial from Lchashen, Armenia. Anthropologie (Brno), 2010, XLVIII 3, p. 248 - 249.
23. *Khudaverdyan A.* The anthropology of infectious diseases of Bronze Age and Early Iron Age from Armenia. Dental Anthropology, 2011, 2, 2, p. 42-54.
24. *Khudaverdyan A.Yu.* Unusual occipital condyles and craniovertebral anomalies of the skulls burials Late Antiquity period (1st century BC - 3rd century AD) from Armenia. European Journal of Anatomy, 2011b, 15 (2), p. 109-122.
25. *Khudaverdyan A.* Trauma in human remains from Bronze Age and Iron Age archaeological sites in Armenia. Bioarchaeology of the Near East, 2014, 8, p. 29–52.
26. *Lisowski F.P.* Prehistoric and Early Historic Trepanation. Diseases in Antiquity. Springfield, Charles C. Thomas, 1967, p. 651-872.
27. *Nemeskeri J.* Rekonstruktion untersuchungen an zwei neolitischen trepanierten Schadeln aus Bornecke, Kr. Wernigerode. Nachrichten aus Niedersachsens Urgeschichte, 1976, B.45, S. 8-19.
28. *Nussinovitich M., Yoeli R., Elishkevitz K., Varsano I.* Acute mastoiditis in children: epidemiologic, clinical, microbiologic, and therapeutic aspects over past years. Clinical Pediatrics (Phila), 2004, 43, p. 261–267.
29. *Sahjapaul R.L.* Congenital Anomalies of the Craniovertebral Junction. Seminars in Neurosurgery, 2002, vol. 13, 2, p. 111-118.
30. *Ullrich H.* Skelette und trepanierte Schädel der Kugelamphorenleute aus Ketzin, Kr. Nauen. Veröff Mus Ur-u Frühgeschichte Potsdam, 1971, 6, S. 37-55.
31. *Verano J.W.* Mummified trophy heads from Peru: diagnostic features and medicolegal significance. Journal of Forensic Sciences, 2003, 48, p. 525–530.
32. *William T.C., Finger St.* Discovering Trepanation: The Contribution of Paul Broca. Neurosurgery, 2001, 6 (49), p. 1417–1425.
33. *White T.D., Folkens P.A.* The Human Bone Manual. Academic Press: Amsterdam, 2005.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

Մինասյան Ա. Մ., Միսակյան Հ. Ս.
 Անոթների ռեմոդելավորումը երիկամային հիվանդությունների դեպքում՝
 որպես կարդիոռենալ համախտանիշի զարգացման գործոն 3

Ներսիսյան Ն.Ռ.
 Կանանց սեքսուալ դրսևորումները դեպրեսիվ տրամադրության ժամա-
 նակ 13

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

Վարդանյան Ա.Վ.
 Դրող և արգելակող սինապսային պրոցեսների հարաբերությունը հիպո-
 թալամուսի, ամիգդալայի և Մեյներտի կորիզի նեյրոններում Ալցհեյմերի հի-
 վանդության զարգացման դինամիկայում՝ Aβ 25-35-ով առաջացրած մոդելի
 վրա 22

*Բարսյան Ժ.Ռ., Ալեքսանյան Յու.Թ., Հովակիմյան Ս.Ա., Բարախանյան
 Ա.Վ.*
 Նոր համախառնուրդների ստացում և դրանց մանրէասպան ակտիվու-
 թյան ուսումնասիրում 32

*Կարապետյան Հ.Դ., Համբարձումյան Ա.Ձ., Տեր-Ստեփանյան Մ.Մ.,
 Էնրիկե Էչեվարիա Օրելլա, Բնհոա Ֆերնանդեզ Աթուչա*
 Արտա- և ներհիվանդանոցային մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլո-
 կոկերի հակաբիոտիկազգայունության համեմատական բնութագիրը 40

Խաչատրյան Տ. Ս., Գևորգյան Գ. Ա.
 Գալարմինի դերը առնետների մոտ մանիֆեստային հիպոթիրեոզի պայ-
 մաններում 47

*Միմոնյան Ռ.Մ., Չավուշյան Վ.Ա., Իսոյան Ա.Ս., Միմոնյան Գ.Մ., Միմոն-
 յան Կ.Վ., Ավետիսյան Լ.Գ., Նահապետյան Խ.Հ., Բարախանյան Մ.Ա., Մի-
 մոնյան Մ.Ա.*
 Stevia rebaudiana Bertoni-ի թաղանթկայունացնող ազդեցությունը ֆրոկ-
 տոզայով հարուցված երկրորդ տիպի շաքարախտով առնետների մոտ 51

Մելիքսեթյան Վ. Ս.
 5-հիդրօքսիադամանտան-2-օնի ազդեցությունն առնետների վարքագծա-
 յին փոփոխությունների վրա ուղեղի լոկալ իշեմիայի պայմաններում 61

Կլինիկական բժշկություն

*Միմոնյան Լ.Հ., Դադբաշյան Ս.Ս., Միմոնյան Լ.Հ., Մարտիրոսյան Ն.Հ.,
 Խաչատրյան Լ.Ք.*
 Պլազմաֆերեզի արդյունավետության գնահատումը թոքերի քրոնիկ
 օբստրուկտիվ հիվանդություններով հիվանդների մոտ ըստ կլինիկական
 ցուցանիշների 69

*Նահապետյան Խ.Հ., Բարախանյան Մ.Ա., Մահտեսյան Հ.Վ., Միմոնյան
 Կ.Վ., Հովակիմյան Հ.Յու., Հարությունյան Ռ.Ա.*
 Հայաստանում մշակվող ստեվիայի կիրառումը շաքարային դիաբետով
 հիվանդների բուժման համար 75

<i>Կիրակոսյան Հ.Բ.</i> β ₂ վիկրոգլոբուլինների և նեֆրոնի պրոքսիմալ հատվածի ֆունկցիոնալ վիճակի փոխկապակցվածությունը ամիլոիդ նեֆրոպաթիայի դեպքում և առանց այն	81
<i>Գևորգյան Է.Ս., Քասջիկյան Ն.Ն., Մինասյան Ս.Ս.</i> Ուսանողների օրգանիզմի գործառական հնարավորությունների ուսումնասիրությունը լավանդայի եթերայուղի և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պայմաններում	90
<i>Խուդավերդյան Ա.Յու., Ենգիբարյան Ա.Ա., Վարդանյան Շ.Ա., Կարայրյան Ջ.Ա., Մաթևոսյան Ռ.Շ.</i> Վիրաբուժությունը հին Հայաստանում (ըստ ուշ բրոնզե և երկաթե դարերի հնեամարդաբանական նյութերի)	101

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Минасян А. М., Сисакян А. С.</i> Ремоделирование сосудов при заболеваниях почек как один из факторов развития кардиоренального синдрома	3
<i>Нерсисян Н.Р.</i> Женские сексуальные проявления при депрессивном настроении	13

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Варданян А.В.</i> Соотношение возбудительных и депрессорных синаптических процессов в нейронах гиппокампа, амигдалы и ядра Мейнерта в динамике развития болезни Альцгеймера на модели, индуцированной Аβ 25-35	22
<i>Бабаян Ж.Р., Александян Ю.Т., Овакимян С.А., Бабаханян А.В.</i> Получение новых композиций и изучение их бактерицидной активности ...	32
<i>Карапետян А.Д., Амбарцумян А.Дз., Тер-Степанян М.М., Энрике Эчевариа Орелла, Инхоа Фернандез Атуча</i> Устойчивость вне- и внутрибольничных метициллинрезистентных золотистых стафилококков к антибиотикам	40
<i>Хачатрян Т. С., Геворкян Г. А.</i> Роль галармина при манифестном гипотиреозе у крыс	47
<i>Симонян Р.М., Чавушян В.А., Исоян А.С., Симонян Г.М., Симонян К.В., Авետисян Л.Г., Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Симонян М.А.</i> Мембраностабилизирующие эффекты <i>Stevia rebaudiana Bertonii</i> при фруктозо-индуцированном диабете второго типа у крыс	51
<i>Меликсетян В. С.</i> Влияние 5-гидроксидамантан-2-она на поведенческие изменения крыс в условиях локальной ишемии мозга	61

Клиническая медицина

<i>Симонян Л.Г., Дагбабян С.С., Симонян Л.Г., Мартиросян Н.Г., Хачатрян Л.Х.</i> Оценка эффективности плазмафереза у больных с хроническими обструктивными болезнями легких по клиническим показателям	69
---	----

<i>Наганетян Х.О., Бабахянян М.А., Майтесян О.В., Симонян К.В., Овсепян Г.Ю., Арутюнян Р.А.</i>	
Применение стевии, культивируемой в Армении, при лечении больных сахарным диабетом (сообщение 2)	75
<i>Киракосян Е.Б.</i>	
Взаимосвязь между экскрецией β_2 микроглобулина и функциональным состоянием проксимального отдела нефрона у детей с амилоидной нефропатией и без нее	81
<i>Геворкян Э.С., Ксаджикян Н.Н., Минасян С.М.</i>	
Изучение функциональных возможностей организма студентов при воздействии эфирного масла лаванды в условиях физической нагрузки	90
<i>Худавердян А.Ю., Енгибарян А.А., Варданян Ш.А., Каралян З.А., Матевосян Р.Ш.</i>	
Хирургия в древней Армении (по палеоантропологическим материалам эпохи поздней бронзы и железного века)	101

CONTENTS

Reviews

<i>Minasyan A. M., Sisakyan H. S.</i>	
Vascular remodeling in kidney diseases as one of the factors of cardiorenal syndrome development	3
<i>Nersisyan N. R.</i>	
Female sexual manifestations in depressive mood	13

Experimental and Preventive Medicine

<i>Vardanyan A.V.</i>	
Correlation of excitatory and depressor synaptic processes in hippocampal, amygdalar and Meynert nucleus neurons in dynamics of development of Alzheimer's disease induced by $A\beta$ 25-35	22
<i>Babayan Zh.R., Aleksanyan Yu. T., Hovakimyan S.A., Babakhanyan A.V.</i>	
Obtaining of new compositions and the study of their bactericidal activity	32
<i>Karapetyan H.D., Hambartzumyan A.Dz., Ter-Stepanyan M.M., Enrique Echevarria Orella, Inhoa Fernandez Atucha</i>	
Extra- and intrahospital methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> sensitivity to antibiotics	40
<i>Khachatryan T. S., Gevorgyan G. A.</i>	
The role of galarmin in conditions of manifest hypothyroidism in rats	47
<i>Simonyan R.M., Chavushyan V.A., Isoyan A.S., Simonyan G.M., Simonyan K.V., Avetisyan L.G., Nahapetyan Kh. H., Babakhanyan M.A., Simonyan M.A.</i>	
The membrane stabilizing effects of <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> in fructose-induced type II diabetic rats	51
<i>Meliksetyan V. S.</i>	
Influence of 5-hydroxyadamantane-2-on on behavioral changes of rats under conditions of local cerebral ischemia	61

Clinical Medicine

<i>Simonyan L.H., Dagbashyan S.S., Simonyan L.H., Martirosyan N.H., Khachatryan L.Kh.</i>	
Evaluation of the effectiveness of plasmapheresis in patients with chronic obstructive pulmonary disease by clinical parameters	69
<i>Nahapetyan Kh.H., Babakhanyan M.A., Mahtesyan H.V., Simonyan K.V., Hovsepyan H.Yu., Harutyunyan R.A.</i>	
Use of stevia cultivated in Armenia for treatment of patients with diabetes mellitus	75
<i>Kirakosyan H.B.</i>	
Interaction between β_2 microglobulins excretion and functional state of the proximal section of nephron in children with and without amyloid nephropathy	81
<i>Gevorkyan E.S., Ksadjikyan N.N., Minasyan S.M.</i>	
Study of functional state of the students under effect of lavender oil in physical load conditions	90
<i>Khudaverdyan A.Yu., Yengibaryan A.A., Vardanyan Sh.A., Karalyan Z.A., Matevosyan R.Sh.</i>	
Surgery in ancient Armenia (by the Late Bronze and Iron Ages anthropological materials)	101

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

“Հայաստանի բժշկագիտություն” հանդեսում տպագրվում են օրիգինալ հոդվածներ և ակնարկներ, որոնք լուսաբանում են փորձարարական, կանխարգելիչ և կլինիկական բժշկագիտության հարցերը:

Հոդվածների ձևավորումը

1. Հոդվածը ներկայացվում է 3 տպագիր օրինակից՝ հայերեն, ռուսերեն կամ անգլերեն լեզվով, գիտական դեկավարի մակագրությամբ, ինչպես նաև ուղեգրով՝ այն հիմնարկությունից, որտեղ կատարվել է աշխատանքը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև հոդվածի էլեկտրոնային տարբերակը կոմպակտային սկավառակի (CD) վրա (Microsoft Word for Windows 2000; Unicode Times New Roman տառատեսակով ռուսերեն և անգլերեն լեզուների և Sylfaen՝ հայերենի համար):

2. Գիտական հոդվածի ծավալը չպետք է գերազանցի 10 տպագիր էջը, ներառյալ աղյուսակները, նկարները, սեղմագրերը և գրականության ցանկը: Ակնարկների ծավալը կարող է լինել մինչև 20 էջ:

3. Ելքային տվյալները ներկայացվում են հետևյալ կերպ. ձժԽ ցուցիչը, հոդվածի վերնագիրը, հեղինակների անունների և հայրանունների սկզբնատառերը և ազգանունները, ապա՝ հիմնարկության անվանումը, հասցեն և բանալի բառերը (8-10): Հոդվածի վերջում դրվում են հեղինակների ստորագրությունները և հեռախոսահամարները:

4. Գիտական հոդվածը բաղկացած է հետևյալ մասերից, ա/ ներածական մաս; բ/ նյութը և մեթոդները; գ/ արդյունքները և քննարկումը: Սեղմագրերը՝ հայերեն կամ ռուսերեն և անգլերեն լեզուներով ներկայացվում են առանձին էջերի վրա:

5. Գրականության ցանկը տրվում է հոդվածի վերջում՝ առանձին էջով, այբբենական կարգով՝ նախ հայրենական, ապա օտարերկրյա հեղինակներին: Հոդվածի տեքստում հղումները բերվում են քառակուսի չակերտների մեջ թվերով:

6. Խմբագրությանը իրավունք է վերապահվում ուղղելու, խմբագրելու կամ կրճատելու ցանկացած հոդվածի տեքստը:

7. Չի թույլատրվում ներկայացնել տպագրության հոդվածներ, որոնք նախկինում տպագրվել են կամ ներկայացվել այլ հանդեսներ հրապարակման համար:

8. Հանդեսին բաժանորդագրվել կարող են ինչպես առանձին անհատները, այնպես և հիմնարկությունները:

Профиль журнала

В журнале “Медицинская наука Армении” публикуются оригинальные и обзорные статьи, освещающие вопросы экспериментальной, профилактической и клинической медицины.

Оформление статей

1. Статья должна представляться в трех распечатанных экземплярах на русском, армянском или английском языке, сопровождаться направлением учреждения, где она выполнена, иметь визу научного руководителя. Необходимо также представление статьи на компактном диске (CD), в текстовом редакторе Microsoft Word for Windows 2000 (шрифтом Unicode Times New Roman для русского и английского и Sylfaen – для армянского языка).

2. Объем научных статей не должен превышать 10 страниц машинописи, включая таблицы, рисунки, резюме и библиографию. Объем обзорных и проблемных статей допускается до 20 страниц, включая список литературы.

3. Выходные данные указываются в следующей последовательности: индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнена работа, адрес, ключевые слова (8-10). В конце статьи должны быть подписи авторов, а также номера телефонов.

4. Статья должна включать следующие разделы: а) введение, б) материал и методы, в) результаты и обсуждение. Резюме на английском и армянском языках прилагаются на отдельных страницах.

5. Библиография приводится в конце статьи на отдельной странице в алфавитном порядке, сначала отечественная, затем зарубежная. Ссылки на источники в тексте приводятся в квадратных скобках в виде цифровых обозначений.

6. Редакция оставляет за собой право исправлять, сокращать статьи.

7. Не допускается направление в редакцию статей, опубликованных ранее или направленных для печати в другие журналы.

8. Подписчиками могут быть как частные лица, так и учреждения и предприятия.

Profile of the journal

The journal “Medical Science of Armenia” publishes original articles and reviews concerning the problems of experimental, preventive and clinical medicine.

Design of the articles

1. Three copies of the article must be presented, written in Russian, Armenian or English, provided with the permit of the institution where the work has been conducted and the visa of the scientific adviser. It is also necessary to submit the text on a CD (Microsoft Word for Windows 2000 editor; font – Unicode Times New Roman for Russian and English and Sylfaen– for Armenian).

2. The scientific articles should not exceed 10 typed pages including tables, figures, summaries and bibliography. The summarising article may have a volume up to 20 pages including the references.

3. In the printer’s imprint the UDK index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. In the end of the article

the signatures, addresses and telephone numbers of the authors should be written.

4. The article must include following parts; a) introduction, b) material and methods, c) results and discussion. The abstracts must be presented in English and Armenian, or Russian, if the paper is in Armenian. The abstracts are presented on separate pages.

5. The references should be in the end of the paper on a separate page. The list of the literature must be given in alphabetical order, first the native and then the foreign sources. References to them (in numbers) in the text must be written in square brackets.

6. The editorial staff has a right to shorten and correct the articles.

7. The papers submitted to other journals for publication, or published before are not admitted by the editorial house.

8. Each person or institution can become a subscriber of the journal.

Редактирование и корректирование
И.Г. Апкарян, Г.Р. Стамболцян
Компьютерная верстка В.Х. Папян

Изд. заказ N 615
Сдано в производство 28.11. 2015г.
Формат 70x100¹/₁₆. Печ. лист 7.75.
Тираж 150
Цена договорная
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831, www.flib.sci.am
Типография Издательства “Гитутюн” НАН РА