ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅՈՒՆ

ՄԵՀՐԱԲՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ

ВЕСТНИК
МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ИМ. МЕГРАБЯНА

BULLETIN
OF THE MEDICAL INSTITUTE AFTER MEHRABYAN

ԳԻՏԱԿԱՆ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
НАУЧНЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

ՀԱՏՈՐ 3 ТОМ

ՄԵՀՐԱԲՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

ԵՐԵՎԱՆ 2007 ЕРЕВАН

Выходит два раза в год
на русском, армянском и английском языках

Բ.Տ. ՂԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ գլխավոր խմբագիր, Հայաստան, Երևան
Լ.Գ. ՄԵՀՐԱԲՅԱՆ գլխավոր խմբագրի տեղակալ, Հայաստան, Երևան
Ա. ԿԼԻՍՍԱՐՈՎԱգլխավոր խմբագրի տեղակալ, Բուլղարիա, Վառնա

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԽՈՐՀՈՒՐԴ

ՂԱՐԻԲՋԱՆՅԱՆ Բ.Տ. (ԲԳԴ, պրոֆեսոր, Երևան), ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ Գ.Ա.(ԿԳԴ, պրոֆեսոր, Երևան), ՇՈՒՔՈՒՐՅԱՆ Ա.Կ. (ԲԳԴ, պրոֆեսոր, Երևան), ԱՊՐԻԿՅԱՆ Ս.Վ. (ԿԳԴ, պրոֆեսոր, Երևան), ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ Է. Ա. (ՔԳԴ, պրոֆեսոր, երևան), ՄՆԱՑԱԿԱՆՅԱՆ Վ. Հ. (ՔԳԴ, պրոֆեսոր, Երևան), ՂԱԶԱՐՅԱՆ Ս. Հ. (ՔԳԹ, դոցենտ, պատասխանատու խմբագիր, Երևան), Վլադիմիր ՕՎՉԱՐՈՎ (Բուլղարիա, թղթակից-անդամ, պրոֆեսոր)

ГАРИБДЖАНЯН Б. Т. – главный редактор, Армения, Ереван
МЕГРАБЯН Л. Г. – заместитель главного редактора, Армения, Ереван
КЛИССАРОВА А. – заместитель главного редактора, Болгария, Варна

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГАРИБДЖАНЯН Б. Т.(ДМН, профессор, Ереван), ГЕВОРКЯН Г.А. (ДБН, профессор, Ереван), ШУКУРЯН А. К. (ДМН, профессор, Ереван), АПРИКЯН С.В. (ДБН, профессор, Ереван), МАРКАРЯН Э. А.(ДХН, профессор, Ереван), МНАЦАКАНЯН В. А. (ДХН,профессор,Ереван), КАЗАРЯН С. А. (КХН, доцент,ответственный редактор,Ереван), д-р ВЛАДИМИР ОВЧАРОВ (Болгария, член-корреспондент, профессор)

GHARIBJANYAN B.T. – Editor–in–chief, Armenia , Yerevan
MEHRABYAN L. G. – Deputy Editor, Armenia, Yerevan
KLISSAROVA A. – Deputy Editor, Bulgaria, Varna

EDITORIAL COUNCIL

GHARBJANYAN B.T. (DMS, Professor, Yerevan), KEVORKIAN G.A., (DBS, Professor, Yerevan), SHUKURYAN A.K, (DMS, Professor, Yerevan), APRIKYAN S.V. (DBS, Professor, Yerevan), MARGARYAN E.A. (DChS, Professor, Yerevan), MNATSAKANYAN V.H. (DChS, Professor, Yerevan), GHAZARYAN S.H. (PhD, Docent, Executive Editor, Yerevan), D-r VLADIMIR OVCHAROV(BULGARIA, Corresponding Member, Professor)

ISSN 1829-040X

BAGRAT TIRAN GHARIBJANYAN

Scientific Biography

the Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Medico-Biological Department of the A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry (IFOC) of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (NAS RA), Academician of the Academy of Medical Sciences of Armenia, Academician Of the Russian and European Academies of Natural Sciences, Academician of the International "Ararat" Academy, Academician of the International Academy of Sciences of Nature and Society, Academician of the International Academy of National Security Problems

BAGRAT TIRAN GHARIBJANYAN

Armenian by nationality, born on the 4 th of March 1937 in the town of Kirovakan (now Vanadzor), Republic of Armenia, in the family of employees.

He has finished with honors the secondary Armenian school in Yerevan.

He has graduated with honors from the Therapeutic Prophylactic Faculty of the Yerevan State Medical Institute and was offered a job at the Institute of Fine Organic Chemistry directed by the Academician of the Republic of Armenia, A.L. Mnjoyan.

He was admitted to a post-graduate course at the Laboratory of anti-tumor chemotherapy of the Moscow All-Union Chemico-Pharmaceutical Scientific research Institute and conducted investigations in the field of cancer chemotherapy under the leadership of the eminent professor V.A.Chernov

In 1965, he maintained, ahead of time, his candidate thesis and returned to Yerevan and created at IFOC a laboratory of cancer chemotherapy, of which he was the head up to his decease.

The whole scientific activity of B.T. Gharibjanyan is linked with the Institute of Fine Organic Chemistry, where he started as a junior scientific worker, head of the laboratory, deputy-director for scientific affairs and 1988, he has elected director of the Institute, then reelected in 1994,1998 and 2004

In 1974 B.T.Gharibjanyan was sent on a scientific mission to the National Cancer Institute of USA and worked at the laboratory of the World-famous Prof A. Goldin, where he conducted fundamental research in the fields of cancer chemotherapy, the preclinical testing of anti cancer medicinal drugs and the development of optimal schemes for the chemotherapy of cancer patients.

The results of his scientific investigations performed in the USA were summarized in his doctoral thesis which he successfully maintained in 1976 at the "Institute of oncological problems" in Kiev.

Important scientific information to be applied both in experimental and practical medicine , has been obtained by B.T.Garibjanyan and the scientific collaborators working under his leadership, a fact which brought him recognition in the Motherland and abroad

As a result of the fundamental investigations realized by B.T.Gharibjanyan, more than 1200 new anti-tumor compounds have been discovered and the correlations between their chemical structure and their biological activity have been elucidated

B.T.Gharibjanyan has published 251 scientific articles, including 3 monographs: "Experimental evaluation of anti-tumor drugs and their clinical correlation" (USA 1980) "The antitumor drug Ftorafur"(RF 1981) and "Cancer and Metabolism" (Yerevan 1994)

He has 29 autorship certificates.

He has given reports in 14 All-Union and 5 international conferences

He has given lectures in Hungary(1967), in the USA (1970, 1973, 1992, 2002, 2005), in Italy(1974, 1991), in India(1980, 2001), in Canada(1984), in Germany(1991, 1992, 1999), in Japan(1991), in Switzerland(1999), in Thailand(2001), in France(2002), in the Netherlands and Austria(2004)

Three anti-tumor compounds discovered by B.T. Gharibjanyan have been proposed for clinical experimentation. The scientific results attained by B.T.Gharibjanyan have afforded the possibility to the former MEDEXPORT in USSR to introduce into the medical practice the anti-tumor preparation "Ftorafur" in Bulgaria, Poland, Hungary, Germany, the Arab countries, the Netherlands, Switzerland, France, Finland, USA and Japan

He was one of the first people in the territory of the former USSR to organize a department (in 1976) for the preclinical trials of medicinal preparations, where 10 medicinal drugs created at IFOC have been studied and later presented to the All Union Pharmacological Committee for clinical experimentation.

He organized, in 1994 an Armenian-American-German joint Pharmaceutical venture which registered in Armenia the medicinal preparations: Iod-Povidone, Aspirin, Kepinol, Nevralgin, Enrofloxacin, Corvalol, Amoxacillin, Levomicetin, Tetracyclin, and organized their mass production.

The above-mentioned production won a high appraisal in the "Europharmacy" exhibitions organized in Frankfurt and Montreal in 1991.

Under B.T.Gharibjanyan leadership, 12 candidate and 3 doctoral theses have been maintained

In the years 1964-1972 he lectured at the Chemical Faculty of the Yerevan State University.

He is a member of the International Scientific Society "New Ideas in Cancer Chemotherapy"(1974)Of the "Cancer Chemotherapy" Society of CIS (1976),of the Medico-biological Problem Co-missions of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia (1993), of the Bureau of the Section of Natural Sciences of NAS RA(1995), of the

Scientific Council of the Institutes of Molecular Biology and of Amino acids of NAS RA as well as of the Scientific Council of the Drug Inspection Board of the Ministry of Health (1995) he is vice-president of the Society of Pharmacologists of RA(1998) member of the societies "America-Armenia", "Canada –Armenia". He is an Independent expert of INTAS (1999)

His Scientific biography has been printed in the International Encylopedias "Who's who in the World", "Men of achievement" " Intelectuals of the World" "International Biografical Dictionary ", "Leaders of Science in the XXI century".

He is a member of the Editorial Boards of " Khim-Farm Zhurnal" published in the Russian Federation and translated abroad and of "Kensabanakan Handes"(Biological Journal) of Armenia and editor-in-chief of "Bulletin of the Medical Institute after Mehrabyan"

For services rendered to science, he was awarded the "Kitazato" Great Gold Medal (Japan 1991) the "I.P.Pavlov" and "V.I. Vernadsky" Silver medals (Russian Federation 2000-2001), The Paul Ehrlich Gold Medal (Germany 2003). In 2002 he was awarded the Gold Medal of the State Association of Promotors of the Manufacturers of France(SPI), in 2003 he was awarded the "Mchitar Heratsi" Medal by the President of the Republic of Armenia and in 2004 the "Napoleon Bonaparte" gold Medal of the Government of France In 2005 he was awarded The Gold Medal of the Association of International Cooperation and the Order of "Peter the Great "(Hannover Germany) In 2006, he was awarded in England, the Gold Medal for the remarkable successes gained in the management of a scientific organization and in 2007 he was awarded the order of "Senator of Science"(Germany)

Современные тенденции лечебно-профилактического применения микронутриентов и биологически активных добавок к пище

Ю.П. Гичев.
Академик Российской экологической академии, профессор, доктор медицинских наук, руководитель российско-болгарского научно-образовательного центра «Сибирско здраве»

Ключевые слова: биологически активные компоненты пищи, микронутриенты, хронические заболевания, профилактика, лечение.
Key words: micronutrients, chronic diseases, prevention, treatment.

За последнее десятилетие индустрия биологически активных пищевых добавок превратилась в одну из самых динамично развивающихся отраслей, и подавляющее большинство населения в том или ином виде использует их в целях оздоровления. Тем не менее, у многих людей и нередко у медицинских специалистов до сих бытует мнение о том, что это некие нетрадиционные и не проверенные временем средства, не имеющие отношения ни к профилактической, ни, тем более, к клинической медицине.

В этой связи следует напомнить известную истину о том, что все новое - это хорошо забытое старое. Действительно, как современно звучат сегодня слова великого врача древности Гиппократа, сказанные более 2500 лет назад: "Пусть ваша пища будет вашей медициной, а вашими лекарствами станет пища". Уже в наше время представления о фармакологических свойствах пищи сформулировал и обосновал профессор А.А. Покровский в замечательной книге «Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи», а академик А.Н. Несмеянов охарактеризовал пищу как сложный химический комплекс, содержащий тысячи микронутриентов (т.е. биологически активных компонентов пищи), способных оказывать физиологическое влияние на организм человека. Причем, как подчеркивал в свое время профессор И.И. Брехман, выраженные физиологические эффекты микронутриентов, могут быть сопоставимы с эффектами фармакологических препаратов.

Сегодня для большинства известных биологически активных компонентов пищи характерно, по меньшей мере, несколько уровней приложения лечебно-профилактического действия. Это является принципиальным отличием и биологически активных пищевых добавок от синтетических фармакологических препаратов, которые, как правило, обладают очень узким и однонаправленным действием. При этом мы выделяем следующие основные уровни биологической активности микронутриентов:

I. ***специфическое действие***, т.е. регуляция биохимических реакций или физиологических функций, характерных только для данного микронутриента;
II. ***неспецифическое действие***, т.е. участие в регуляции широкого спектра других биохимических реакций и физиологических функций наряду с прочими микронутриентами;
III. ***физиологическое действие***, т.е. регуляция биохимических реакций и физиологических функций в условиях нормально функционирующего организма;

IV. ***фармакологическое действие***, т.е. регуляция биохимических реакций и физиологических функций, нарушенных в условиях стресса или болезни.

V. ***комплексное действие***, т.е. взаимодействие сразу нескольких микронутриентов, необходимое для достижения или усиления определенного физиологического эффекта

В соответствии с вышеперечисленными уровнями биологической активности микронутриентов, можно выделить, по меньшей мере, три уровня лечебно-профилактического воздействия биологически активных пищевых добавок.

I. Восполнение специфического дефицита микронутриентов и лечение связанных с этим клинических нарушений.

Данный аспект лечебно-профилактического действия микронутриентов является общепризнанным и ни у кого не встречает возражений. При авитаминозе любой врач в качестве основного лекарственного средства, не задумываясь, назначит необходимые витамины, при энтеропатическом акродерматите – цинк, при некоторых видах жирового гепатоза – метионин, лецитин и т.д. Однако в настоящее время повсеместно отмечается необходимость комплексного восполнения недостатка микронутриентов с помощью биологически активных пищевых добавок.

II. Поддержание естественных физиологических функций организма.

Известно, что рекомендуемые суточные дозы большинства микронутриентов иногда на несколько порядков превосходят количество, требуемое для устранения специфических симптомов дефицита этих микронутриентов. Это может свидетельствовать о гораздо более широком физиологическом действии биологически активных веществ. Например, среднесуточная доза витамина А (ретинола) практически в 10 раз превосходит дозу, необходимую для устранения симптомов «куриной слепоты» – классического ретинол-дефицитного состояния. Кажущееся противоречие легко разрешается, если учесть при этом, что витамин А помимо того является важнейшим элементом антиоксидантной защиты, обеспечивает процессы роста и сперматогенеза, а также участвует в процессах дифференциации и созревания клеток кожи и эпителиальных покровов. Таким образом, постоянное поступление физиологических доз микронутриентов является непременным и эволюционно сложившимся условием оптимального функционирования здорового организма и, таким образом, имеет важнейшее профилактическое значение. Именно на этом уровне микронутриенты и биологически активные пищевые добавки должны найти наибольшее практическое применение. Тем более, что у подавляющего большинства населения России имеется латентный дефицит основных микронутриентов.

III. Коррекция предболезненных и болезненных состояний (фармакологические эффекты микронутриентов).

На сегодняшний день это, пожалуй, самая спорная сфера применения биологически активных пищевых добавок. Большинство медицинских специалистов, понимая профилактическое значение микронутриентов, вместе с тем, не могут согласиться с тем, что они могут использоваться наряду с синтетическими фармакологическими препаратами для лечения многих уже сформировавшихся заболеваний. Кроме того, многие оспаривают возможность применения высоких (фармакологических) доз микронутриентов

И, тем не менее, сегодня все больше утверждается мнение о том, что лечебное применение биологически активных пищевых добавок имеет самые широкие перспективы. Более того, уже сейчас весьма серьезно обсуждается новое научное

направление – фамаконутрициология, - занимающееся научными и практическими вопросами применения биологически активных компонентов пищи для лечения многих хронических заболеваний. Вот лишь несколько аргументов в пользу более широкого применения биологически активных добавок в качестве вспомогательного лечебного средства.

Во-первых, абсолютный или относительный дефицит микронутриентов является главным этиологическим фактором большинства наиболее распространенных хронических заболеваний. Достаточно ознакомиться с основными физиологическими функциями микронутриентов, чтобы убедиться в существовании тесной взаимосвязи между дефицитом основных микронутриентов и сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсулинонезависимым сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями, остеопорозом и т.д.

Во-вторых, существуют целые классы заболеваний, при которых традиционная синтетическая фармакотерапия оказывается или безуспешной, или сопровождается тяжелыми побочными реакциями. Это, прежде всего, иммунодефицитные состояния, хронические диффузные заболевания печени и заболевания желчевыводящих путей, ожирение, остеопороз, нарушения высшей нервной деятельности и нервной проводимости, остеоартроз и др. Микронутриенты или биологически активные пищевые добавки по-прежнему остаются наиболее эффективным средством лечения этих заболеваний.

В-третьих, любое заболевание, даже если основной патологический процесс при этом непосредственно не связан с дефицитом или дисбалансом микронутриентов, всегда сопровождается повышенной нагрузкой на антиоксидантную, иммунную, биотрансформационную и экскреторную системы организма. От полноценного функционирования этих систем во многом зависит течение основного патологического процесса и эффективность основной медикаментозной терапии. Между тем, как мы уже подчеркивали выше, функционирование этих защитных и барьерных систем полностью или во многом определяется адекватным поступлением определенных микронутриентов.

В-четвертых, в отличие от большинства синтетических фармакологических препаратов микронутриенты практически не имеют побочных и токсических реакций и поэтому могут без опасений применяться в течение неограниченно долгого времени. А это имеет очень важное значение, поскольку в большинстве случаев речь идет о хронических заболеваниях, при которых лекарственные средства приходится применять годами.

В-пятых, микронутриенты, обладая гораздо более широким физиологическим действием, могут значительно повысить эффективность медикаментозного лечения, которое, в большинстве случаев, является строго специфичным и узконаправленным.

В-шестых, мы можем комбинировать микронутриенты самого различного действия, не опасаясь негативных взаимодействий или увеличения токсичности. Более того, именно комплексное взаимодействие микронутриентов позволяет добиться максимального лечебного эффекта, поскольку на протяжении эволюции между большинством микронутриентов, одновременно присутствовавших в пище, сложился тесный синергизм. Наоборот, полипрагмазия в фармакологии, т.е. одновременное применение нескольких лекарственных средств, часто приводит к снижению эффективности лечения или к изменению конечного фармакологического эффекта, а также практически всегда сопровождается повышением токсичности.

Наконец, в качестве *седьмого* аргумента хотелось бы заметить, что многие противники лечебного применения биологически активных пищевых добавок, сами того не зная, используют в повседневной клинической практике лекарственные препараты, которые являются ни чем иным, как биологически активными

компонентами пищи: эссенциале (фосфолипиды), кокарбоксилаза (витамин В1), детралекс (комплекс биофлавоноидов), панангин (калий и магний), аллохол (аллилы чеснока), викасол (витамин К) и др.

Таблица 1. Сравнительная характеристика лечебного действия микронутриентов и фармакологических препаратов.

Микронутриенты	Фармакологические препараты
Специфичность действия	
Регуляция очень широкого спектра биохимических реакций и физиологических функций. Специфическое действие всегда сопровождается неспецифическими эффектами, благоприятными для здоровья.	Строго избирательное и узко специфическое действие. Неспецифические эффекты чаще всего проявляются токсическими или побочными реакциями.
Физиологичность действия	
Лечебный эффект реализуется через физиологические механизмы	Лечебный эффект в большинстве случаев реализуется с помощью нефизиологических и эволюционно нехарактерных механизмов
Токсичность и побочные реакции	
Для большинства микронутриентов токсичная доза отсутствует. В остальных случаях токсичные эффекты являются предсказуемыми и легко предотвращаются	Для многих медикаментозных средств терапевтический коридор очень узок. Токсические реакции и передозировка случаются часто
Взаимодействие с другими препаратами	
Взаимодействие с другими микронутриентами в большинстве случаев характеризуется синергизмом и способствует максимальной эффективности	Взаимодействие с другими фармацевтическими препаратами часто характеризуется антагонизмом, нивелированием терапевтического эффекта или усугублением токсических реакций
Скорость достижения эффекта	
Эффект медленный, но продолжительный	Эффект быстрый, но кратковременный (часто ценой токсических или побочных реакций)

Что же касается опасений, связанных с применением высоких (т.е. фармакологических) доз микронутриентов, нужно еще раз подчеркнуть, что, во-первых, для большинства микронутриентов токсической дозы или не существует, или она является недостижимо высокой. Во-вторых, в большинстве случаев нам приходится иметь дело с больными, у которых уже имеется глубокий дефицит, как правило, сразу нескольких микронутриентов. Наконец, в-третьих, в условиях больного организма назначение фармакологических доз микронутриентов является полностью оправданным, поскольку любое заболевание сопровождается перенапряжением и

компенсаторной гиперфункцией основных систем организма, необходимых для его выздоровления. А это значит, что организму требуются повышенные дозы основных витаминов, микроэлементов и других микронутриентов, обеспечивающих основные защитные реакции, активизирующиеся в условиях болезни.

Кроме того, следует особо отметить, что механизмы реализации лечебно-профилактического действия фармакологических препаратов и микронутриентов являются принципиально разными. Исключение составляет, пожалуй, только лечение специфических дефицитных состояний, например, таких как цинга или бери-бери, когда аналогично действию большинства фармакологических препаратов какой-либо один микронутриент (в данном случае витамин С и тиамин) выступает в качестве специфического и, поэтому, единственного терапевтического средства. Во всех остальных случаях главные принципы лечебно-профилактического действия микронутриентов и фармакологических препаратов существенно различаются, что мы и постарались резюмировать в приведенной таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брехман И.И. Человек и биологически активные вещества.- М.:Наука, 1980.-120 с.
2. Гичев Ю.П., Гичев Ю.Ю. Введение в микронутриентологию.- Новосибирск, 1997.-91 с.
3. Гичев Ю.П., Гичев Ю.Ю. Общие представления о биологической и фармакологической роли микронутриентов.- В кн.: Введение в общую микронутриентологию /Под ред. Ю.П.Гичева и Э.Огановой.-Новосибирск, 1998.-С.29-91.
4. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по биологически активным пищевым добавкам.-М.: «Триада-Х», 2001. - 232 с.
5. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии. - М.:«Триада-Х», 2006.-260 с.
6. Покровский А.А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи.-М.:Медицина, 1979.-184 с.

Ю.П. Гичев

Академик Российской экологической академии, профессор, доктор медицинских наук, руководитель российско-болгарского научно-образовательного центра «Сибирско здраве»

Современные тенденции лечебно-профилактического применения микронутриентов и биологически активных добавок к пище

Статья представляет собой краткий обзор современных представлений о роли биологически активных веществ пищи (микронутриентов) в жизнедеятельности человека. Исходя из основных точек приложения микронутриентов в организме человека, в статье приводится классификация основных механизмов их действия, обоснование тесной взаимосвязи между основными хроническими процессами и дефицитом микронутриентов, а также обоснование насущной необходимости применения микронутриентов не только в профилактических, но и в лечебных целях наряду с традиционными фармакотерапевтическими схемами.

Yu.P. Gichev

Doctor of Medicine, Professor, Full Member of Russian Ecological Academy, Director of Russian-Bulgarian Scientific and Educational Center "Sibirsko Zdrave"

The article reviews the contemporary knowledge on the role of essential micronutrients in health and disease. The authors discuss main mechanisms of their action and make an attempt to define several consecutive levels of their involvement in physiological and pathophysiological processes in human organism. Basing on this classification the authors prove the necessity of a wide use of essential micronutrients in form of functional food or food supplements for prevention and treatment of a wide range of chronic diseases together with traditional drugs.

ФОЛЛИКУЛЯРНЫЙ МЕТОД ТРАНСПЛАНТАЦИИ ВОЛОС

Оганесян Армен Рафаелович

Руководитель службы пластической хирургии и микрохирургии Медицинского Центра «Эребуни»

Ключевые слова: алопеция, фолликулярная трансплантация, микрографт, миниграфт.

Key words: alopecia, follicular transplantation, micro- grafts, mini-grafts

Введение Наличие волос у мужчин всегда ассоциировалось с мощью, силой и мужеством, а у женщин – с красотой и грацией. Вот почему процесс облысения у подавляющего большинства негативно отражается на самооценке, становится причиной тяжелых эмоциональных расстройств, провоцируя чувство растерянности и неуверенности в себе. Выпадение волос или алопеция довольно распространено как среди мужчин, так и среди женщин. Этим недугом страдает примерно треть населения земного шара. Среди множества причин выпадения волос чаще всего встречается андрогенная. Андрогенная генетическая алопеция характеризуется постепенным преобразованием зрелых волос вследствие укорочения анагеновой фазы цикла развития волоса. Терминальные зрелые волосы в пораженных областях прогрессивно истончаются и, вскоре, выпадают. Волосяной фолликул постепенно переходит в длительную фазу покоя - телоген, а затем погибает [1].

У большинства мужчин этот процесс начинается с передней линии волос, которая постепенно отступает назад. В других случаях волосяной покров начинает исчезать в теменной области, с задней части макушки. При появлении андрогенной алопеции у человека два реальных выхода – смириться с недугом, либо обратиться к пластическому хирургу. Среди множества методов хирургического лечения андрогенной алопеции фолликулярный метод трансплантации собственных волос является «золотым стандартом», широко распространенным во многих странах мира [2,3].

Материалы и методы Мы располагаем опытом лечения 68 пациентов в возрасте от 19 до 61 года страдающих андрогенной алопецией. Из них 62 - мужчин, 6 - женщин. Подавляющее большинство пациентов до поступления в нашу клинику неоднократно лечились у дерматологов, увлекались народной медициной или занимались самолечением. Никто из них не отметил реального замедления темпов выпадения волос. Напротив – некоторые пациенты с сожалением отмечали о периодах ускоренного облысения после предшествующих физиотерапевтических процедур и аппликаций химически активных препаратов. Операция проводится под местной анестезией, амбулаторно и обычно длится 3-7 часов. Иссекается узкая полоска кожи с волосами в затылочной области и рана ушивается первично. Затем под оптическим увеличением из полученной кожной полоски формируются трансплантаты или графты. Мы применяем только 2 вида этих трансплантатов: микрографты содержащие 1-2, и миниграфты, содержащие 3-4 волосяных фолликул. Графты формировали, не нарушая целостность фолликулярных объединений, которые представляют из себя

морфофункциональную единицу волосяного скальпа и включают от одного до четырех волосяных луковиц. После проведения местной анестезии, в реципиентной области микроскальпелем или специальным перфоратором делается соответствующее количество отверстий для приготовленных трансплантатов. При этом отверстия выполняются с учетом естественного направления роста волос в каждой конкретной зоне. Аутотрансплантаты с помощью микрохирургического пинцета осторожно вводятся в приготовленные отверстия реципиентной области. Микрографты, в основном, используются для формирования передней линии волос (1-1,5см), а миниграфты распределяются на остальную поверхность создавая эффект густоты. Это позволяет получить наилучший косметический и эстетический эффект, не вызывая в будущем сомнений о естественности шевелюры. К окончанию операции на рану накладывается асептическая повязка. Очередная перевязка выполняется спустя три дня после операции и пациент без повязки уходит домой. Через 2-3 месяца из пересаженных фолликул начинается рост волос естественными рядами и продолжается на всю оставшуюся жизнь.

Результаты Почти у всех пациентов достигнуто полное приживление пересаженных аутотрансплантатов. Только у одной женщины, из-за нагноения небольшого участка кожи в реципиентной области, произошло отторжение 7 графтов, что составляет 0,5% от общего числа пересаженных. Основной рост волос начинается примерно в конце второго - в начале третьего месяца после операции. Эстетический результат операции можно оценивать не раньше шестого месяца, когда длина волос достигает 3,5 – 4см. Девять пациентов ограничились одним этапом оперативного лечения. У 23 пациентов приемлемая для них густота волос достигнута после двух, а у 36 – после трех и более этапов аутотрансплантаций. Относительно сложным и трудоемким остается полноценное восстановление передней линии роста волос, что требует два и более этапов трансплантации исключительно микрографтов. Очередной этап пересадки волос на ту же реципиентную область, предпринимаемый с целью увеличения густоты, выполняли не раньше чем через 4 – 6 месяцев.

Обсуждение Метод пересадки волос фолликулярными объединениями дает максимальный эффект естественности. Он сводит к минимуму повреждение волосяных луковиц в ходе операции и, на сегодняшний день, признан «золотым стандартом» трансплантации волос. Лечение андрогенной алопеции методом фолликулярной трансплантации позволяет эффективно использовать запас волос донорской области и путем перераспределения генетически здоровых фолликул на оголенные участки кожи добиться воссоздания натурального волосяного покрова головы.

Выводы

1. Трансплантация собственных волос – это безболезненная амбулаторная процедура, позволяющая добиться стойкого и максимального эстетического восстановления потерянных волос.
2. Пересаженные волосы сохраняют все свои естественные характеристики: цвет, структуру, скорость роста и не требуют специального ухода.
3. Метод фолликулярной трансплантации позволяет восстановить натуральную линию роста волос и их максимальную густоту путем перераспределения генетически здоровых фолликул из донорской области с минимальным ущербом для нее.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bernstein RM, Rassman WR. Follicular transplantation: patient evaluation and surgical planning. Dermatologic Surgery 1997; 23:771- 784.

2. Rassman W., Bernstein R., McClellan R. Follicular unit extraction: minimally invasive surgery for hair transplantation. Dermatologic Surgery. 2002; vol. 28, p 720 –727.

3. Bernstein R.M., Rassman W.R., Seager D., Shapiro R. Standardizing the classification and description of follicular unit transplantation and mini-micrografting techniques. Dermatologic Surgery. 1998; vol. 24, p 957-963.

Ø²¼º ðÆ öàÊä² î ì ² ê îØ² Ü üàÈÆ Î àôÈ² ÚÆÜ Øº Âà ¸À
² ñÙ»Ý è ³ ý ³ Ûª»ÉÇ Ðáí Ñ ³ ÝÝ»ëÛ ³ Ý,
“¾ñ»µáõÝÇ” µÅßÏ ³ Ï ³ Ý Ï»Ý ï ñáÝÇ åÉ ³ ë ï ÇÏ íÇñ ³ µáõÅáõÃÛ ³ Ý ¨
ÙÇÏñáíÇñ ³ µáõÅáõÃÛ ³ Ý Í ³ é ³ ÛáõÃÛ ³ Ý Õ»Ï ³ í ³ ñ
² Ý ¹ ñá · »Ý Ù ³ ½ ³ Ã ³ ÷áõÃÛ ³ Ý µáõÅÙ ³ Ý ³ é ³ í »É ³ ñ ¹ ÛáõÝ ³ í » ï »Õ ³ Ý ³ ÏÁ ë» ÷ ³ Ï ³ Ý Ù ³ ½»ñÇ ÷áË å ³ ï í ³ ë ï áõÙÝ ¿: ØÇÏñá- ¨ ÙÇÝÇ ï ñ ³ Ýë å É ³ Ý ï ³ ï Ý»ñÇ Ó¨ ³ íáñáõÙÁ ¨ ï »Õ ³ ÷áËáõÙÁ Ï ³ ï ³ ñ íáõÙ ¿ û å ï ÇÏ ³ Ï ³ Ý Ëáßáñ ³ óÙ ³ Ùµ ³ é ³ Ýó ýáÉÇÏáõÉ ³ ÛÇÝ ÙÇ ³ íáñáõÙÝ»ñÇ íÝ ³ ëÙ ³ Ý: Ø ³ ½»ñÇ ÷áË å ³ ï í ³ ë ï Ù ³ Ý ýáÉÇÏáõÉ ³ ÛÇÝ Ù»Ãá ¹ Á Ãáõ Ë ¿ ï ³ ÉÇë ë ï ³ Ý ³ É · ÉËÇ Ù ³ ½ ³ Í ³ ÍÏáõÛÃÇ Ï ³ ÛáõÝ ¨ ¿ëÃ» ï ÇÏ í »ñ ³ Ï ³ Ý · ÝáõÙ:

FOLLICULAR METHOD OF HAIR TRANSPLANTATION

Armen Rafayeli Hovhannesyan
Head of division of plastic surgery and microsurgery
“Erebouni” Medical Center. MD, PhD

The most effective method of androgen alopecia treatment is the transplantation of patient's own hair. Formation and transplantation of micro- and mini-grafts is made under optical microscope, without any changes of follicular formations integrity. The follicular method of transplantation of hair allows achieving persistent and aesthetic restoration of a natural hair of a scalp.

Оганесян Армен Рафаелович
Адрес: ул. Агаяна 9, кв.84, тел. 58-91-59, (091) 41-66-29
e-mail: plastic@erebouni.am

Î Ï ÛÒ ËÅ×ÁÍÈß ÓÃÐÅÂÎÉ ÑÛ Ï È
À.Â. Ì àíãàñàðÿí
Öåíòð ìåäèöèíñêîé êîñìåòîëîãèè "ËÈÒÒÅ"
Врач-косметолог

Ì .Î. Øàòâîðÿí, À.Â. Ì àíãàñàðÿí
Öåíòð ìåäèöèíñêîé êîñìåòîëîãèè "ËÈÒÒÅ"

Êëþ÷åâûå ñëîâà — Àêíå, ÀÍÀ-êèñëîòû, Топические ретиноиды

Àêíå - ÷ðåçâû÷àéíî ðàñïðîñòðàíåííå çàáîëåâàíèå. Èíîãäà îíî ðàññìàòðèâàåòñÿ êàê êîñìåòè÷åñêèé äåôåêò. Одíàêî íåìíîãî êîæíûõ çàáîëåâàíèé âûçûâàþò ñòîëüêî ôèç÷åñêèõ è ïñèõ÷åñêèõ ñòðàäàíèé, îñîáåííî â þíîøåñêîì âîçðàñòå. Äèàãíîñòèêà àêíå íå ñîñòàâëÿåò çàòðóäíåíèé, íî ñóùåñòâóþò áîëüøèå ïðîòèâîðå÷èÿ ïî ïîâîäó ïðè÷èíûõ ôàêòîðîâ è ýôôåêòèâíûõ ñïîñîáîâ ëå÷åíèÿ.

Acne vulgaris (âóëüãàðíûå óãðè) - õðîíè÷åñêîå âîñïàëèòåëüíîå çàáîëåâàíèå êîæè, â îñíîâå êîòîðîãî ëåæèò ïðîâè÷íîå ïîðàæåíèå ïèëîñåáàöåéíîãî êîìïëåêñà. Êëèíè÷åñêèì ïðîÿâëåíèÿì àêíå ÿâëÿþòñÿ êîìåäîíû, ïàïóëû è ïóñòóëû, èíôèëüòðàòèâíûå ýëåìåíòû, à òàêæå ñòîéêèå ïîñòâîñïàëèòåëüíûå êîñìåòè÷åñêèå äåôåêòû: äèñõðîìèè, î÷àãè àòðîôèè, ãèïî-ãèïåðòðîôè÷åñêèå è êåëîèäíûå ðóáöû.

Îñíîâíûìè ïàòîãåíåòè÷åñêèìè ôàêòîðàìè â âîçíèêíîâåíèи àêíå ÿâëÿþòñÿ:

- Ôîëëèêóëÿðíûé ãèïåðêåðàòîç
- Ïîâûøåííàÿ àêòèâíîñòü ñàëüíûõ æåëåç
- Ìèêðîáíàÿ ãèïåðêîëîíèçàöèÿ
- Âîñïàëåíèå è èìóííûé îòâåò

Äëÿ îöåíêè ñòåïåíè òÿæåñòè àêíå è ñîîòâåòñòâóþùåãî íàçíà÷åíèÿ ëå÷åíèÿ ìû ðóêîâîäñòâîâàëèñü òàáëèöåé Àêàäåìèè Äåðìàòîëîãèè (òàáë1).

Òàáëèöà 1

Ñòåïåíü òÿæåñòè àêíå				
Òèï àêíå	**ëåãêàÿ**	**ñðåäíÿÿ**	**òÿæåëàÿ**	**Î÷åíü òÿæåëàÿ**
Êîìåäîíû	Ìàëî	Ì íîãî	Ì íîãî	ôèñòóëû
Ïàïóëû, ïóñòóëû	Íåò èëè ìàëî	Îò ìàëîãî ì íîãî÷èñëåí íûõ	Î÷åíü ì íîãî	Î÷åíü ì íîãî
Óçåëêè êèñòû Ôèñòóëû	Íåò	Íåò	Ì íîãî	Ì íîãî
Óçëû	Íåò	Íåò	Íåò èëè ìàëî	Îò ìàëîãî ì íîãî÷èñëåí íûõ è ãëóáîêî ðàñïîëîæåí íûõ
Âîñïàëåíèå	Íåò	÷åòêîå	Ñèëüíîå	Î÷åíü ñèëüíîå
ðóáöû	Íåò	Íåò	èìåþòñÿ	èìåþòñÿ

Â ðåçóëüòàòå êëèíè÷åñêèõ íàáëþäåíèé â ÖÌÊ ”Ëèòòå” ðàçðàáîòàí ñîáñòâåííûé ïîäõîä ê âåäåíèþ ïàöèåíòîâ ñ Àêíå.

Îáùèå ïîëîæåíèÿ:

1. Óãðåâóþ ñûïü íåâîçìîæíî âûëå÷èòü ïîëíîñòüþ, ò.å. ãàðàíòèðîâàòü îòñóòñòâèå íáîñòðåíèé íà ïðîÿæåíèè âñåé æèçíè. Îäíàêî êîíòðoëèðîâàòü ïðîöåññ ìîæíî, ñâîåâðåìåííî è áûñòðî ñíèìàÿ îáîñòðåíèå è, òåì ñàìûì, íå äîïóñêàÿ âîçíèêíîâåíèя ñòîéêèõ ãðóáûõ êîñìåòè÷åñêèõ äåôåêòîâ.
2. Ëå÷åíèå óãðåâîé ñûïè äëèòåëüíîå è ïðîäîëæàåòñÿ íå ìåíåå ÷åòûðåõ ìåñÿöåâ.
3. Â ïåðâûå ìåñÿöû ëå÷åíèÿ âîçìîæíû îáîñòðåíèÿ çàáîëåâàíèÿ, óõóäøåíèå ñîñòîÿíèÿ êîæè, ÷òî ñâÿçàíî êàê ñ ñàìè ïðîöåññîì, òàê è ñ ïîâî÷íûì ýôôåêòîì ïðèìåíåíèÿ ïðåïàðàòîâ.
4. Íåëüçÿ ïðåðûâàòü ëå÷åíèå, ò.ê âðåìåííîå óëó÷øåíèå ìîæåò ñìåíèòüñÿ íîâûì îáîñòðåíèåì.

Äëÿ пàöèåíòîâ ñ ëåãêîé ôîðìîé òå÷åíèÿ àêíå ïîêàçàíà íàðóæíàÿ òåðàïèÿ ñ èñïîëüçîâàíèåì êàê àïòå÷íûõ ïðåïàðàòîâ (òàêèõ êàê Çèíåðèò, òîïè÷íåñêèå ðåòèíîèäû), òàê è ïðåïàðàòîâ ëàáîðàòîðèè Holy Land Cosmetics. Èç ïðîöåäóð â êàáèíåòå äåðìàòî-êîñìåòîëîãà íàçíà÷àåòñÿ ïðîâåäåíèå àòðàâìàòè÷íîé ÷èñòêè, ñåðèè ïèëèíãîâ Àëüôà ãèäðîêñèòàìè (ÀÍÀ-êèñëîòû).

Ñðåäíÿÿ ñòåïåíü òÿæåñòè óãðåâîé áîëåçíè òðåáóåò áîëåå àêòèâíîãî è áîëåå äëèòåëüíîãî ëå÷åíèÿ.

Îñíîâíûì ìåòîäîì ëå÷åíèÿ ó òàêèõ ïàöèåíòîâ áóäóò êîìáèíèðîâàííûå õèì÷åñêèå ïèëèíãè îò ëàáîðàòîðèè Holy Land Cosmetics. Áëàãîäàðÿ ñîäåðæàíèþ êîì ïëåêñà êèñëîò (α — ãèäðîêñèñîòû, β-êèñëîòû è ðåòèíîëà — αβ- êîì ïëåêñ), ìû âîçäåéñòâóåì ñðàçó íà âñå ïàòîãåíåòè÷åñêèå çâåíüÿ óãðåâîé ñûïè, è, ÷òî íåìàëîâàæíî, èäåò ïðåäîòâðàùåíèå âîçíèêíîâåíèÿ ðóáöîâ, ñòîéêèõ ïèãìåíòíûõ è çàñòîéíûõ ïÿòåí.

Ïpîöääóðû ïðîâîäÿòñÿ 1 ðàç â äåä íääåëè, â ðääêèõ ñëó÷àÿõ ðàç â íääåëþ ñ îáÿçàòåëüíûì äîìàøíèì óõîäîì ñ èñïîëüçîâàíèåì òî÷åñêèõ ðåòèíîèäîâ.

Â ñëó÷àÿõ, êîãäà ïîñëå 2-3 ïèëèíãîâ ñîñòîÿíèå íå èçìåíÿåòñÿ, âîçìîæíî ïîâòîðíîå ïðèìåíåíèå ñèñòåìíûõ ðåòèíîèäîâ (ðåòàí) âíóòðü ìàëûì äîçàìè, ëèáî ïóëüñîâûì êóðñîì.

Ïîñëå äîñòèæåíèÿ ñòîéêèõ ðåçóëüòàòîâ ïàöèåíò ïåðåâîäèòñÿ íà ãðàíòóþ äîçèðîâêó ñîäåðæàùåãî ïðåïàðàòà (îò 4-6 ìåñ) â êîìïëåêñ ñ íàðóæíîé òåðàïèåé.

Íàðóæíîå ëå÷åíèå çàêëþ÷àåòñÿ â ïðîâåäåíèè αβ- ïèëèíãîâ ñ ïðåïàðàòàìè äëÿ äîìàøíåãî èñïîëüçîâàíèÿ, ñîäåðæàùèìè òîïè÷åñêèå ðåòèíîèäû.

Óëó÷øåíèå ñîñòîÿíèя íàáëþäàåòñÿ ÷åðåç ìåñÿö ïîñëå íà÷àëà ëå÷åíèÿ.

Õî÷åòñÿ îòìåòèòü, ÷òî èç 20 ïàöèåíòîâ ïðèíèìàâøèõ Ðåòàí ïî íàøåé ñõåìå, íè ó êîãî íå áûëî ïîáî÷íûõ äåéñòâèé, ïðèñóùèõ ñèñòåìíûì ðåòèíîèäàì. À èìåííî: õåéëèòà, äåðìàòèòà, ñóõîñòè â íîñó, êîíüþíêòèâèòà, àëîïåöèè, àðòðàëãèé è ìèàëãèé, ãîëîâíûõ áîëåé.

Óòèûâàÿ ñêëîííîñòü óãðåâîé ñûïè ê ðåöèäèâàì, îáÿçàòåëüíî ïðîâåäåíèå ïîääåðæèâàþ ùåãî ëå÷åíèÿ. Ýòî ãðàìòîíûé êàæäîãåíûé óõîä çà êîæåé ñ èñïîëüçîâàíèåì ïðåïàðàòîâ, ñîäåðæàùèõ ÀÍÀ-êèñëîòû, òî÷íîå è äîñêîíàë. È ïåðèîäè÷åñêè, ðàç â ìåñÿö, à çàòåì è ðåæå, ïðîâåäåíèå ïëëéíãîâ ñ öåëüþ óáðàòü ôîëëèêóëÿðíûé ãèïåðêåðàòîç è âîçäåéñòâîâàòü íà ñàëüíóþ æåëåçó.

Òàêè îáðàçîì, ñëîæíûå ïàòîãåíåòè÷åñêèå ìåõàíèçìû âîçíèêíîâåíèÿ è ðàçëè÷íûå êëèíî÷åñêèå ôîðìû çàáîëåâàíèÿ äèêòóþò íåîáõîäèìîñòü ðàöèîíàëüíîãî èñïîëüçîâàíèÿ ìåòîäîâ ëå÷åíèÿ. Óìåëîå ñî÷åòàíèå ïðåïàðàòîâ äëÿ âíóòðåííåãî è íàðóæíîãî ïðèìåíåíèÿ, à òàêæå èíäèâèäóàëüíûé ïîäõîä ïîçâîëÿþò ïîëó÷àòü ñòîéêèå õîðîøèå ðåçóëüòàòû ó áîëüøèíñòâà ïàöèåíòîâ.

* * *

Difficult pathoginetic mechanisms of acne rise and different clinical forms of descases dictate necessity of efficient use of treatment modes.

Skilled combination of preparation for internal and external use and individual approach allow to attain stable good results for most of patients.

* * *

Ակնեյի առաջացման բարդ պատոգենետիկ մեխանիզմները և հիվանդության բազմաթիվ կլինիկական ձևերը, անհրաժեշտություն են առաջացնում բուժման տարբեր մեթոդների կիրառման: Ներքին և արտաքին օգտագործման պրեպարատների հմուտ զուգորդումը, ինչպես նաև անհատական մոտեցումը, թույլ է տալիս ստանալ կայուն լավ արդյունքներ, հիվանդների մեծամասնության մոտ:

Ëèòåðàòóðà

1. *Àõòÿìîâ Ñ.Í., Ñàôàðîâà Ã.Ã.* Âóëüãàðíûå àêíå: âîïðîñû ýòèîëîãèè è ïàòîãåíåçà // Ðîññèéñêèé æóðíàë êîæíûõ è âåíåðè÷åñêèõ áîëåçíåé — 1998- N5-Ñ54-58
2. *Аравийская Е.Р*, Ñîâðåìåííûé âçãëÿä íà ëå÷åíèå àêíå: ñîñòîÿíèå ïðîáëåìû è íîâûå âîçìîæíîñòè. Ëå÷àùèé âðà÷ 2003: 4-6.
3. *Àðàâèéñêàÿ Å.Ð, Ñîêîëîâñêèé Å.Â.* Íàðóæíàÿ òåðàïèÿ àêíå: íîâûå âîçìîæíîñòè è ïåðñïåêòèâû: Òåç. Äîêë. I Ðîññèéñêîãî êîíãðåññà äåðìàòîâåíåðîëîãîâ. — Ì - Ñ Ï á, 2003.-Ò.1.-Ñ.162
4. *Ãëóáîêîâà È.Á.* Ñîñòîÿíèå òðàäèöèîííîãî ñïîñîáà ëå÷åíèÿ àêíå: Òåç.Äîêë. III Íàö.êîíãðåññà ýñòåòè÷åñêîé ìåäèöèíû ‖ Âåñòíèê ýñòåòè÷åñêîé ìåäèöèíû.- 2003-Ò.2 N3. — Ñ.207-209.
5. *Ïîëîíñêàÿ Í.* Óãðåâàÿ áîëåçíü: êëàñèôèêàöèÿ, ïàòîãåíåç, ëå÷åíèå ‖ Êîñìåòèêà è ìåäèöèíà.-2000.- N4.-Ñ.77-83
6. *Ñàìãèí Ì.À., Ìîíàõîâ Ñ.À.* Íîâîå â ïàòîãåíåçå è ìåñòíîé òåðàïèè óãðåâîé ñûïè ‖ âåñòíèê äåðìàòîë. È âåíåðîë.-2003.- N2.-Ñ.31-38
7. *Ýðíàíäåñ Å.È., Ìàðãîëèíà À.À.* Ëèïîäíûé áàðüåð êîæè è êîñìåòè÷åñêèå ñðåäñòâà. — Ì : Êîñìåòèêà è ìåäèöèíà, 1998.-176ñ.
8. *Plewig G., Kligman A.M. Jansen J.J.* Acne and Rosacea. 3rd edition.- Berlin, heidelberg, New York: Springer-verlag. 2000.-744p.

УДК 613·495+616·1/.4-07-08:615·83

КРАСИВАЯ КОЖА – ЗРИМЫЙ ПРИЗНАК ХОРОШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Восканян Андраник Гайкович

Професор Российской Академии Естествознания,
Главный Терапевт-пульмонолог Министерства здравоохранения Армении,
Директор Республиканского спелеотерапевтического центра,
Председатель ООО "Бнабужутюн".

Key words: skin**,** cosmetology, skin anomalies, naturetherapy
Ключевые слова: кожа, косметология, кожные аномалии, натуротерапия

КАК ОЧЕВИДНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО НЕЗРИМЫХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ,
КОЖА - ГЛАВНЫЙ ОРГАН БЫСТРОГО РЕАГИРОВАНИЯ – ЕСТЬ ТРЕВОЖНАЯ КНОПКА ПРОБЛЕМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ!
СЛЕДОВАТЕЛЬНО, ПРЕЖДЕ, ЧЕМ КРАСИТЬ[1] БОЛЬНУЮ КОЖУ, НЕОБХОДИМО ИЗЛЕЧИТЬ ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
АНДРАНИК ГАЙКОВИЧ ВОСКАНЯН

Заметки из практики врача-клинициста.
Клиническое отделение Медицинского Центра Общества "Бнабужутюн"
Восканян Андраник Гайкович

Вместо предисловия:

Любое *"правило"* изначально предполагает *"исключение"*, а в контексте заглавия статьи исключением является определение врача-фтизиатра – *"Краса Виолетты"*, когда интеллигентно бледная кожа лица, окрашеная розовым румянцем щек, не есть *признак здоровья*, а напротив – информация о терминальной фазе туберкулеза легких. Но даже в этом случае, если подойти к делу не с позиции "сентиментальной грамотности" далеких прошлых лет, а проанализировать факт с точки

[1] Красить. Общеславянское слово. Образовано с помощью суфикса *–ити* от той же основы, что и краса. Первоначальное значение – *"украшать"*

зрения практического врача, то станет ясно, что *“Краса Виолетты”* не что иное, как истонченая до прозрачности кожа.

Проблема косметики[2] кожи изначально была приоритетной[3] задачей для людей всех слоев общества [1] во всех как развитых, так и в совсем не развитых странах. При этом для обывателя кожа - всего лишь внешний, эстетический[4] облик человека. Но даже обыватель по внешнему виду – цвету лица, тургору кожи, ее чистоте, качеству определяет: *“У Вас нездоровый вид.”, “Вам плохо?”, “Вы устали!”…*, а врач ставит диагноз: *“Habitus Hepatikus[5]”, или*: *“Гирсутизм”* (избыточный рост терминальных волос у женщин по мужскому типу), *“Гипертрихоз”* (избыточный рост пушковых и терминальных волос, *“Псориаз”, “Экзема”, “Лишай”* и так далее. То есть – наравне с механической защитной функцией, краса человеческого облика – кожа, как зеркало, отражает физиологическое состояние внутренних органов, различных систем и организма в целом. Этот самый большой и самый активый орган защиты и адаптации, своего рода “тревожная кнопка” или *главный орган быстрого реагирования*. При этом реакция кожи проявляется на раннем этапе дистереса внутренних органов, в начале формирования болезни, т.е. намного раньше, чем прочие признаки заболевания.

Вместе с тем кожа защищает органы и целостность организма от холода, генерируя тепло своей моторной функцией, она же, увеличивая потоотделение, охлаждает организм через испарение пота в жару. Кожа, увеличивая пигментацию, уменьшает проникновение ультрафиолетовых лучей при инсоляции. И, наконец, кожа принимает активное участие во внешнем дыхании, обеспечивая до 30% потребления O_2 у новорожденных. Но только здоровая кожа своими многочисленными чувствительными тельцами может реально и адекватно воспринимать холод, тепло и боль, и, информируя центральную нервную систему и внутренние органы о тревоге, воспринимать и адекватно реагировать. И вполне естественно, что кожа так или иначе демонстрирует патологию внутренних органов.

Из практики собственных наблюдений:

---

[2] Косме'тика [< гр. **kosmētikē** искуство украшать] – средаства и способы ухода за кожей, применяемые с целью улучшения внешности человека)

[3] Приорите't [нем. Priorität < лат. prior первый] – первенствующее значение *украшения внешности*.

[4] Эстети'ческий – относящийся к **эсте'тике** [**aisthetikos** относящийся к чувственному восприятию] – основанный на чувстве прекрасного, ощущении красоты.

[5] Habitus Hepatikos [лат. **habitus** – наружный вид, внешний облик человека + гр. **hepatikos** hepar (hepatos) – печень] – внешний облек печеночного больного.

Больной Самвел, 30 лет, врач-ветеринар, уроженец Нагорного Карабаха (Арцаха), поступил в клиническое отделение Медицинского центра “Бнабужутюн” 07.08.2006, история болезни №141, по экстренным показаниям, в связи с обострением астмы. При поступлении: жалобы на нарушение дыхания в форме частых приступов удушья (2-5 раза ежеднено), постоянные хрипы в груди, приступы кашля с выделением небольшого количества вязкой мокроты; на заложенность носа и диспепсию; на сердцебиение и головные боли.

Надо заметить, что больной на появление стрий не жаловался да и не помнит, когда появились эти растяжки – “Врачи говорят, это от гормонов” – заключил он, не придав явлению особого значения.

Из анамнеза стало известно, что приступы астмы начались после полипэктомии, хотя больным себя считает с детства. По поводу астмы неоднократно лечился как амбулаторно, так и стационарно, но через короткое время после завершения лечения астма вновь возобновлялась. Успешным было санаторно-курортное лечение, а точнее - хорошо себя чувствовал на курорте. Обострение началось после возвращения. Лечился стационарно, где была зафиксирована **аллергическая реакция на Тиосульфат Натрия**, в связи с чем, по рекомендации лечащего врача, принимал **Дексаметазон** более одной недели: “Когда мне плохо, делаю укол декса”. Наследственный анамнез: **“Бронхиальная астма у бабушки по материнской линии”**.

Объективный статус: Внешний вид – ожирение по типу “быка”,

Рис.1.,

низкорослый, шея широкая, лицо круглое, щеки красные. Настроение неадекватно радушное. Видимые слизистые век выраженно красные. Зев гиперемированный. **Стрии** на внутренних поверхностях плеч и на боковых живота. Растяжки строго симетричные, одинаковые по цвету – розово пурпурные. По ходу растяжек прощупываются впадины *(кожа –)* с гладкой нежной подстилой. Грудь густо покрыта жесткими волосами *(гипертрихоз)*. Перкуторные границы легки расширены, экскурсия нижнего края ограничена. Определяется коробочный звук *(вздутье)*. Аускультативно выслушиваются сухие хрипы, выдох удлинен. Перкуторные границы относительной тупости сердца расширены в поперечнике, а абсолютная тупость сердца не определяется. Аускультативно выслушивается выраженный акцент 2 тона над легочной артерией. Живот мягкий, пальпация толстой кишки чувствительная и болезненая. Край печени выступает из-под реберной дуги. **Симптом Пастернацкого (+) с обеих сторон**, но мочеиспускание нормальное. Ночной сон удовлетворительный. Психически покладистый.

Заключение: Бронхиальная астма, смешанная форма, средней тяжести течения, фаза обострения. Эфизема (вздутие) легких. Дыхательная недостаточность 2 ст.,

легочное сердце 1 ст. Аллергический рино-синусит. Гиперкортицизм не уточненной этиологии. Болезнь Иценко-Кушинга?

Диагноз – **"Болезнь Иценко-Кушинга"** (БИК) был предугадан по внешнему виду: *нискорослый, избыточное оволосение туловища, ожирение плеч и шеи по типу "быка", "климактерический горбик", круглое красное лицо и пурпурно-розовые стрии.* А уж потом обоснованием диагноза стал результат целевого анализа свободного кортизола в крови. Значительное снижение – $0,6_{мкг/дл}$ (N – от 6,7 до 22,6) була реакцией на прием высоких доз **дексаметазона**.

Ненароком был проведен тест на предмет гиперфункции гипофиза, так называемая **"малая проба с дексаметазоном"** – в результате приема больших доз дексаметазона, по принципу обратной связи, была подавлена продукция эндогенного **Адрено-кортико-тропного гормона** (АКТГ), что и привело к снижению продукции кортизола надпочечниками.

Точка "над і" была поставлена **магнитно-резонансной томографией** черепа, головного мозга и верхнечелюстных синусов: ***"Гипофиз имеет диффузно неоднородную структуру, четкие контуры с неровным верхним контуром, нейрогипофиз визуализируется. Размеры гипофиза: передне-задний до 7мм, вертикальный до 5мм, поперечный до 12мм." Заключение: "МР-картина оставляет впечатление микроаденомы гипофиза. Выраженный пансинисит."*** Стало ясно - больна не кожа, а гипофиз и это болезнь называется **"Болезнь Иценко-Кушинга"**.

После выведения формулы диагноза больной получил курс этиопатического лечения не только по отношению к астме, но и по поводу гиперфункции гипофиза, с последующей **рекреацией в спелео-камере хромо-квантовой галотерапии**[6].

При повторном посещении через 4 месяца больной отметил положительную динамику и хорошее самочувствие: "Астма совсем не беспокоит" – заметил он. Как правило, изменения очевидных признаков гиперкортицизма в результате спелеотерапии наступают к 6 – 8 месяцу, однако уже были заметные сдвиги в анализах крови: **Глюкоза – $4.7_{ммол/л}$ (N – от 4.2 до 6.4), Дегидроэпиандростерон-сульфат – $40_{мкг/дл}$ (N – от 100 до 420), Адренокортикотропный гормон $39.0_{пг/мл}$ (N – от 7.9 до 66.1), Кортизол – $4,71_{мкг/дл}$ (N - от 6.7 до 22.6).**

[6] Спелеокамера хромоквантовой галотерапии – комната в подвальном помещении оборудованная под солекаменную пещеру. С целью усиления эффекта лечебных физических факторов искуственной пещеры использованы хромоквантовые генераторы из цельных блоков каменной пищевой соли Ариндж-Аванского месторождения. Способ патентирован в Республике Армения – AC и Патент № U 72. Авторы: А.Г.Восканян (Армения), П.П.Горбенко (Россия), В.Г.Восканян (Россия).

Избыточный рост волос или изменения окраски кожи, стрии, горбик сами по себе не являются угрожающими факторами для здоровья. Но! все болезни кожи являются признаками иммуногормонального дистресса вследствии серьезных заболеваний, а потому до косметики надо уточнить причину изменений внешнего вида и кожи, необходимо верифицировать[7] болезнь и начать корректное[8] этиопатическое лечение!

Кожные признаки в одних случаях моут быть последствием приема лекарств, например: *Миноксидил, Циклоспорин, Кортизол и др. кортикостероиды, Диазоксид, Стрептомицин, Интерферон, Ацетазоламид* или *оральные контрацептивы*, в других – физиологические дисфункции в сфере полового гомеостаза: *нарушения функции яичников (поликистоз яичников, синдром поликистозных яичников) или избыточное количество theca-клеток в яичниках, что приводит к избыточному переходу эстрагенов в тестостерон.* Может быть *генетический статус, как например гирсутизм* у народов Средиземномнорья и Кавказа. Но ***гирсутизм, гипертрихоз, алопеция, дисхромия, стрии и др. изменения кожи*** могут развиться и вследствии серьезных болезней: *новообразования яичников – адренобластома, хилюсно-клеточная опухоль, гранулезная theca-клеточная опухоль; микроаденомы или разрастание гипофиза, др. опухоли, выделяющие АКТГ; врожденная гиперплазия надпочечников; аденома и рак надпочечников.*

Этот факт требует от косметолога до пилинга, эпиляции и других красящих кожу процедур обратиться к терапевту, уточнить причину изменения кожи и направить на этиопатическое лечение. Это касается и *трофических ран, экземы, псориаза, рожи, невродерматита, опоясывающего лишая, герпеса, папиломных образований и т.п.*

Безрассудство косметолога может привести к невосполнимой утрате красоты и качества жизни. *Неизлечимых болезней нет, есть безвозвратно утраченое время*, а косметика вне врачевания может надолго **спрятать** признаки болезни от самого больного.

Возникает логичный вопрос, когда и зачем обращаться к врачу? **Обращаться к врачу при изменениях кожи надо всегда!** Желательно сначала обратиться к терапевту или гинекологу-эндокринологу (женщинам). При этом надо заметить, что о серьезных причинах дистресса кожи говорят: *ожирение, нарушение менструального цикла, частые переломы костей, повышенное артериальное давление, бесплодие, выпадение волос*.

---

[7] Верифика'цея [фр. Verification < лат. verus истинный + face лицевая сторона (facere делать)] – установление подлинности или установление истинности по лицу.
[8] Корре'ктный [< лат. correctus выправленный] – учтивый, вежливый, тактичный.

Необходимо жирным шрифтом отметить – **практически все заболевания кожи, кроме травмы, так или иначе, в той или иной степени, являются следствием дистресса иммуно-гормонального гомеостаза**. Именно по этой причине лечение медикаментозное, гомеопатическое, а также лечение отдельными методиками восточной традиционной медицины, как правило, не достаточны или результат не окончателен. В аспекте лечения больного, как единое целое, эффективны натуротерапевтические рекреационные технологии коррекции иммунной защиты и усиления (нормализации) гормональной регуляции метаболизма[9] в организме.

Кожа в процессе эволюции, являясь внешней оболочкой организма, постепенно приобрела функции защиты внутренних органов и целостности организма. В силу своей функции, кожа той или иной части тела не только отображает состояние подлежащего органа, но и рефлексогенно влияет на эти органы, адаптируя их к изменениям среды, обеспечивая общий гомеостаз организма. И только здоровая кожа, своими многочисленными чувствительными тельцами воспринимая холод, тепло и боль, информирует центральную нервную систему и внутренние органы о тревоге.

Ведь уши не услышат боль, если мы ударимся, уколемся, порежемся, а глаза не подскажут - жарко нам или холодно. Но у кожи есть уши, глаза и даже речь, только своеобазная. Надо уметь понимать ее язык. Не случайно в кожу практически всех внешних органов (ушные раковины, стопы, ладони) делегированы[10] так называемые “биологически активные точки”, от внутренних органов. Через эти точки можно не только узнавать о состоянии здоровья того или иного органа, но можно влиять на них.

Все это говорит о важности состояния кожи для здоровья. Через уход за кожей можно предотвратить различные заболевания. Это безопасный и надежный путь укрепления здоровья, ибо, оздоравливая кожу, мы сознательно (или неосознанно) лечим внутренние органы. Оздоравливая функцию внутренних органов, мы делаем кожу красивой и привлекательной. Следовательно – берегите кожу, ухаживайте, а если она больна, то лечите ее и вы будете не только красивым, но и здоровым. Кожу, как и здоровье вообще, надо беречь смолоду, чтобы не искать красы в старости, а ежедневный уход за кожей и правильная диета[11] должны быть правилом жизни с детства, дабы уход за кожей в старости не стал лечебной процедурой.

---

[9] Метаболи'зм [< гр. metabolē превращение] – обмен веществ в организме, совокупность процессов, составляющих нанаболизм и катаболизм.

[10] делеги'ровать [лат. delegare] – посылать в качестве делегата.

[11] Дие'та [< гр. dieta образ жизни] – определенный режим питания.

Спелеотерапевтическая иммунокоррекция и краса кожи:

Иммунокоррегирующее лечебно-оздоровительное действие природных факторов пещер общеизвестно [2, 3, 4, 5, 6, 7]. А сегодня на потребителя, как цунами, хлынула волна изысканий, новых разработок лечения, профилактики, рекреации иммуногенных болезней методом галотерапии. На смену спелеотерапии в природных пещерах или шахтах пришла спелеотерапия искуственных пещер (галокамер), Рис.2.

Производятся специальные лечебно-эстетические **светильники, различные лечебные продукты из каменной соли для наружного и внутреннего применения, Рис.3.**

В свете разрешения одной из первоочередных задач практической медицины – разработка и внедрение в практику, в свете современных принципов и подходов, целенаправленной коррекции нарушений иммунитета, сделано много и, что самое главное, развитие этой области медицины идет в правильном направлении. Уверен – в ближайшие годы будут сделаны кардинальные открытия в использовании неиссякаемой энергии природы для усиления (ускорения) механизмов приспособления организма к фирмирующимся условиям среды обитания.

КРАСИВАЯ КОЖА – ЗРИМЫЙ ПРИЗНАК ХОРОШЕГО ЗДОРОВЬЯ

АНДРАНИК ГАЙКОВИЧ ВОСКАНЯН

Резюме:

Кожа - самый большой и самый активный орган защиты и адаптации нашего организма. Хотя для обывателя кожа всего лишь внешний эстетический облик человека, но и обыватель по виду и качеству кожи делает определение – "У Вас нездоровый вид", а врач по внешнему виду ставит диагнозы, определяет эффективность назначеного лечения.

В подтверждение тому - пример из практики: уже при первом осмотре, по внешнему виду: *нискорослый, избыточное оволосение туловища, ожирение плеч и шеи по типу "быка", "климактерический горбик", круглое красное лицо и пурпурно-розовые стрии,* был предугадан диагноз: "Болезнь Иценко-Кушинга".

Кожные признаки приводимого в пример больного и другие примеры изменения кожи – это признаки, обосновывающие последующее дорогостоящее исследование для верификации диагноза и корректного патогенетического лечения.

Косметология должна знать, что не пилинг кожи, а лечение повинных заболеваний внутренних органов улучшит качество кожи, сделает ее красивой. Макияж только скроет очевидный признак болезни; будет утрачено время, что может привести если не к фатальному, то к непоправимому ухудшению качества жизни.

Так как кожные аномалии чаще есть очевидный признак системных заболеваний, то классическое (современное) лечение более эффективно в приемлемом сочетании с натуротерапией, в частности с методами спелеотерапии в пещерах или галокамерах.

BEAUTIFUL SKIIN IS THE VIVID CHARACTERISTIC OF GOOD HEALTH

Notes from practice of doctor
Of Clinical department of "Bnabujutyun" Medical Centre
Andranik Voskanyan

Resume:

Skin is the widest and the most active organ of protection and adaptation of our body. Usually skin is observed as external esthetic appearance of a person, with a definition depending on look and quality of skin – "You look unhealthy", while the doctor makes diagnosis looking at the appearance of skin, identifying effectiveness of the treatment..

Here is an example: already during the first external examination – *short, excessive hairy body, fatness of shoulders and neck like a "bull",*

*"climatic hunch", round red face and purple-pink stretch, the diagnosis h*ad been done: "Disease of Itsenko-Kushing".

Skin characteristics of the mentioned patient and other examples of changes of the skin – are characteristics, which are grounding further expensive investigation for verification of the diagnosis and correct pathos-genetic treatment.

Cosmetology should be informed that due to treatment of the disease of internal organs the appearance of skin improves, making it look good, and not due to pealing of skin. The makeup will just hide the characteristics of disease; you will waste time, which can cause if not fatal, than wrong worsen of quality of life.

As skin anomalies usually are characteristics of systematic diseases, then classic (modern) treatment is more effective in case of simultaneous treatment together with naturetherapy, especially with the methods of speleotherapy in the caverns or hallocameras.

Литература:

1. Восканян А.Г. Научно-популярный журнал "Медицина для Вас" 4 (7), Ереван. 2006. с.6-7.
2. **"Способ лечения бронхиальной астмы"**, Авторское свидетельство и Патент №661 (приоритет, 19.01.1998), Армения. Автор изобретения: Восканян А.Г.
3. Дагбашян С.С., Казарян П.А., Восканян А.Г. Влияние микроклимата соляных шахт Армении (Республиканского спелеотерапевтического центра) на уровень фосфолипидов, активной фосфолипазы A_2 и ПОЛ при бронхиальной астме. Конференция аллергологов Узбекистана, г.Ташкент, 12-13.11.1998. стр.66
4. A.H.Voskanian, M.I.Gevorkian, A.A.Voskanian, S.A.Baiburtian. The Immuno-correction Effect of Natural Physical Factors of a Salt Rock Cave Upon Asthma Patients. Life Sciences (Newsletter) V.1, 1998 Yerevan, Armenia.
5. А.Г.Восканян, А.В.Оганесян, А.А.Восканян, Спелеотерапия дисбактериоза кишечника детей, больных астмой, Медицинская наука Армении. Т.XXXIX, №4. Ереван, 1999г.
6. A.H.Voskanian. Speleotherapy of bronchial asthma — a nontraditional treatment & prevention of airways inflammation.
7. Восканян А.Г., Природные оздоровительные факторы спелеоздравницы "Республикаского спелеотерапевтического центра", Ереван. Материалы Научно-практической конференции Института нетрадиционной медицины, г.Ереван.

ПЛАСТИЧНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРУДНО ЗАЖИВАЮЩИХ РАН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Н. Пашалиев
Отделение термической травмы и пластической хирургии, ВМА-ББАЛ Военно-морская больница, Варна, Болгария

Н. Пашалиев*, И. Пашалиева

*Отделение термической травмы и пластической хирургии, ВМА-ББАЛ Военноморская больница, Варна, Болгария**

Кафедра физиологии и патофизиологии, Медицинский университет Варна, Болгария

Резюме

Трудно заживающие раны на нижних конечностях являются следствием разнообразных заболеваний, нарушающих локальную гемодинамику артериальной, венозной, лимфатической систем. Наиболее радикальным методом устранения флебогипертензии является хирургическая операция. Пластическая хирургия успешно дополняет этого этапа лечения.

Ключевые слова: трофические язвы, хроническая венозная гипертензия, пластическая хирургия, кожная пластика

Лечение трудно заживающих ран (посттромбофлебитных язв, ulcus cruris hypertonicum, атонических ран с различной этиологией) представляет собой исключительно серьезную медико-социальную проблему, адекватное решение которую требует активного участия врачей разных специальностей (1, 6). Трофические язвы на нижних конечностях являются следствием разнообразных заболеваний, нарушающих локальную гемодинамику артериальной, венозной, лимфатической систем, включая микроциркуляторный уровень поражения (2). Пациентами являются преимущественно люди пожилого возраста, страдающие артериальной гипертонией, диабетом, сердечной недостаточностью, посттромбофлебитным заболеванием.

Акад. В. С. Савельев (3) приводит следующая примерная этиологическая частота трофических язв: варикозные 52%; артериальные 14%; смешанные 13%; посттромбофлебитические 7%; посттравматические 6%; диабетические 5%; нейротрофические 1%; прочие 2%.

Независимо от формы хронической венозной недостаточности (варикозная или посттромбофлебитическая болезнь, врожденные пороки развития сосудов) в основе нарушения трофики кожи и развития язв лежит венозная гипертензия. В результате последней развертывается каскад патологических процессов на тканевом (гипоксия),

микроциркуляторном (микротромбозы и сладж форменных элементов крови) и клеточном (активизация лейкоцитов с выбросом ими лизосомальных ферментов) уровнях. Дополнительно происходят локальные и системные сдвиги, формирующие синдром гипервязкости крови (1). Хроническая венозная гипертензия приводит к активизации обоих звеньев биоцидности нейтрофильных гранулоцитов и повреждающему воздействию их факторов (лизосомальных катионных белков, активных форм кислорода) на микроциркуляторное русло (4, 5).

Наше исследование ставит перед собой **цель** показать некоторые возможности пластической хирургии при лечении трудно заживающих ран нижних конечностей.

Пациенты и методы лечения

Прооперированные больные (26 человек), страдали посттромбофлебитными язвами – 10 человек, ulcus cruris varicosum – 8, ulcus cruris hypertonicum – 6, атоническими ранами при общей сердечной недостаточности – 2. Некоторые из пациентов имели дефекты, почти вкруговую охватывающие большую часть поверхности голени.

Применена эксцизия поверхности ран с последующей одномоментной свободной кожной пластикой.

Результаты и обсуждение

На фотографиях 1 и 2 представлена больная в возрасте 61 года с варикозными язвами левой голени 7-и месячной давности. Лечилась в амбулаторных условиях и в дерматологическом отделении.

Рис. 1

Рис. 2

Рис. 3

Рис. 4

Рис. 5

Рис. 6

На фотографиях 3 и 4, 5 и 6 показаны результаты, соответственно, на 3 и 30 день после операции. На фотографиях 7, 8 и 9 показана больная в возрасте 64 лет, страдающая общей сердечной недостаточностью, имеющая значительные отеки голени обеих ног – позднее образовались обширные кожные поражения с некрозом кожи и подкожного слоя.

Рис. 7

Рис. 8

Рис. 9

Рис. 10

На фотографии 10 – первая перевязка после операции.

Рис. 11

Рис. 12

На фотографиях 11 и 12 – результаты на 10 день после операции. Представленной на фотографии 13 больной 78 лет, она страдает ulcus cruris hypertonicum, проходила амбулаторное лечение на протяжении 3 месяцев.

Рис. 13

Рис.14

Рис.15

На фотографиях 14 и 15 показаны результаты на 5 день после операции. На фотографиях 16 и 17 представлена больная возрастом 77 лет, на 3 день после операции. Она с посттромбофлебитным синдромом и ulcus cruris varicosum, многократно проходила амбулаторное лечение у дерматологов. На фотографии 18 показаны результаты через 10 дней после операции.

Рис.16

Рис.17

Рис.18

Наши результаты указывают на то, что оптимальным вариантом лечения большинства форм трофических язв является лечение пациента в условиях стационара, где имеется больше возможностей для проведения комплексного воздействия непосредственно на саму язву и коррекции сопутствующих нарушений. Заживление раны протекало без осложнений и кончалось к 10-15 дню после операций. У всех больных очень хорошие следоперативные результаты, за исключением одного случая. Это была женщина, у которой ради лизиса трансплантата на 4 день сделана реоперация. Уже 3 года прооперированные больные чувствуют себя хорошо. У трёх из них образовывались новые трофические язвы, но на площади вне трансплантатов. Наши данные убедительно свидетельствуют, что свободная кожная пластика – это эффективный метод закрытия раневой поверхности. Они позволяют рекомендовать гораздо более широкое использование метода в лечении трудно заживающих ран нижних конечностей.

Заключение

Лечение больных с трофическими язвами нижних конечностей является сложной проблемой как для пациента, так и для врача. Оперативные результаты показывают, что пластическая хирургия помогает при оптимальном лечении больных с трудно заживающими ранами. Сокращается время лечения и пребывания пациентов в больнице. Повышается качество жизни, достигается очень хороший эстетический результат.

Литература:

1. Васютков В. Я., Проценко Н. В. Трофические язвы голени и стопы. М.: Медицина, 1993; 160с.
2. Кияшко В. А. Трофические язвы нижних конечностей. http://www.diamedkom.ru/php

3. Савельев В. С. “Флебология” 2003.
4. Стойко Ю. М., Е. В. Шайдаков, Н. А. Ермаков. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств. http://nedug.ru/lib/lit/therap
5. Шевченко Ю. Л., Ю. М. Стойко, Е. В. Шайдаков, В. И. Скрабовский. Анатомо-физиологические особенности мышечно-венозных синусов голени. Ангиология и сосудистая хирургия 2000; 6 (1):57-60.
6. Albitskii AV, VIu Bogachev, EV Kalinina. The treatment of trophic ulcers of venous etiology from the standpoint of evidence-based medicine. Angiol Sosud Rhir, 2006: 12(2): 137-45.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В КОСМЕТОЛОГИИ (ОБЗОР)

А.А.Пепанян
Старший научный сотрудник Проблемной Лаборатории Биохимии Гематологического Центра МЗ РА, кандидат биологических наук

Гематологический центр МЗ РА, Армения,
Медицинский институт им. Меграбяна, Армения

Ключевые слова: свободные радикалы, антиоксиданты, биофлавоноиды, косметология
Key words: free radicals, antioxidants, bioflavonoids, cosmetology

Одной из важнейших проблем современной косметологии является замедление процесса старения кожи. Для достижения поставленной цели небходимо решение двух основных задач: защита кожи от воздействия повреждающих факторов внешней среды, инициирующих накопление необратимых дефектов кожи, и подавление некоторых эндогенных реакций, способствующих появлению морщин. Для достижения первой задачи рекомендовано применение косметических средств, защищающих кожу от неблагоприятного влияния внешней среды (солнцезащитные средства, увлажняющие маски, тоники и др.), равно как и ограничение применения косметических средств, способствующих старению (кварц, слюда, глюкоза, ЭДТА, ионы железа и др.).

Решение второй задачи достигается вмешательством в течение тех реакций, которые лежат в основе образования морщин. Известно, что упругость и эластичность кожи обусловлена сотоянием белков дермы – коллагена и эластина. Постоянство содержания коллагена в дерме поддерживается динамическим равновесием процессов разрушения старых коллагеновых волокон и образования новых в фибробластах. Поэтому смещение равновесия в сторону ферментативного разрушения коллагена неизбежно приведет к снижению упругости и эластичности кожи и, следовательно, к образованию морщин. Кроме того, снижению содержания коллагена в дерме способствует возникновение коллагеновых димеров, не поддающихся расщеплению коллагеназой. Коллагеновые димеры менее эластичны по сравнению с нормальным коллагеном, плохо связывают воду, что способствует обезвоживанию кожи. Такие димеры накапливаются в дерме, тормозят образование новых коллагенновых волокон. К числу основных причин, инициирующих «сшивку» коллагеновых волокон, относят избыточное накопление в коже активных форм кислорода и свободных радикалов [1-3]. Последние стимулируют синтез коллагеназы, приводя к дисбалансу в системе коллагеназа/антиколлагеназа и повышенному распаду коллагена. Надо отметить, что димеры коллагена практически недоступны для воздействия косметических средств. Кроме того, свободные радикалы участвуют в образовании пигмента липофусцина вместо нормального меланина, активные группы которого связывают кислород и препятствуют синтезу АТФ, в конечном счете приводя к старению кожи. Следовательно, основная задача сводится к предупреждению их образования за счет

подавление процессов свободнорадикального окисления в коже. Успешное решение второй задачи связано с использованием в косметических средствах природных и синтетических антиоксидантов, ингибирующих процессы свободнорадикального окисления.

По механизму действия антиоксиданты разделяют на 3 группы:

- **scavenger of free radicals** - антиоксиданты, очищающие организм от всех свободных радикалов, чаще всего восстанавливая их до стабильных неактивных продуктов;
- **trap of free radicals -** антиоксиданты, имеющие сродство к какому-то определенному свободнорадикальному продукту (ловушки синглетного кислорода, гидроксил-радикала и др.);
- **chain breaking antioxidants -** антиоксиданты, обрывающие цепи. Чаще всего это фенолы, легко отдающие свои электроны, превращая радикал, с которым они прореагировали, в молекулярный продукт. При этом сами фенолы превращаться в слабый феноксил-радикал, неспособный участвовать в продолжении цепной реакции [4].

Жирорастворимые антиоксиданты (α-токоферол и каротиноиды) играют главную роль в защите основных структурных компонентов биомембран (фосфолипидов и мембраносвязанных белков), а водорастворимые (тиоловые соединения, аскорбиновая кислота), в свою очередь, проявляют свое защитное действие в водной среде – цитоплазме клеток или плазме крови.

Антиоксиданты, как правило, оказывают положительный влияние только в больших дозах. Более того, большинство антиоксидантов характеризуется фазным действием, т.е. при превышении некоторой пороговой величины антиоксидантный эффект сменяется прооксидантным [1]. Существует предельно допустимая концентрация антиоксидантов, равная приблизительно 10^{-5} ммоль/л. Первым откликом на превышение предельно допустистимого уровня антиоксидантов в косметических препаратах является снижение скорости деления базальных клеток эпидермиса, вследствие чего происходит увеличение толщины кератинового слоя и повышается вероятность фиксации морщин. И в результате, вне зависимости от строения и происхождения антиоксиданта, отмечается дегенерация клеток.

В практике торможения окислительных процессов большое значение имеет явление синергизма, т.е. эффект от одновременного применения нескольких антиоксидантов многократно превышает сумму эффектов от применения каждого из них в отдельности. При этом количество каждого из антиоксидантов может быть многократно уменьшено. Установлено, что витамин С способен восстанавливать витамин Е, окисляясь при этом. Тиоловые соединения, в свою очередь, восстанавливают витамин С, а биофлавоноиды – витамины Е и С [5, 6]. Витамин Е может восстанавливаться в присутствии селена и каротиноидов. Обнаружено, что α-токоферол предохраняет от окисления селенсодержащие и негемовые железопротеиды и поэтому необходим для поддержания селена в активном состоянии. С другой стороны, селен снижает потребность в токофероле и сохраняет его уровень в крови [7, 8].

Антиоксидантные добавки вводятся в косметологические средства не только для защиты кожи, но и для предотвращения перекисного окисления масел, служащих их основой [9]. Это позволяет вводить в рецептуру косметических средств масла с высоким содержанием полиеновых жирных кислот (масло авокадо, зародышей пшеницы, семян черной смородины и др.), повышающих барьерную функцию кожи, стимулирующих неспецифические защитно-приспособительные реакции кожи. А функциональный синергизм антиоксидантов позволяет добиться не только максимального защитного эффекта, но и высокой стабильности препарата уже при

небольшой концентрации антиоксидантов. Важно отметить, что измерением скорости разрушения антиоксиданта в косметических препаратах можно судить об интенсивности окислительных процессов в нем. А это, в свою очередь, позволяет своевременно вносить изменения в рецептуру, увеличивая долю устойчивых к окислению мононенасыщенных жирных кислот, или исключая вещества, способствующие быстрому окислению (например, фотокатализаторы).

Набор антиоксидантов в растениях гораздо богаче, чем в тканях животных и человека. С эволюционной точки зрения это вполне понятно, так как растения практически не имеют никакаих других средств защиты от агрессивного воздействия окружающей среды. На сегодняшний день известно уже около 6000 антиоксидантов растительного происхождения, объединенных под общим термином - **биофлавоноиды**. Среди них выделяют 12 основных классов: флавоны, флаваноны, флавонолы, флаванонолы, изофлавоны, проантоцианины, антоцианины, лейкоантоцианины, халконы, гидрохалконы, ауроны и катехины. Несмотря на кажущееся разнообразие, все биофлавоноиды в основе своей имеют общую структуру – дифенольную систему. С одной стороны, благодаря наличию гидроксильных групп биофлавоноиды являютя ловушкой уже образованных свободных радикалов, а с другой – способны связывать ионы металлов, препятствуя запуску каскада свободнорадикальных реакций [10]. Индивидульные антиоксидантные свойства биофлавоноидов зависят от количества гидроксильных групп, присутствующих в их молекуле - чем их больше, тем мощнее антиоксидант. Одними из самых сильных антиоксидантов являются кверцетин, рутин, гесперидин, цианидин. Флавоноидный состав каждого конкретного растения неповторим как в качественном, так и в количественном отношении. Каждое растение обладает своей уникальной композицией биофлавоноидов. Так, цитрусовые содержат большое количество флавонов и флаванонов, ягоды – много антоцианинов, чай – катехины.

Растительныи флавоноидам придают большое значение в фитокосметике и фитотерапии, что связано с широким спектром их биологической активности. Многие флавоноиды (флавоны, проантоцианиды, кверцетин) обладают Р-витаминной активностью (ангиопротекторной), усиливают действие аскорбиновой кислоты [11]. Именно в сочетании с биофлавоноидами витамин С приобретает антигиалуронидазную активность, приводя к уменьшению проницаемости соединительной ткани, межклеточного пространства и стенок капилляров. Это не только снимает отечность соответствующих структур, но и делает их недоступными для проникновения инфекционных агентов. Снижение проницаемости стенок капилляров, повышение их сопротивления и активизация микроциркуляции крови нормализует метаболизм и значительно улучшает внешний вид кожи.

Флавоноиды используются как противовоспалительные, противоязвенные, гипоазотемические, радиопротекторные средства [12-15]. Исследования показали [16], что кверцетин предотвращает язву желудка, ингибируя рост *Helicobacter pylori* в зависимости от дозы. Противовоспалительная активность биофлавоноидов во многом обусловлена антиоксидантным действием, а также ингибиторным эффектом в отношении циклооксигеназы и липоксигеназы с последующим торможением выработки медиаторов воспаления – лейкотриенов и простагландинов. Надо отметить, что противовоспалительные свойства водных экстрактов несравненно сильнее. Так, Loggia с соавт. сравнивал действие водного и масляного экстрактов ромашки на воспаленный участок кожи у мышей. Водный раствор (содержащий биофлавоноиды) оказался в 2 раза активнее, чем масляный (в основном содержащий эссенциальные жирные кислоты). А очищенная биофлавоноидная фракция была в 12 раз эффективнее, чем обычный водный экстракт. В блокировке воспалительной реакции были особенно сильны кверцетин, лутеолин и апигенин [17].

Биофлавоноиды обладают также антиаллергическим действием. Они ингибируют активность Са-АТФазы и цАМФ-зависимой фосфодиэстеразы, участвующих в освобождении гистамина из тучных клеток и базофилов [18]. В этом плане особенно отличаются кверцетин, рутин, цианидин и мирицетин. Некоторые обладают кровоостанавливающими свойствами, служат хорошими желчегонными и диуретическими средствами, оказывают гипотензивное и седативное действие. Многочисленные научные исследования продемонстрировали важную роль биофлавоноидов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [19, 20]. При регулярном применении они способствуют снижению уровня холестерина, расширению коронарных сосудов, снижению артериального давления и уменьшению вязкости крови. При этом основным механизмом антитромботического действия биофлавоноидов является блокада циклооксигеназы тромбицитов, в результате чего снижается образование тромбоксанов – главных факторов тромбообразования. Имеются также данные о мягком кардиотоническом действии биофлавоноидов (способствуют увеличению силы сердечных сокращений).

Имеются сообщения о наличии у биофлавоноидов (мирицетин) антимикробной активности [21]. Учитывая потенциальную нетоксичность биофлавоноидов, использование их комбинации с антибиотиками в лечении «проблемных» инфекций (например, вызванных штаммами *Klebsiella pneumoniae* – продуцентами β-лактамаз рассширенного спектра) является новой стратегией в антибактериальной терапии инфекций. В последние годы появились данные о притивоопухолевом действии биофлавоноидов [22-24].

И, наконец, биофлавоноиды способны стабилизировать коллаген и эластин, препятствуя образованию нежелательных сшивок между аминокислотами, а также восстанавливать поврежденные волокна, повышая эластичность кожи. Биофлавоноиды с эстрогенподобной активностью (изофлавоны генистеин и дайдзеин, флавоны, флаванон нарингенин, флавонол кемпферол, нарингенинхалкон и др.) восстанавливают гормональный баланс кожи, при этом не оказывая системного воздействия на организм и не обладая побочными эффектами стероидов. Они активизируют регенерацию эпидермиса, уменьшают глубину морщин, повышают эластичность кожи. Известно, что повышенная активность 5-α-редуктазы в коже и связанное с этим повышение концентрации дигидротестостерона, играет важную роль в патогенезе жирной себореи и акне. Фитоэстрогены проявляют комплексное антиандрогенное действие, в частности способны ингибировать 5-α-редуктазу, влияют на секрецию цитокинов, тем самым являясь перспективными при использовании в косметике для проблемной кожи и средствах против облысения [25].

Необходимо отметить, что препаратов, содержащих чистые флавоноиды, пока имеется немного. В состав большинства средств профессиональной косметики входят водные экстракты свежих растений, богатые биофлавоноидами. Там эти соединения находятся в комплексе с другими биологически активными веществами, свойства которых до сих пор не изучены. Поэтому в последнее время наиболее актуальным является исследование антиокидантной активности не только отдельных биофлавоноидов, но и неочищенных растительных экстрактов. По данным Noda с соавт., который изучал антиоксидантную активность нескольких растительных экстрактов, по способности обезвреживать гидроксил-радикалы растительные экстракты расположились в следующем порядке: экстракт зеленого чая > экстракт коры сосны («Пикногенол») > экстракт гинко билоба > смесь биофлавоноидов из различных фруктов. Супероксиддисмутазная активность была сходной для всех образцов. Аскорбатзависимая активность убывала в следующем порядке: экстракт гинко билоба > экстракт коры сосны («Пикногенол») > экстракт зеленого чая > смесь биофлавоноидов из различных фруктов [26].

Таким образом, использование антиоксидантов в косметологии в основном направлено на подавление процессов свободнорадикального окисления в коже. При этом наиболее перспективными считаются растительные антиоксиданты – биофлавоноиды, обладающие, помимо мощных антиоксидантных свойств, широким спектром биологического воздействия.

Литература

1. Gutteridge V., Westermarck T., Halliwell B. Oxygen damage in biological systems // Free radical, Aging and Degenerative Disease. Ed. By Yohson Y., New York, 1986.
2. Shindo Y., Hasimoto T. Antioxidant defense mechanism of the skin against UV irradiation: study of the role of catalase using acatalasemia fibroblasts // Arch Dermatol Res, 1995; 287(8): 747-753.
3. Harman D. Free radical theory of aging // Mutat Res, 1992; 275(3): 257-266.
4. Круглякова К.Е., Шишкина Л.Н. Общие представления о механизме действия антиоксидантов // Сб. научн. статей «Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*», Москва: Наука, 1992; 5-8.
5. Fuch J., Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar stimulated radiation // Free Radic Biol Med, 1998; 25: 1006-1012.
6. Eberlein-Konig B., Placzek M., Przybilla B. Protective effect against sunbum of combined systemic ascorbic acid and D-alpha-tocopherol // J Am Acad Dermatol, 1998; 38: 45-48.
7. Meister A. On the antioxidant effect of ascorbic acid and glutathione // Biochem Pharmacol, 1992; 44(10): 1095-1105.
8. Сучков В.П., Штутман Ц.М., Халмурадов А.Г. Биохимическая роль селена в организме животных // Укр Биохим Журнал, 1978; 50(5): 659-671.
9. Martin M.R. Photostabillity of cosmetic ingredients on the skin // Cosmetics&Toiletries, 1997; 112: 65-72.
10. Hanaski Y., Ogawa S., Fukui S. The correlation between oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids // Free Radic Biol Med, 1994; 8: 77-97.
11. Skaper S.D., Fabris M., Ferrari V. et al. Кверцетин защищает типы клеток, связанных с кожными тканями от окислительного стресса: сочетанный эффект с аскорбиновой кислотой // Free Radic Biol Med, 1997; 22: 669-678.
12. Kim H.P., Mani I., Ziboh V.A. Эффекты флавоноидов и биофлавоноидов, образующихся естетсвенным путем на эпидермальную циклоксигеназу у гвинейских свиней // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1998; 58: 17-24.
13. Della Loggia R., Ragazzi E., Tubaro A. et al. Противовоспалительное действие бензопиренов, ингибирующих цикло- и липооксигеназу // Pharmacol Res Commun, 1988; 20: S91-S94.
14. Marfak A., Trouillas P., Allais D.P. et al. Redox reactions obtained by γ-irradiation of quercetin methanol solution are similar *in vivo* metabolism // Radiat Res, 2003, 159: 218-227.

15. Genovese S., Curini M., Epifano L. et al. Antioxidant and lipoxygenase inhibitory activities of boropinic acid, active principle of Boronia pinnata // 54th Annual Meeting of the Society for Medical Plant Research, 2006.
16. Alarcone de la Lastra C., Martin M., Motilva V. Противоязвенное и гастропротекторное действие кверцетина // Pharmacology, 1994; 48: 56-62.
17. Della Loggia R., Tubaro A. Sosa S et al. The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of Calendula officinalis flowers // Planta Medica, 1994; 60: 516-520.
18. Bronner C., Landry Y. Кинетика ингибиторного эффекта флавоноидов на секрецию гистамина тучными клетками // Agents Actions, 1985; 16: 147-151.
19. Пейс-Асчиак С.Р., Хахн С. и др. Блокирование фенолтным трансресвератролом красного вина и кверцетином агрегации тромбоцитов и синтеза эйкозаноидов у человека: применение для предотвращения коронарной болезни сердца // Clin Chim Acta, 1995; 235: 207-219.
20. DeWhalley C.V., Rankin J,F., Rankin S.M. et al. Ингибирование флавоноидами окислительной модификации липопротеинов низкой плотности // Biochem Pharmacol, 1990; 39: 1743-1749.
21. Lin R.D., Chin Y.P., Lee M.H. // Phytother Res, 2005; 19(7): 612-617.
22. Dreosty I.E., Wargovich M.J., Yang C.S. Inhibition of carcinogenesis by tea: the evidence from experimental studies // Crit Rev Food Sci Nutr, 1997; 37(8): 761-770.
23. Stavric B. Кверцетин в нашем питании: от мощного канцерогена к потенциальному антиканцерогену // Clin Biochem, 1994; 27: 245-248.
24. Chang W.S., Lee Y.J., Lu F.J., Chiang H.C. // Ингибиторный эффект флавоноидов на ксантиоксидазу // Anticancer Res, 1993; 13: 2165-2170.
25. http://selfcare.ru
26. Noda Y., Anzai K., Mori A. et al. Hydroxyl and superoxide anion radical scavenging activities of natural source antioxidants using the computerized JES-FR30 ESR spectrometer system // Biochem Mol Biol Int, 1997; 42(1): 35-44.

THE USING OF ANTIOXIDANTS IN COSMETOLOGY (Review)

A.A.Pepanyan

Some aspects of use of antioxidants in cosmetology are resulted.

Plant's antioxidants – bioflavonoids, possess anti-inflammatory, antiallergic, antioxidative, antimicrobic, angioprotective action. In a combination to other active components bioflavonoids have the expressed calm down effect, increase elasticity of a skin, protect from damaged influences of an environment.

ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԿՈՍՄԵՏՈԼՈԳԻԱՅՈՒՄ (ԱԿՆԱՐԿ)

Ա.Ա.Պեպանյան

Հոդվածում բերված են կոսմետիկ նյութերում հակաօքսիդանտների կիրառման որոշ ասպեկտները:

Բուսական հակաօքսիդանտները՝ կենսաֆլավոնոիդները, օժտված են հակաբորբոքային, հակաալերգիկ, հակաօքսիդանտային, հակամանրէային, անոթակայունացնող հատկություններով: Կոսմետիկ նյութերի այլ ակտիվ բաղադրամասերի հետ զուգակցված

կենսաֆլավոնոիդները ցուցաբերում են արտահայտված հանգստացնող էֆեկտ մաշկի վրա, բարձրացնում են նրա առաձգականությունը և էլաստիկությունը և պաշտպանում արտաքին միջավայրի վնասակար ազդեցությունից:

Eduard Akopan

Los Angeles Vocational Institute (LAVI), President

What is Hydrotherapy?

Eduard Akopan

Gary Stuart,

LAVI Staff Teacher,

Admissions Coordinator

Hydrotherapy, formerly called **hydropathy**, is probably the oldest form of medical treatment. It involves the use of water for soothing pains and treating diseases.

Its use has been recorded as ancient Egyptian, Greek and Roman civilizations. Egyptian royalty bathed with essential oils and flowers, while Romans had communal public baths for their citizens. It has been long accepted that hot water springs can improve health by increasing circulation. Hippocrates prescribed bathing in spring water for sickness. A Dominican monk, Sebastian Kneipp, again revived it during the 19th century. His book *My Water Cure* in 1886 was published and translated into many languages.

The use of water to treat rheumatic diseases has a long history. Today, hydrotherapy is used to treat arthritis, burns, spasticity, ankylosing spondylitis, musculoskeletal disorders, spinal cord injuries and stroke patients with paralysis. It is also used to treat orthopedic and neurological conditions in dogs and horses and to improve fitness.

Immersion in water - and doing exercises in water - has always been a popular therapy. Thousands of years of treatments have built an enormous amount of expertise but the alleged benefits had little supporting evidence from science until approximately 30 years ago. A 2006 survey of research in *Annals of the Rheumatic Diseases* discusses the vast amount of high-quality studies showing the effectiveness of hydrotherapy. A new field of research focuses on the cost-effectiveness of hydrotherapy vs. other forms of treatment.

Like many descriptive names the word "hydropathy" is defective and even misleading, the active agents in the treatment being heat and cold, of which water is little more than a vehicle

and not the only one. "Thermotherapeutics" (or "thermotherapy") is a term less open to objection.

History

Hydropathy as a formal system dates from about 1829 when Vincent Priessnitz (1799-1851), a farmer of Gräfenberg in Silesia, Austrian Empire, began his public career in the paternal homestead extended so as to accommodate the increasing numbers attracted by the fame of his cures. Two English works, however, on the medical uses of water had been translated into German in the century preceding the rise of the movement under Priessnitz. One of these was by Sir John Floyer (1649 1734), a physician of Lichfield, who, struck by the remedial use of certain springs by the neighboring peasantry, investigated the history of cold bathing and published in 1702 his *IvxpoXovoLa, or the History of Cold Bathing, both Ancient and Modern*. The book ran through six editions within a few years and the translation was largely drawn upon by Dr J. S. Hahn of Silesia in a work published in 1738 *On the Healing Virtues of Cold Water, Inwardly and Outwardly applied, as proved by Experience*. The other work was that of Dr James Currie (1756-1805) of Liverpool entitled *Medical Reports on the Effects of Water, Cold and Warm, as a remedy in Fevers and other Diseases* published in 1797 and soon after translated into German by Michaelis (1801) and Hegewisch (1807). It was highly popular and first placed the subject on a scientific basis. Hahns writings had meanwhile created much enthusiasm among his countrymen, societies having been everywhere formed to promote the medicinal and dietetic use of water; and in 1804 Professor Ortel of Ansbach republished them and quickened the popular movement by unqualified commendation of water drinking as a remedy for all diseases. In him the rising Priessnitz found a zealous advocate, and doubtless an instructor also.

At Gräfenberg, to which the fame of Priessnitz drew people of every rank and many countries, medical men were conspicuous by their numbers, some being attracted by curiosity, others by the desire of knowledge, but the majority by the hope of cure for ailments which had as yet proved incurable. Many records of experiences at Gräfenberg were published, all more or less favorable to the claims of Priessnitz, and some enthusiastic in their estimate of his genius and penetration; Captain Claridge introduced hydropathy into England in 1840, his writings and lectures, and later those of Sir W. Erasmus Wilson (1809-1884), James Manby Gully (1808-1883) and Edward Johnson, making numerous converts, and filling the establishments opened soon after at Islalvern and elsewhere. In Germany, France and America hydropathic establishments multiplied with great rapidity. Antagonism ran high between the old practice and the new. Unsparing condemnation was heaped by each on the other; and a legal prosecution, leading to a royal commission of inquiry, served but to make Priessnitz and his system stand higher in public estimation.

Increasing popularity diminished before long that timidity which had in great measure prevented trial of the new method from being made on the weaker and more serious class of cases, and had caused hydropathists to occupy themselves mainly with a sturdy order of chronic invalids well able to bear a rigorous regimen and the seventies of unrestricted crisis. The need of a radical adaptation to the former class was first adequately recognized by John Smedley, a manufacturer of Derbyshire, who, impressed in his own person with the seventies as well as the benefits of the cold water cure, practised among his workpeople a milder form of hydropathy, and began about 1852 a new era in its history, founding at Matlock a counterpart of the establishment at Gräfenberg.

Ernst Brand (1826-1897) of Berlin, Raljen and Theodor von Jurgensen of Kiel, and Karl Liebermeister (1833-1901) of Basel, between 1860 and 1870, employed the cooling bath in abdominal typhus with striking results, and led to its introduction to England by Dr Wilson Fox. In the Franco-German War the cooling bath was largely employed, in conjunctior frequently with quinine; and it now holds a recognized position in the treatment of hyperpyrexia. The wet sheet pack has become part of medical practice; the Turkish bath, introduced by David Urquhart (1805-1877) into England on his return from the East, and ardently adopted by Richard Barter, has become a public institution, and, with the morning tub and the general practice of water drinking, is the most noteworthy of the many contributions by hydropathy to public health.

Hydrotherapy is a great way for Irish people to recover after injuries.

Form of hydrotherapy

The appliances and arrangements by means of which heat and cold are brought to bear on the economy are(a) Packings, hot and cold, general and local, sweating and cooling; (b) hot air and steam baths; (c) general baths, of hot water and cold; (d) sitz, spinal, head and foot baths; (e) bandages (or compresses), wet and dry; also (f) fomentations and poultices, hot and cold, sinapisms, stupes, rubbings and water potations, hot and cold.

Packings

The full pack consists of a wet sheet enveloping the body, with a number of dry blankets packed tightly over it, including a macintosh covering or not. In an hour or less these are removed and a general bath administered. The pack is a derivative, sedative, sudorific and stimulator of cutaneous excretion. There are numerous modifications of it, notably the cooling pack, where the wrappings are loose and scanty, permitting evaporation, and the application of indefinite duration, the sheet being rewetted as it dries; this is of great value in protracted febrile conditions. There are also local packs, to trunk, limbs or head separately, which are derivative, soothing or stimulating, according to circumstance and detail.

Hot air baths

Hot air baths or saunas, the chief of which is the Turkish (properly, the Roman) bath, consisting of two or more chambers ranging in temperature from 120° to 212° or higher, but mainly used at 150° for curative purposes. Exposure is from twenty minutes up to two hours according to the effect sought, and is followed by a general bath, and occasionally by soaping and shampooing. It is stimulating, derivative, depurative, sudorific and alterative, powerfully promoting tissue change by increase of the natural waste and repair. It determines the blood to the surface, reducing internal congestions, is a potent diaphoretic, and, through the extremes of heat and cold, is an effective nervous and vascular stimulant and tonic. Morbid growths and secretions, as also the uraemic, gouty and rheumatic diathesis, are beneficially influenced by it. The full pack and Turkish bath have between them usurped the place and bettered the function of the once familiar hot bath. The Russian or steam bath and the lamp bath are primitive and inferior varieties of the modern Turkish bath, the atmosphere of which cannot be too dry and pure.

General baths

General baths comprise the rain (or needle), spray (or rose), shower, shallow, plunge, douche, wave and common morning sponge baths, with the dripping sheet, and hot and cold spongings, and are combinations, as a rule, of hot and cold water.

Local baths

Local baths comprise the sitz The SITZ bath product - this is from Disabled Living Foundations DLF Data historical archives(or sitting), douche (or spouting), spinal, foot and head baths, of hot or cold water, singly or in combination, successive or alternate. The sitz, head and foot baths are used flowing on occasion. The application of cold by Leiters tubes is effective for reducing inflammation (e.g. in meningitis and in sunstroke); in these a network of metal or indiarubber tubing is fitted to the part affected, and cold water kept continuously flowing through them. Rapid alternations of hot and cold water have a powerful effect in vascular stasis and lethargy of the nervous system and absorbents, yielding valuable results in local congestions and chronic inflammations.

Compresses

Bandages (or compresses) are of two kinds,cooling, of wet material left exposed for evaporation, used in local infiammations and fevers; and heating, of the same, covered with waterproof material, used in congestion, external or internal, for short or long periods. Poultices, warm, of bread, linseed, bran, &c., changed but twice in twenty-four hours, are identical in action with the heating bandage, and superior only in the greater warmth and consequent vital activity their closer application to the skin ensures.

Other

Fomentations and poultices, hot or cold, sinapisms, stupes, rubefacients, irritants, frictions, kneadings, calisthenics, gymnastics, electricity, &c., are adjuncts largely employed.

Увлажнение кожи и некоторые функциональные компоненты современных увлажняющих средств.

А.С.Манукян,
Старший преподаватель кафедры косметологии,
Медицинский институт им. Меграбяна, Армения.

А.С.Манукян, А.А.Пепанян

Медицинский институт им. Меграбяна, Армения,
Гематологический центр МЗ РА, Армения

Ключевые слова: увлажнение кожи, роговой слой, липиды, естественный увлажняющий фактор, трансэпидермальная потеря воды

Key words: skin moisturizing, stratum corneum, lipids, natural moisturizing factor, transepidermal water loss

Нарушение барьерной функции рогового слоя приводит к серьезным последствиям и отражается в первую очередь на внешнем виде кожи. Роговой слой кожи на 30% состоит из воды, при этом 10% жидкости связано с липидами, 20% - с кератинами. В целом пластичность рогового слоя прямо пропорциональна содержащейся в нем жидкости. Водный баланс кожи поддерживается разнонаправленными водными потоками – диффузией воды в дерму сквозь стенки сосудов и испарением через роговой слой [1]. Первыми симптомами повреждения эпидермального барьера является сухость кожи, далее следует нарушение сцепления между корнеоцитами, приводящее к быстрому их слущиванию с поверхности кожи, и извращение нормальной дифференцировки кератиноцитов, вызывающее утолщение рогового слоя (гиперкератоз). Между тем поврежденный барьер становится проницаем не только для воды, но и для токсинов, микроорганизмов, аллергенов, приводящих в развертыванию в коже иммунных реакций, развитию воспалительных процессов. Иммунные реакции сопровождаются появлением активных форм кислорода и активизацией перекисного окисления липидов, в результате чего наблюдается повреждение клеточных мембран и межклеточных липидных слоев. Наиболее серьезные нарушения возникают при дефиците эссенциальных жирных кислот, в частности линолевой и линоленовой. При этом наблюдается истончение, локальное утолщение или полное отсутствие липидной прослойки [2, 3]. Так, при Х-сцепленном ихтиозе, развивающемся из-за недостаточности сульфатазы стероидов, наблюдаются нарушения в образовании ламеллярных телец и исчезновение десмосомальных дисков. При псориазе, злокачетвенной кератоме, атопическом дерматите снижено число ламеллярных телец и количество липидов во внеклеточном пронстранстве. При обыкновенном ихтиозе отмечается скудность кератогиалиновых гранул, за счет чего уменьшается концентрация естественного увлажняющего фактора. Было доказано, что

при сохраненных свойствах межклеточных липидов эффективно осуществляется захват и перераспределение воды по всей толщине эпителия [4].

Диффузия и испарение – два пассивных процесса, для осуществления которых особое значение приобретают водоудерживающие свойства дермы и эпидермиса. Гидратированное состояние дермы поддерживает гиалуроновая кислота, которая обладает способностью связывать в 1000 раз больше воды, чем весит сама [5]. Количество прочно связанной воды в роговом слое во многом зависит от величины натурального увлажняющего фактора, объединяющего комплекс гидрофильных и гигроскопических молекул, сосредоточенных в корнеоцитах. К нему относятся некоторые вещества с низким молекулярным весом, включая аминокислоты, лактат, мочевину, мочевую кислоту, креатинин, глюкозамины, пептиды и другие. Многие из них добавляются к гигроскопическим увлажняющим средствам для усиление эффекта. В экспериментах in vitro показано, что толщина рогового слоя увеличивается на 10-15% при постепенном увеличении относительной влажности до 60% [6]. Простое объяснение механизма действия увлажняющих средств заключается в удержании воды за счет гигроскопичности рогового слоя, которое приводит к разглаживанию поверхности кожи, вызывая набухание его поверхностных участков.

Параллельно углублению знаний о физиологии, биохимии и патологии рогового слоя кожи растет арсенал увлажняющих средств. Современные увлажняющие средства преимущественно включают вещества, содержащиеся в натуральных, в частности растительных продуктах: витамины, гидроксилированные органические кислоты, ретиноиды, коллаген, эластин, ДНК и РНК, лецитин, гиалуронат натрия, церамиды и другие. Увлажняющие компоненты различаются по механизму воздействия на кожу. Первый класс увлажняющих компонентов включает гигроскопические увлажняющие вещества. К ним относятся глицерин, сорбит, мочевина, гидросикислоты и сахара. Однако следует отметить, что они способны притягивать воду почти исключительно из субэпидермальных слоев кожи, вызывая увеличение трансэпителиальной потери воды. Ко второму классу увлажняющих компонентов относятся средства, предотвращающие трансэпителиальную потерю воды - криолан, вазелин. Они относятся к самым эффективным препаратам для лечения сухости кожи, особенно при экземе, псориазе, атопическом дерматите. Было показано, что нанесенный на кожу слой вазелина, парафина, воска или животного жира создает эффект компресса (окклюзивной повязки), восстанавливая и улучшая диффузию жидкости из капилляров [7-9]. В последнее время популярны силиконовые окклюзивные покрытия, широко используемые в пластической хирургии, после лазерной шлифовки, дермабразии, других процедур. И, наконец, увлажняющие косметические средства включают смягчающие компоненты, которые замещают дефекты, остающиеся после слущивания корнеоцитов, восполняя запасы липидов кожи, обеспечивают эффект лубрикации, смягчая огрубевшую кожу и предотвращая трансэпителиальную потерю воды [10]. Они представлены эмульсиями воды в масле. Из них выраженным косметическим эффектов обладают липосомальные препараты на основе церамидов, ламеллярные эмульсии на основе насыщенных фосфолипидов и т.д.

Таким образом, применение увлажняющих средств приводит к частичному устранению последствий повреждения эпидермального барьера и предотвращению развития патологических реакций в коже путем увеличения содержания воды в верхних слоях эпидермиса. Полное восстановление структуры и функций кожи достигается применением косметических средств, снабжающих кожу небходимым строительным материалом, в частности эссенциальными жирными кислотами.

Литература

1. Kligman A.M. The biology of the stratum corneum // In: Mongagna W., Lobitz W.C., New York: Academic Press; 1964: 387-433.

2. Grubauer G., Elias P.M., Feingold K.R. Transepidermal water loss: the signal for recovery of barrier function // J Lipid Res 1989 Mar; 30(3): 323-333.
3. Holleran W.M. Lipid modulators of epidermal proliferation and differentiation // Adv Lipid Res 1991; 24: 119-139.
4. Downing D.T., Stewart M.E., Wertz P.M. et al. Skin lipids // Cmp Biochem Physiol B 1983; 76(4): 673-678.
5. Stern R., Frost G.I., Shuster V. et al. Hyaluronic acid and skin // Cosm&Toil 1998; 113: 43-48.
6. Robbins O.R., Fernee K.M. Some observations on the swelling of human epidermal membrane // J Soc Cosmet Chem 1983; 37: 21-34.
7. Blichman C.W., Serup J. Assessment of skin moisture // Acta Dermatovenerol (Stockh) 1988; 88: 284-290.
8. Draelos Z.D. Therapeutic moisturizers // Dermatol Clin 2000 Oct; 18(4): 597-607.
9. Tabata N., O′Ghoshi K., Zhen Y.X. et al. Biophysical assessment of persistent effects of moisturizers after their dally applications: evaluation of corneotherapy // Dermatology 2000; 200(4): 308-313.
10. Salka B.A. Emollients // Cosm&Toil 1997; 112: 101-106.

Skin moisturizing and some functional components of modern moisturizers

A.S.Manukyan, A.A.Pepanyan

A moisturizer is an agent designed to make the stratum corneum softer and more pliant by increasing its hydration. Their multiplicity and potential effects parallels the understanding of the stratum corneum, including barrier functions, transepidermal water loss and the the exogenous or endogenous offenders that result in dry, scaly skin.

Մաշկի խոնավացումը և ժամանակակից խոնավացնող միջոցների որոշ ֆունկցիոնալ բաղադրամասերը

Ա.Ս.Մանուկյան, Ա.Ա.Պեպանյան

Խոնավացնող են կոչվում այն կոսմետիկ միջոցները, որոնք փափկեցնում և բարձրացնում են մաշկի եղջերային շերտի առաձգականությունը՝ ավելացնելով նրանում ջրի քանակությունը: Եղջերային շերտի պատնեշային ֆունկցիայի, ջրի տրանսէպիդերմալ կորստի, էկզոգեն և էնդոգեն նյութերի ազդեցության ուսումնասիրությանը զուգահեռ ավելանում է խոնավացնող միջոցների բազմազանությունը:

Современные методы отбеливания кожи

Арутюнян С.В.
Дерматокосметолог,
Клиника эстетической медицины и современной косметологии «МЕДЭСТ»

Ключевые слова: меланин, гиперпигментация, отбеливание, пилинг.

Состояние кожи и особенно ее цвет имеет большое значение в формировании внешнего облика, особенно женщины. Недаром около 30% обращающихся к косметологу имеют жалобы на нарушения пигментации или желают улучшить цвет лица.

Цвет кожи зависит от многих факторов: количество и распределение пигмента, толщина эпидермиса, состояние рогового слоя, количество и расположение кровеносных сосудов. Наиболее важными пигментами кожи являются меланин, гемоглобин и кератиноиды.

Насыщенный гемоглобин в капиллярах и артериолах придает коже розовый оттенок, а кровь в венозной сети – голубоватый оттенок.

При гиперкератозе наблюдается утолщение рогового слоя, что придает коже землистый темный оттенок. При этом иногда достаточны легкие косметические процедуры, направленные на удаление роговых чешуек с поверхности кожи, способных изменить оттенок кожи. В косметологической практике чаще всего воздействие производится именно на меланиновую пигментацию. Меланин образуется в меланоцитах – клетках, расположенных под слоем базальных кератиноцитов. Интересно, что в коже белых и чернокожих людей количество меланоцитов одинаково (1 меланоцит на 4 кератиноцита). Меланин поднимается в эпидермис в меланосомах – пузырьках, окруженных мембраной. Меланин, находящийся в дерме, придает коже серый или даже голубоватый оттенок. Меланин эпидермиса имеет светло-коричневый, коричневый или черный оттенок, в зависимости от его количества. Синтезируется меланин из аминокислоты тирозина в серии последовательных реакций:

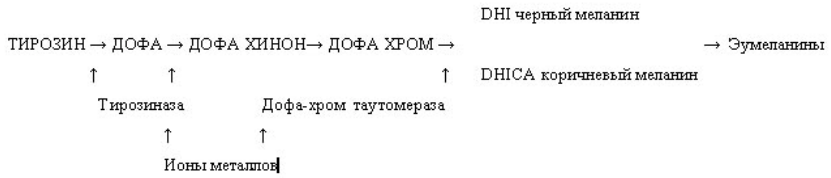


Рис. 1

Тирозин превращается в ДОФА-хинон через ДОФА (диоксифенилаланин) при участии фермента тирозиназы. ДОФА хинон присоединяет индольное кольцо и превращается в ДОФА ХРОМ, который при участии фермента ДОФА ХРОМ таутомеразы и в присутствии ионов металлов синтезирует DHICA (дигидроксииндолилкарбоновая кислота). В результате полимеризации DHICA образует коричневый DHICA-меланин. ДОФА-ХРОМ может также синтезироваться в DHI (дигидроксииндол), продуктом окислительной полимеризации является черный DHI-меланин, DHI и DHICA эумеланины.Оказалось,что реакция полимеризации

предшественников меланина играет важную роль в защите кожи от свободных радикалов,т.е DHI и DHICA обладают антиоксидантными свойствами сравнимыми с витамином Е. Помимо этого меланоциты синтезируют серосодержащие пигменты – феомеланины (желтого, красного и коричневого цвета).

Знание механизма образования меланина необходимо для косметолога для того, чтобы четко представить себе задачу и - самое главное - решить для себя, браться за ее решение или нет. Отбеливание пигментации, являющейся симптомом внутреннего заболевания или генетической гиперпигментации (веснушки, этническая кожа) является пустой тратой времени и денег, а также может спровоцировать ухудшение состояния кожи.

Среди отбеливающих средств существуют довольно эффективные, но при этом нужно быть готовыми к возникновению осложнений в виде аллергических дерматитов, и нарушений пигментации (вторичные гипер и гипопигментации).

Традиционно отбеливающие средства делятся на 2 группы:

1. Отшелушивающие
2. Уменьшающие продукцию меланина

Конечно, трудно или почти невероятно решить проблему гиперпигментации без применения отшелушивающих средств. В арсенале современных косметологов есть большой выбор этих препаратов, известных под названием химические пилинги. Задачей косметолога является определение причины возникновения данной пигментации и глубины залегания пигмента и от этого и не только от этого (необходимо также учитывать тип и толщину кожи, сопутствующие другие проблемы, такие как наличие угревых высыпаний, купероза и т.д.) зависит дальнейшая тактика ведения пациента.

В зависимости от глубины воздействия различают:

1. очень поверхностные пилинги
2. поверхностные пилинги
3. срединные пилинги
4. глубокие пилинги

К очень поверхностным относятся энзимные или ферментные пилинги, которые, конечно, не способны убрать гиперпигментацию, однако за счет удаления роговых чешуек способны выровнять цвет кожи.

Поверхностные пилинги действуют на всю глубину эпидермиса, не затрагивая базальной мембраны. К ним относятся пилинги с альфагидрокислотами (гликолевые, миндальные, винные, яблочные и т.д.)

К поверхностным пилингам относится также салициловая кислота (оксибетакислота), которая обладает кератоличитеским действием и улучшает пенетрацию других веществ. Иногда используется комбинация альфа и бета-кислот. Также к поверхностным пилингам относятся пилинги 5-10% ретиноевой кислотой. К тому же ретиноевая кислота, кроме отшелушивающего действия обладает также депигментирующим влиянием на кожу.

С помощью поверхностных пилингов можно добиться довольно ощутимых результатов в случаях поверхностных эпидермальных пигментаций, однако при этом требуется многократное проведение процедур.

Наиболее результативными и безопасными в деле отбеливания пигментаций можно считать срединные пилинги с помощью трихлоруксусной кислоты (TCA) в концентрации 15-25%. Эти пилинги повреждают не только эпидермис, но и базальную мембрану, при этом происходит коагуляционный некроз клеток эпидермиса, который не позволяет кислоте попадать в глубокие слои и тем самым регулируется глубина проникновения. Однако кислоты с высокой концентрацией все-таки способны проникать в глубокие слои и стимулировать меланоциты. В этом смысле наиболее

интересным и безопасным представляется проведение ТСА пилинга с низкой концентрацией кислоты (до 15%) по Филиппу Депре (“Skin Tech”, Испания). Такой пилинг не требует длительной подготовки и завершающей нейтрализации (за счет состава постпилинговых средств). Процедуру можно повторять до четырех раз с интервалом в неделю, что позволяет добиваться хороших и даже отличных результатов не только в отбеливании кожи, но и для получения лифтингового и омолаживающего эффекта с наименьшим количеством осложнений.

Конечно, применение только отшелушивающих средств – это односторонний подход к решению проблемы. Необходимо также применение препаратов, снижающих продукцию меланина, поскольку пилинговые препараты способны убрать накопившийся меланин в клетках эпидермиса, но с другой стороны, любые отшелушивающие средства в свою очередь стимулируют меланоциты и делают кожу более восприимчивой к УФ-излучению и могут спровоцировать вторичную гиперпигментацию. В этом смысле целесообразно сочетанное применение пилингов и депигментирующих средств в предпилинговый и пилинговый периоды а также в течении длительного постпилингового периода (до 6 месяцев).

К депигментирующим средствам относятся:

1. Вещества обратимо угнетающие синтез меланина в меланоцитах (гидрохинон, азелаиновая к-та).
2. Ингибиторы фермента тирозиназы (арбутин, койевая кислота).
3. Производные аскорбиновой кислоты.

Гидрохинон является самым зффективным на сегодняшний день отбеливающим средством, который угнетает синтез ДНК и РНК меланоцитов, а также является слабым ингибитором тирозиназы. Чем выше его концентрация, тем выше эффективность, но тем выше токсическое воздействие на клетки. Обычно используется 1-2% препараты. Максимально допустимая концентрация 4%. Однако при применении гидрохинона нельзя забывать о достаточно большом количестве осложнении, таких как аллергический дерматит, поствоспалительная гиперпигментация, депигментация окружающих участков кожи. Достаточно грозным осложнением можно считать охроноз (скопление желтых гранул в межклеточном веществе дермы) при котором в далеко зашедших случаях наблюдается атрофия кожи и дегенерация эластических волокон. Кроме того гидрохинон хорошо проникает через кожу и может всасываться в кровь, поэтому не рекомендуется его применение во время беременности и кормления грудью. Современные косметические фирмы практически отказались от применения гидрохинона из-за его токсического влияния на клетки и большого количества осложнений и используют гликозид гидрохинона – арбутин.

Арбутин способен угнетать синтез меланина не оказывая при этом токсического действия на клетки кожи, а благодаря своей антитирозиназной активности. Арбутин содержится в большом количестве в листьях толокнянки и в других растениях.

Койевая кислота – так же как арбутин имеет антитирозиназные свойства, кроме того обладает отшелушивающим свойством и связывает ионы металлов, участвующих в синтезе меланина. Основным недостатком койевой кислоты является ее потенциальная аллергичность, при малейших проявлениях которой применение препарата следует прекратить.

Азелаиновая кислота используется в дерматологии также для лечения акне («Скинорен»). Также как гидрохинон угнетает синтез ДНК и РНК меланоцитов и является слабым ингибитором тирозиназы. Исползуется концентрация до 20%.

Аскорбиновая кислота является сильным восстановителем, поэтому может тормозить меланогенез, восстанавливая ДОФА-хром до ДОФА-хинона. Кроме того аскорбиновая кислота является ингибитором тирозиназы. Однако долгое время

исползовать аскорбиновую кислоту не удавалось, так как она очень нестабильна, быстро окисляется и плохо проникает через кожу. В последнее время были созданы стабильные формы витамина С-аскорбил-2-фосфат магния (или L-аскорбиновая кислота), которая с успехом используется в отбеливающих средствах , а также в качестве антиоксиданта.

Мы рассмотрели препараты используемые для отбеливания кожи по отдельности, однако в косметических средствах используются многочисленные их сочетания, которые действуют на различные звенья меланогенеза и повышают их эффективность. Поскольку все отшелушивающие средства способны вызвать окислительный стресс с высвобождением свободных радикалов, то необходимо их сочетанное применение с антиоксидантными препапаратами.Конечно не стоит забывать о солнцезащитных средствах применение которых особенно актуально в пиллинговый и постпилинговый периоды Все это вселяет надежду в то, что при грамотном подходе и рациональном комбинировании средств специалисты могут добиваться хороших результатов в области отбеливания кожи.

Литература:

1.Сборник статей Отбеливание кожи .А.Марголина.А.Петрухина «Современные подходы к отбеливанию кожи». стр 12-38.

2.KI .N 4.2006. «Современные химические пилинги» . стр 6-10.

3.P.Deprez MD “SKIN-TECH Advanced skin technologies” p14,15.

Ռեզյումե

Մաշկի սպետակեցման ժամանակակից մեթոդներ

Մաշկի գույնը կախված է մի շարք գործոններից՝ պիգմենտի քանակից և տարածումից, էպիդերմիսի հաստությունից և արյան անոթների տեղակայումից: Մաշկի կարևորագույն պիգմենտներն են մելանինը, հեմոգլոբինը և կերոթինոիդները: Մելանինը արտադրվում է մելանոցիտներում, որոնք գտնվում են բազալ շերտի տակը: Այն սինթեզվում է թիրոզին ամինաթթվից մի շարք քիմիական ռեակցիաների միջոցով (Նկ. 1):

Սպիտակեցնող նյութերը բաժանվում են 2 խմբի՝

1. թեփոտացնող
2. մելանինի սինթեզը արգելակող

Թեփոտացնող նյութերին պատկանում են քիմիական պիլինգները, որոնք ըստ ազդեցության խորության լինում են շատ մակերեսային, մակերեսային, միջին և խորը:

Շակ մակերեսային պիլինգներն են էնզիմային (ֆերմենտային) պիլինգները, որոնք չեն կարող հեռացնել պիգմենտավորումը, բայց եղջերավոր թեփուկները հեռացնելու շնորհիվ կարող են հավասարեցնել մաշկի գույնը:

Մակերեսային պիլինգները ազդում են էպիդերմիսի ամբողջ խորությամբ, չընդգրկելով բազալ թիթեղը: Դրանց վերաբերվում են ալֆահիդրոքսիթթուները, բետահիդրոքսիթթուները և ռետինաթթուն:

Ամենաարդյունավետ և հուսալի միջոցը մաշկի սպիտակեցման ոլորտում կարելի է համարել միջին պիլինգները 15-25% երեքքլորքացախաթթվի միջոցով: Այս պիլինգները վնասում են նաև բազալ թիթեղը: Այդ ընթացքում առաջանում է էպիդերմիսի բջիջների կոագուլացիոն նեկրոզ, ինչը կանգնեցնում է թթվի ներթափանցումը մաշկի խորը շերտեր՝ ինչով և կառավարվում է ներթափանցման

խորությունը: Քանի որ թեփոտացնող նյութերը ի վիճակի են միայն հեռացնել արդեն կուտակված մելանինը էպիդերմիսի բջիջներից, անհրաժեշտ է նաև մաշկի սպիտակեցման ընթացքում օգտագործել նյութեր, որոնք արգելակում են մելանինի սինթեզը:
Այս գաղափարից ելնելով նպատակահարմար է մելանինի սինթեզը արգելակող նյութերի, պիլինգների, հակաօքսիդանտ և արևապաշտպանիչ նյութերի զուգակցված օգտագործումը:

Resume

Modern Methods of Skin Bleaching

The color of the skin depends on a number of factors. There are the quantity and pigment distribution, the thickness of epidermisis, the quantity and position of vessels. The most important pigments are melanin, hemoglobin and keratinoids. Melanin produces in melanocytes – cells are based under the basal keratinocytes from tirozin aminoacids in the result of number of chemical reactions. The bleaching substancies are divided to two groups:

1. Preparations for abrasion
2. Melanin production decreasing preparations

The abrasion preparations consist of chemical peelings. There are four types: light superficial, superficial, medium and deep.
The lightest superficial peelings concern an enzymic peelings. They can't remove hyperpigmentation but can remove corneous flake revealing againg the true color. The superficial peelings act on the whole depth of the epidermisis without touching the basal membrane. They are alphahydroxyacids, betahydroxyacids and retinoid acid.
The most effective and risk-free peeling for bleaching the skin we propose is the medium peeling using 15-25% TCA. This kind of piling damages also the basal membran but in this case we have epidermis cells coagulation necrosis. It doesn't allow to the acid to penetrate to the deeper layer and regulates the peeling depth. As far as abresion preparations can only release the accumulated melanin from the epidermis. It's advisable to use also melanin production decreasing preparations. Therefore it is very important the melanin production decreasing preparations, peelings, antioxydant and sun-protective substances combined usage.

Êðàñîòà ïî Ðåöåïòó
Óìðîÿí Ëèëèÿ Ãàìëåòîâíà -
Âðà÷-êîíñóëüòàíò
Umroyan Lilya Hamlet -
Consulting-physician

Ó æåíùèí åñòü òîëüêî
îäíà âîçìîæíîñòü áûòü êðàñè-
âîé, íî áûòü ïðèâëåêàòåëüíîé
åñòü ñòî òûñÿ âîçìîæíîñòåé

Ø. Ìîíòåñêüå

Îòëè÷íàÿ îêãóðà, óõîæåííàÿ êîæà è ÷èñòîå ëèöî âñåãäà è â ëþáîì âîçðàñòå âîñïðèíèìàþòñÿ êàê ïðèçíàê çäîðîâüÿ, à âíåøíîñòè ïðèäàþòñÿ âñå áîëåå è áîëåå âàæíîå çíà÷åíèå.

Áûòü êðàñèâîé õî÷åòñÿ âñåãäà è â íàñòîÿùåå âðåìÿ ñîâðåìåííàÿ êîñìåòîëîãèÿ çàíèìàåò ëèäèðóþùåå ïîëîæåíèå ñðåäè ïðèêëàäíûõ íàóê, ÷òî îáüÿñíÿåòñÿ ïðåæäå âñåãî âîçðàñòàþùèì èíòåðåñîì ê ñâîåé âíåøíîñòè.

Ñëåäóåò îòìåòèòü, ÷òî íàó÷íûé ïîäõîä ê ïðîáëåìàì êîñìåòîëîãèè, áàçèðóþùèéñÿ íà ôóíäàìåíòàëüíûõ çíàíèÿõ äåðìàòîëîãèè, õèðóðãèè, ôàðìàêîëîãèè, ôèçèîòåðàïèè, ãåðîíòîëîãèè, ìåäèöèíñêîé ýñòåòèêè è ïñèõîëîãèè, ñïîñîáñòâóåò ïîñòîÿííîìó ñîâåðøåíñòâîâàíèþ ýòîé íàóêè.

Äëÿ êàæäîãî êîñìåòîëîãà, èçó÷àþùåãî ïðè÷èíû ðàçâèòèÿ çàáîëåâàíèé è âîçðàñòíûõ èçìåíåíèé êîæè, íåîáõîäèìî çíàíèå îñíîâ äèàãíîñòèêè — ýëåìåíòû ñûïè è ïàòîìîðôîëîãè÷åñêèõ èçìåíåíèé â ýïèäåðìèñå è äåðìå.

Êîæà — ýòî ñëîæíûé è íå äî êîíöà èçó÷åííûé ïîêðîâíûé îðãàí, òåñíåéøèì îáðàçîì ñâÿçàííûé ñî âñåìè âíóòðåííèìè îðãàíàìè è ñèñòåìàìè.

Êîæà, îãðàíè÷èâàÿ âíóòðåííå îðãàíû îò âíåøíåé ñðåäû, âûïîëíÿåò ìíîæåñòâî ôóíêöèé, ãëàâíàÿ èç êîòîðûõ — çàùèòà îò âíåøíèõ âîçäåéñòâèé.

Êîæà ïðÿìî èëè êîñâåííî ñâÿçàíà ñ áîëüøèíñòâîì îðãàíîâ è ñèñòåì îðãàíèçìà ÷åëîâåêà. Ïîýòîìó, êîãäà ìû èìåì äåëî ñ çàáîëåâàíèåì êîæè, íåîáõîäèìî âíèìàòåëüíî ðàçîáðàòüñÿ ñ îðãàíèçìîì â öåëîì. Íà êîæå îòðàæàåòñÿ è íàøå ýìîöèîíàëüíîå ñîñòîÿíèå.

Âñåì èçâåñòíî, ÷òî ëþäè ðîçíâåþò îò ñìóùåíèÿ, ðàçãîðÿ÷èâøèñü, êðàñíåþò îò ãíåâà, áëåäíåþò îò ñòðàõà. Ñîãëàñíî âçãëÿäàì âîñòî÷íîé ìåäèöèíû, êîæà ÿâëÿåòñÿ “çåðêàëîì” îðãàíèçìà, îòðàæàÿ ýíåðãèþ,

ïðèñóùóþ ñåðäöó, ëåãêèì, îðãàíàì ïèùåâàðèòåëüíîãî òðàêòà, ïå÷åíè è íåðâíîé ñèñòåìå.

Ïðè÷èíû êîæíûõ áîëåçíåé ÷ðåçâû÷àéíî ðàçíîîáðàçíû è ñëîæíû. Êîæà ïîñòîÿííî ïîäâåðãàåòñÿ âíåøíèì âîçäåéñòâèÿì è òîíêî ðåàãèðóåò íà èçìåíåíèÿ, ïðîèñõîäÿùèå âíóòðè îðãàíèçìà. Â ðàçâèòèè êîæíîãî ïîðàæåíèÿ èñêëþ÷èòåëüíî âàæíû èíäèâèäóàëüíûå ïðåäðàñïîëîæåíèå, ñòåïåíü ñîïðîòèâëÿåìîñòè îðãàíèçìà, à òàêæå ñîöèàëüíûå ôàêòîðû — óñëîâèÿ òðóäà è áûòà.

Ïîíÿòíûì äëÿ ìíîãèõ ïðèìåðàìè íåïîñðåäñòâåííîãî âîçäåéñòâèÿ çàîëåâàíèé âíóòðåííèõ îðãàíîâ íà ñîñòîÿíèå êîæè ÿâëÿåòñÿ åå ïîáëåäíåíèå ïðè àíåìèè, óãðåâû âûûïàíèÿ ïðè íàðóøåíèè ñî ñòîðîíû ýíäîêðèííîé è ïèùåâàðèòåëüíîé ñèñòåì, ïîæåëòóõè ïðè âèòàìèííîé íåäîñòàòî÷íîñòè, ãíîéíè÷êîâûå âûñûïàíèÿ ïðè íàðóøåíèè îáìåíà âåùåñòâ è ìíîãèå äðóãèå.

Îäíîé èç ÷àñòûõ ïðîáëåì ñ êîæåé, îñîáåííî â þíîøåñêîì âîçðàñòå, ÿâëÿþòñÿ óãðè, èëè àêíå. Õîòÿ ñîâðåìåííî íå ïðàâèëüíî îòíîñèòü ýòó ïðîáëåìó òîëüêî ê ïîäðîñòêîâîìó âîçðàñòó. Ï ñòàòèñòèêå óãðè ìîãóò íàáëþäàòüñÿ ó ëèö âñåõ âîçðàñòíûõ ãðóïï — îò ãðóäíûõ äåòåé, äî ïîæèëûõ. Îêîëî 85% ëþäåé â âîçðàñòå îò 12 äî 25 ëåò ñòðàäàþò ýòèì çàáîëåâàíèåì êîæè. Â 1999 ã. Òîëüêî â ÑØÀ îòìå÷åíî 4.5 ìëí. îáðàùåíèé ïî ïîâîäó àêíå. Íå îáõîäèò ïðîáëåìà óãðåé è ïðûùåé äàæå áëàãîïîëó÷íûõ çâåçä Ãîëëèâóäà. Ôàêò, ÷òî îäíîé êèíîìàíèè ïðèøëîñü îïðàòèòü ïðîñòóþ öåíîãî ñúåìî÷íîãî äíÿ â 30 000 äîëëàðîâ. Ïðè÷èíà? Ëèöî ãëàâíîãî åâðîïåéñêîãî, Òîìà Êðóçà, ñâåòëåîñü òàêèì îãðîìíûì ïðûùîì, ñêðûòü êîòîðûé íå óäàëîñü äàæå îïûòíûì âèçàæèñòàì è îñâåòèòåëÿì.

Ñòðàäàåò îò ïðîáëåì âêîá è “àíãåë ×àðëè”, Êàìåðîí Äèàç. Åé ïîñòîÿííî ïðèõîäèòñÿ ñëåäèòü çà ñâîèì äóøåâíûì ðàâíîâåñèåì è íîñèòü ïðè ñåáå áóòûëêó ëå÷åáíîé òåðìàëüíîé âîäû (“Avene”), òàê êàê ñòðåññ âûçûâàåò ÷ðåçâû÷àéíî ñåðüåçíûå êàòàêëèçìû íà åå ëèöå — ãëóáîêèå âíóòðåííèå ïðûùè...

Ñòîèò âñïîìíèòü è Ñèíäè Êðîóôîðä, êîòîðàÿ ïðèçíàåòñÿ, ÷òî äî ñèõ ïîð ïåðåæèâàåò èç-çà ñâîèõ ñëüíîãî ðàñøèðåííûõ ïîð ëèöà ïðè êàæäîé ïîðòðåòíîé ñúåìêå.

È ñïèñîê òåõ, êòî çíàåò, ÷òî òàêîå àêíå, ìîæíî ïðîäîëæàòü áåñêîíå÷íî.

Ïðîáëåìíàÿ êîæà è óãðè íà ëèöå, ðàñøèðåííûå ïîðû êîæè, áîëåçíåííûå ïðûùè è ðóáöû ïîñëå ïðûùåé, à òàêæå ìíîãèå êîæíûå çàáîëåâàíèÿ, áîëåçíè âîëîñ, ñòàðåíèå êîæè, ïðîÿâëåíèÿ ãèíîäíîé ëèïîäèñòðîôèè, à òàêæå óõîä çà òåëî è êîððåêöèÿ ôèãóðû â ëþáîì âîçðàñòå ïðåäëàãàþò ñ èííîâàöèîííîé ðàçðàáîòêîé òàêèå âåùè êîñìåòîëîãè÷åñêèå ôðàíöóçñêèå ëàáîðàòîðèè êâê: “Lierac”, “Bioderma”, “Phytosolba”, “Avene”, “Ducray”, “Klorane”, “Galenic” è ò.ä.

Ôðàíöóçñêàÿ êîñìåòîëîãèà ñâîåîáðàçíà íà øèðîêóþ äíóòó è äàæå âîçìîæíîñòü âûâîçà. Àëüòåðíàòèâíûå êîñìåòè÷åñêèå ñðåäñòâà ñî÷åòàþ âñå ëó÷øåå, ÷òî ìîæåò äàòü íàì ïðèðîäà, ñ ïåðåäîâîé ñîâðåìåííîé òåõíîëîãèåé è íîâåøèìè íáó÷íûìè ðàçðàáîòêàìè. Âûñîêîýôôåêòèâíûå èíãðåäèåíòû è ãàðàíòèðîâàííûå ðåçóëüòàòû ñ êàæäûì äíåì âñå áîëüøå è áîëüøå çàâîâûâàþò ïîòðåáèòåëÿ.

Ï îñòè, âåñü êîñìåòè÷åñêèé óõîä ïðåñëåäóåò îäíó ãëàâíóþ öåëü — ñäåëàòü êîæó çäîðîâîé, óïðóãîé, ñîõðàíèòü åå ìîëîäîñòü. Â ýòîì ñëó÷àå

ñëîæíî îïðåäåëèòü, ãäå íà÷èíàåòñÿ è ãäå çàêàí÷èâàåòñÿ àíòèâîçðàñòíàÿ êîñìåòèêà. Âåäü äàæå â þíîì âîçðàñòå, èñïîëüçóÿ ñðåäñòâà äëÿ áîðüáû ñ àêíå, äîëæíî ó÷èòûâàòüñÿ, ÷òî íåïðåâûøåíî ïîäîáàþùåå ìîùíîñòè è òðàíñäåðìàëüíîãî ýôôåêòà, ÷òî è ïðèâåäåò ê ðàíåìó ïîÿâëåíèþ ìîðùèí. Ïîýòîìó óæå òîãäà íåîáõîäèìî ó÷èòûâàòü âûáèðàòü êîñìåòèêó, êîòîðàÿ áåðåæíî îòíîñèòñÿ ê êîæå è îáåñïå÷èâàåò åé íåîáõîäèìûé óõîä. Â ýòî ì, ñîáñòâåííî, è çàêëþ÷àåòñÿ òî, ÷òî êîñìåòîëîãè îáû÷íî íàçûâàþò ïðîôèëàêòè÷åñêîé ðàíåãî ñòàðåíèÿ. Âåäü, êàê èçâåñòíî, ïðåäóïðåäèòü ïðîùå, ÷åì ëå÷èòü.

Ãîñòèæåíèå ìàêñèìàëüíîãî ýôôåêòà çàâèñèò îò ñèñòåìàòè÷íîñòè ïîñåùåíèÿ, à òàêæå îò âûïîëíåíèÿ ïðåäïèñàíèé Âàøåãî äîêòîðà è êîñìåòîëîãà.

Êðàñèâîå ëèöî — ýòî ïðåæäå âñåãî ñâåæàÿ, ìîëîäàÿ è ÷èñòàÿ êîæà. Íè óìåëî ïîäîáðàííûé ìàêèÿæ, íè ìîäíàÿ îäåæäà íå ñìîãóò ñäåëàòü íåçàìåòíûìè âèäèìûå äåôåêòû, ñêðûòü âîçðàñò ÷åëîâåêà. Òåì íûå ïèãìåíòíûå ïÿòíà, ðóáöû, ñëåäû îò ïðûùåé è ñîñóäèñòàÿ ñåòî÷êà (òåëåàíãèîýêòàçèè) ñòàðÿò, äåëàþ íåïðèâëåêàòåëüíîé êîæó ëèöà, øåè è îáëàñòè äåêîëüòå, à âåäü ëèöî — ýòî ïåðâîå, íà ÷òî îáðàùàþò âíèìàíèå öåíèòåëè æåíñêîé êðàñîòû.

Ñ ïîìîùüþ ñîâðåìåííîé ïðîôåññèîíàëüíîé êîñìåòîëîãèè è êîñìåöåâòèêè ëþáûå ïðîáëåìû êîæè ìîæíî ðåøèòü áûñòðî è ýôôåêòèâíî.

Ñåãîäíÿ ñóùåñòâóåò ìàññà ýôôåêòèâíûõ êîñìåòîëîãè÷åñêèõ ìåòîäîâ, è êàæäîìó ïàöèåíòó ìîæíî ïîäîáðàòü ÷òî-òî ïîäõîäÿùåå äëÿ ðåøåíèÿ èìåííî åãî ïðîáëåìû. Ãëàâíîå — ïðîôåññèîíàëüíî îöåíèòü âñþ èõ ìíîãîîáðàçèè. È åùå — íèêîãäà íå çàíèìàòüñÿ òîëüêî ýñòåòèêîé è âíåøíèì âèäîì. Ëþáûå ïðîöåäóðû íàäî äåëàòü, îäíîâðåìåííî ðåøàÿ âîïðîñû çäîðîâüÿ. Âåäü îðãàíèçì ÷åëîâåêà — ýòî åäèíàÿ ñèñòåìà, â êîòîðîé âñå âçàèìîñâÿçàíî è òðåáóåò êîìïëåêñíîãî ïîäõîäà.

Íàïðèìåð, åñëè âðà÷ è ïàöèåíò áîðþòñÿ ñ ïðîáëåìîé êîæåé — àêíå, óãðè, âîñïàëåíèÿ — íàäî íå òîëüêî äåëàòü ìàñêè, ÷èñòêè è ïèëèíãè, íî ðåøàòü ïðîáëåìó çàøëàêîâàííîñòè, ïðèâîäèòü â ïîðÿäîê âåñü îðãàíèçì. È ïàðàëëåëüíî çàíèìàòüñÿ êîæåé, òîãäà ýôôåêò îò êîñìåòîëîãèè äåéñòâèòåëüíî óâåëè÷èòñÿ. Èëè íàïðèìåð, æåíùèíà ïûòàåòñÿ èçáàâèòüñÿ îò ìåøêîâ ïîä ãëàçàìè, äàæå ðåøàåòñÿ íà áëåôàðîïëàñòèêó, à ó íåå ïðîáëåìû ñ ïî÷êàìè.

Òî æå ñàìîå êàñàåòñÿ áîðüáû ñ öåëëþëèòîì è ðàñòÿæêàìè.

Òåðìèí ''öåëëþëèò'' ïðèíåñëè äëÿ îïèñàíèÿ íåâîïëàëèòè÷åñêè êîíêðåòíûõ èçìåíåíèé, âûçâàííûõ öåëëþëèòîì, ïîä êîæíîé êëåò÷àòêîé íàêàïëèâàåòñÿ æèäêîñòü. Ñòîèò îòìåòèòü, ÷òî öåëëþëèò (àïåëüñèíîâàÿ êîðêà), âîïðåêè øèðîêî ðàñïðîñòðàíåííîìó ìíåíèþ, ýòî íå áîëåçíü. Öåëëþëèò åñòü ó âñåõ, ðàçëè÷àþòñÿ ëèøü ñòàäèè öåëëþëèòà. Èçáàâèòüñÿ îò íåãî áûñòðî è äîñòîéíî ñòàëî âîçìîæíî. Ëàáîðàòîðèè Ëèåðàê, ïðèëîæèëè ñåðüåçíûå óñèëèÿ è àáñîëþòíî áåçîïàñíûå è äåéñòâåííûå ñïîñîáû êîððåêöèè. Ñðåäñòâà äëÿ êîððåêöèè öåëëþëèòà è ñòðèé îò Ëèåðàê, (Phytophyline, Phytolastil), ýòî ñàìûå ñîâðåìåííûå è ýôôåêòèâíûå ñïîñîáû êîððåêöèè.

Âîçðàñòíûì èçìåíåíèÿì ïîäâåðãàåòñÿ íå òîëüêî íàøà êîæà: âîëîñû òîæå èìåþò òåíäåíöèþ ñòàðåòü. È åñëè ëèêâèäèðîâàòü ñåäûå ïðÿäè ìîæíî òîëüêî çàêðàñèâ èõ, òî ïðåäîòâðàòèòü èõ ðàííåå ïîÿâëåíèå âîëîñ âîçìîæíî. Íà äàííûé ìîìåíò íà ðûíêå ñóùåñòâóåò îãðîìíûé êîëè÷åñòâî ñðåäñòâ ïî óõîäó çà âîëîñàìè, ñòèìóëèðóþùèõ âûðàáîòêó ïèãìåíòà, ïðèñóòñòâóþùèõ êîòîðîãî è ÿâëÿþùèõ çàëîãîì êðàñèâîãî íàñûùåííîãî öâåòà âîëîñ. Êàê òîëüêî ýòîò ïèãìåíò ïåðåñòàåò âûðàáàòûâàòüñÿ, ïîÿâëÿþòñÿ ñåäèíà. Ïîýòîìó èñïîëüçîâàíèå ïðîèçâîäèòåëåì ñðåäñòâ ïîìîæåò ñîõðàíèòü êðàñîòó âîëîñ êàê ìîæíî äîëüøå. Ïðèìåð òàêîãî ñðåäñòâà — ’’Ôèòîöèàí’’ îò Phyto, êîòîðûé ýôôåêòèâíî ïîìîãàåò ïðåäîòâðàòèòü ñòàðåíèå âîëîñ çà ñ÷åò âõîäÿùåãî â åãî ñîñòàâ ôèòîìåëàíèíà.

Ñàìûì ãëàâíûì ôàêòîðîì, âëèÿþùèì íà âûáîð àíòèâîçðàñòíîé êîñìåòèêè, ÿâëÿþòñÿ ïðàâèëüíî ïîñòàíîâëåííûé äèàãíîç, (à ñîâñåì íå áèîëîãè÷åñêèé âîçðàñò, êàê ïðâûêëè äóìàòü ìíîãèå). Äèàãíîç âêëþ÷àåò â ñåáÿ îïðåäåëåíèå òèïà êîæè è âûÿâëåíèå ïðîáëåì, êîòîðûå ñóùåñòâóþò íà äàííûé ìîìåíò (ñóõîñòü, ìèì÷åñêèå ìîðùèíû, êóïåðîç è ò.ä.).

Äåëî â òîì, ÷òî ñóùåñòâóåò îãðîìíîå êîëè÷åñòâî âíåøíèõ è âíóòðåííèõ ôàêòîðîâ, ïðèâîäÿùèõ ê ñòàðåíèþ îðãàíèçìà â öåëîì è êîæè â òîì ÷èñëå. Ýòî âîçäåéñòâèå ñîëíå÷íûõ ëó÷åé, íåïðàâèëüíîå ïèòàíèå, íàðóøåíèå ðåæèìà äíÿ, êóðåíèå, ñòðåññû, íåêîòîðûå çàáîëåâàíèÿ, âåäóùèå ê ïðæäåâðåìåííûì ìîðùèíàì è ò.ä. È çà÷àñòóþ ìíîãèå æåíùèíû íå âûãëÿäÿò íà ñâîé ïàñïîðòíûé âîçðàñò. Âåäü åñëè æåíùèíà íå ñëåäèò çà ñâîèì çäîðîâüåì è ïèòàíèåì, êóðèò, ìíîãî íåðâíè÷àåò è íå óõàæèâàåò çà ñâîé — ýòî åùåò ê áûñòðîìó “èçíîñ” îðãàíèçìà. À ñîñòîÿíèå êîæè — ýòî íå ÷òî èíîå, êàê îòðàæåíèå íàøåãî âíóòðåííåãî çäîðîâüÿ: ñîñòîÿíèå îðãàíîâ è äð. È íàíáîðîò, âåäÿ çäîðîâûé è ðàçìåðåííûé îáðàç æèçíè: çàíèìàÿñü ñïîðòîì, ïðàâèëüíî ïèòàÿñü, ïðàâèëüíî âûáèðàÿ êîìôîðòíóþ ñðåäó — æåíùèíà âïîëíå ìîæåò âûãëÿäåòü íàìíîãî ìîëîæå , ÷åì óêàçàíî â ïàñïîðòå.

Èìåííî ïîýòîìó íå ñîâñåì âåðíî äåëèòü êîñìåòèêó ïî “âîçðàñòíîìó ïðèçíàêó”:ýòî òîëüêî ïîñëå 30, à ýòî íå ðàíüøå 40. Âåäü æåíùèíû, âåäóùèå ðàçíûé îáðàç æèçíè, ìîãóò â 30 è 40 ëåò âûãëÿäåòü àáñîëþòíî ïàêíàêîâî è èìåòü ñõîæèå ïðîáëåìû êîæè. Îòþäà âûâîä: êîñìåòèêà äîëæíà ðåøàòü òå ïðîáëåìû êîæè, êîòîðûå ñóùåñòâóþò íà äàííûé ìîìåíò, íåçàâèñèìî îò âîçðàñòà.

Âïîëíå âîçìîæíî, ÷òî 25 ëåòíÿÿ æåíùèíà ïåðåíåñëà ðÿä ãèíåêîëîãè÷åñêèõ îïåðàöèé, êîòîðûå òðåáîâàëè îãðàíè÷èì, èëè ñòðàäàëà êàêèì-ëèáî îáùèì ñîìàò÷åñêîì çàáîëåâàíèåì (íàïðèìåð, ñêëåðîäåðìèåé) è ó íåå íàñòóïàåò ðåçêîå ñòàðåíèå êîæè. Â ýòîì ñëó÷àå åé íåîáõîäèìî îæå ñåé÷àñ íà÷àòü èñïîëüçîâàòü êîñìåòèêó, íàïðîâåëåíóþ íà ðåøåíèå ïðîáëåì îðùèí è àòîíèè.Õîòÿ ÷àùå òàêèå ïðîáëåìû âîçíèêàþò ó æåíùèí ïîñëå 40.

Ïîñòàíîâêîé äèàãíîçà è ïîäáîðîì ñðåäñòâ äîëæåí çàíèìàòüñÿ âðà÷-êîñìåòîëîã. Åñëè ó âàñ íåò âîçìîæíîñòè ïîñåùàòü êîñìåòîëîãà, ïðè âûáîðå ñðåäñòâà ëó÷øå îáðàòèòüñÿ çà ïîìîùüþ ê êîíñóëüòàíòó ìàãàçèíà èëè ôàðìàöåâòó, ïîñêîëüêó ïîñòàíîâêà äèàãíîçà ïî êâêèì-ëèáî âèçóàëüíûì ïðèçíàêàì è ïîäáîð ñðåäñòâ — ýòî èõ îñíîâíûå îáÿçàííîñòè. Ëó÷øå îòäàâàòü ïðåäïî÷òåíèå èçâåñòíûì ìàðêàì, õîðîøî çàðåêîìåíäîâàâøèì ñåáÿ íà ðûíêå. Ñëåäóåò òàêæå èñêëþ÷èòü ìàðêè, èñòîðèÿ âîçíèêíîâåíèÿ êîòîðûõ íå âíóøàåò äîâåðèÿ: íàïðèìåð òå, êîòîðûå íà ïðîÿæåíèè ñâîåãî ñùåñòâîâàíèÿ ñòàëêèâàëèñü ñ íåäîáðîñîâåñòíîñòüþ ïðîèçâîäèòåëåé, íåçíàíèåì èëè íåñîáëþäåíèåì òåõíîëîãèè.

çàáîòó î ïîòðåáèòåëÿõ. Â èäåàëå íåïëîõî îáðàòèòü âíèìàíèå è íà íàëè÷èå ñîîòâåòñòâóþ ùèõ äîêóìåíòîâ: ðåçóëüòàòîâ êëèíè÷åñêèõ èñïûòàíèé. Âûáèðàéòå ëå÷åáíûå ñðåäñòâà, ìàêñèìàëüíî áåçîïàñíûå äëÿ Âàñ è âàøåãî ðåáåíêà, áåç ïðîòèâîïîêàçàíèé è ñ âíèìàíèåì íûíå ïðèíèìàåìûõ ðåçóëüòàòàõ!

<u>Ñïèñîê èñïîëüçóåìîé ëèòåðàòóðû</u>:

Ïîòîöêèé Èâàí Èâàíîâè÷- "Ñïðàâî÷íèê äðìàòîâåíåðîëîãà"
"Êîñìåòîëîãèÿ" ïîä ðåäàêöèåé äîêòîðà ìåä. íàóê, ïðîôåññîðà Ñ.È. Äàíèëîâà
"Âñåãäà êðàñèâàÿ "(Ã.Êîçëîâñêè, Ë. Õóáåâ, Ì. Ïóøêàðîâà, Ê. ÒÐîøåâ)

Виды глубоких шлифовок кожи.

Оганян Марине Владимировна, врач дерматокосметолог, зав. косметологическим отделением «Центра косметологии и пластической хирургии», Республика Армения.

Êëþ÷åâûå ñëîâà. Ïèëèíã, äåðìàáðàçèÿ, ìåõàíè÷åñêàÿ øëèôîâêà, ëàçåðíàÿ øëèôîâêà, ôåíîëüíûé ïèëèíã, ðåìîäåëèðîâàíèå êîæè, ðóáöåâàíèå, ôîòîñòàðåíèå, ãèïåðïèãìåíòàöèÿ, îìîëîæíåíèå, ñãëàæèâàíèå ðóáöîâ.

Key words **.Peling, dermabrasion, manual abrasion, lazerabrazion, phenol peeling, skin resurfacing, scarring, photoaged, hyperpigmentation, rejuvenation, scar evening-out.**

C äðåâíèõ âðåì¸í ìàãè÷åñêàÿ ñèëà êðàñîòû çàñòàâëÿëà ëþäåé èñêàòü âñ¸ áîëåå íîâûå , ñîâåðøåííûå è ýôôåêòèâíûå ñïîñîáû ñîõðàíåíèÿ êîæè, å¸ îìîëîæåíèÿ è óñòðàíåíèÿ äåôåêòîâ íà îñíîâå èñïîëüçîâàíèÿ ðàçëè÷íûõ ìàñåë, åäêèõ æèäêîñòåé, ïåìçû è äàæå îãíÿ. Ïåðâîå óïîìèíàíèå î øëèôîâàíèè êîæè, òî åñòü î äåðìàáðàçèè íàõîäèëè åù¸ â äðåâíåãèïòÿíñêèõ ïèðàìèäàõ ôàðàîíîâ. Âîçìîæíî, â ñàìî ïðèìèòèâíîì âàðèàíòå îïåðàöèÿ áûëà îñíîâàíà íà èñïîëüçîâàíèè ïåìçû. Åù¸ ñðåäíåâåêîâûå ëåêàðè ïðè ëå÷åíèè ïîõîçàæèâàþùèõ ðàí èñïîëüçîâàëè êîíòðîëèðóåìîå ïîâðåæäåíèå êîæè äëÿ ñòèìóëÿöèè çàæèâëåíèÿ, ïðèìåíÿÿ ïðè ýòîì ðàçëè÷íûå ñðåäñòâà- îò õèðóðãè÷åñêîãî ñêàëüïåëÿ äî òåðì è÷åñêîãî äåéñòâèÿ ðàñêàë¸íûì æåëåçîì. Íî ÷àñòî ýòî äëèëîñü ñ öåëüþ ñïàñåíèÿ æèçíè ïàöèåíòà è ïîÿâëåíèå ðóáöîâûõ äåôîðìàöèé êîæè ïîñëå îïåðàöèè â îñíîâíîì íå áåñïîêîèëî ëåêàðåé. Ñåãîäíÿ ðóáöû è äåôîðìàöèè íåäîïóñòèìû è ñ÷èòàþòñÿ òðàâìàòè÷åñêèì.È ìåííî ïî ýòîé ïðè÷èíå è ïîëíîãî, è äåðìàáðàçèÿ, êàê êîñìåòè÷åñêàÿ îïåðàöèè,ïðèâåäåíèå øèðîêîå ðàñïðîñòðàíåíèå òîãäà, êîãäà áûëè âûðàáîòàíû íàä¸æíûå è áåçîïàñíûå ìåòîäèêè ñïîíãèîçâàíèÿ àáðàçèâíûõ ìàòåðèàëîâ, åäêèõ âåù¸ñòâ è, â êîíöå êîíöîâ, ñ êîíöà ïðîøëîãî ñòîëåòèÿ - âîçäåéñòâèÿ ëàçåðîâ äëÿ óäàëåíèя ïîâåðõíîñòíûõ ñëîé êîæè, ïîçâîëÿþùèå äîáèòüñÿ óëó÷øåíèÿ å¸ ðåëüåôà è îáñïå÷èòü õîðîøèé è ñòàáèëüíûé êîñìåòè÷åñêèé ðåçóëüòàò.Â äàëüíåéøè, äëÿ ýòèõ öåëåé áûëè ðàçðàáîòàíû ìíîãî÷èñëåííûå ñïîñîáû è ìåòîäû, ýâîëþöèÿ êîòîðûõ ïðèâåëà ê âíåäðåíèþ èíñòðóìåíòàëüíûõ ìåòîäîâ îìîëîæåíèÿ êîæè è óñòðàíåíèþ å¸ äåôåêòîâ.

Äåðìàáðàçèÿ — ýòî òåõíèêà ñãëàæèâàíèÿ ìîðùèí, ñêëàäîê, êîæíûõ íåðîâíîñòåé è øðàìîâ, êîòîðàÿ îñóùåñòâëÿåòñÿ ïóò¸ì ñíÿòèÿ âåðõíèõ ñëî¸â ñ ïîìîùüþ ñïåöèàëüíûõ øëèôîâàëüíûõ àïïàðàòîâ. Ýòî ñîâðåìåííûé ìåòîä ìåõàíè÷åñêîãî ïèëèíãà.

Íåñìîòðÿ íà øèðîêîå ðàñïðîñòðàíåíèå õèì÷åñêèõ ïèëèíãîâ, êîòîðûå ïðîçíøëî â ïîñëåäíåå äåñÿòèëåòèå, àêóóàëüíûì îñòàþòñÿ è äðóãèå âèäû øëèôîâêè êíæè, òàêèå êàê ìèêðîêðèñòàëëè÷åñêàÿ äåðìàáðàçèÿ, ìåõàí÷åñêàÿ è ëàçåðíàÿ äåðìàáðàçèÿ. Ïðè ýòîì ïîñëåäíå äâà âèäà ïðîèçâîäÿò ãëóáîêóþ îáðàáîòêó êîæè âïëîòü äî ñîñî÷êîâîãî ñëîÿ äåðìû.

Ïðè äåðìàáðàçèè ïðîèñõîäèò êîíòðîëèðóåìîå ïîâðåæäåíèå êîæè, âñëåä çà êîòîðûì â õîäå ðåïàðàöèè è ðåãåíåðàöèè òêàíåé èä¸ò îáíîâëåíèå êîæíûõ ñòðóêòóð è îìîëîæåíèå êîæè

Ìåõàí÷åñêàÿ äåðìàáðàçèÿ.

Â Åâðîïå ýðà ìåõàí÷åñêîé äåðìàáðàçèè íà÷àëàñü â 1949 ãîäó, êîãäà äîêòîð Í.Schreuss (Ãåðìàíèÿ, 1949ãîä), ñîâìåñòíî ñ èíæåíåðîì À. Schumann, âïåðâûå ñîçäàë âûñîêîîáîðîòíûé, ìàëîãàáàðèòíûé ïðèáîð, îáåñïå÷èâàþùèé ñêîðîñòü âðàùåíèÿ ñïèöèàëèçèðîâàííûõ ôðåç äî 30 òûñ÷ îáîðîòîâ â ìèíóòó.Âî âðåìÿ îïåðàöèè ýïèäåðìèñ óäàëÿåòñÿ ñïåöèàëüíûìè âðàùàþùèìèñÿ ìåòàëëè÷åñêèìè ù¸òêàìè èëè âðàùàþùèìèñÿ ôðåçàìè ñ àáðàçèâíîé ïîâåðõíîñòüþ. Ìåõàí÷åñêàÿ øëèôîâêà îòíîñèòñÿ ê ñïîñîáàì ãëóáîêîãî âîçäåéñòâèÿ è ÿâëÿåòñÿ îäíèì èç íàèáîëåå ýôôåêòèâíûõ âèäîâ øëèôîâîê ïðè êîððåêöèè ìíîãèõ ýñòåòè÷åñêèõ íåäîñòàòêîâ. Îí èñïîëüçóåòñÿ ïðè íèâåëèðîâàíèè ìåêêè ìîðùèí êîæè ëèöà, óñòðàíåíèè ðóáöîâ ðàçëè÷íîãî ïðîèñõîæäåíèÿ - ïîñëåäñòâèé óãðåâîé ñûïè, òðàì, îæîãîâ, ëå÷åíèè ðîçàöåà, èì ïðåíàöèé, ðèíîôèì, ñåíèëüíîãî êåðàòîçà, óäàëåíèÿ òàòóèðîâîê è ò. ä. Ìåõàí÷åñêàÿ øëèôîâêà ìîæåò åñëè íå îòìåíèòü, òî âî âñÿêîì ñëó÷àå, îòñðî÷èòü íà ãîäû íåíáõîäèìîñòü ïðîâåäåíèÿ ïëàñòè÷åñêîé îïåðàöèè.

Ï î ñâîåé ýôôåêòèâíîñòè îíà ñðàâíèìà ñ ãëóáîêèì õèì÷åñêèì ïèëèíãîì ôåíîë.Íî î ãëóáîêîì õèì÷åñêîì ïèëèíãå ìû ìîæåì ãîâîðèòü òîëüêî òåîðåòè÷åñêè: ïðèìåíåíèå ôåíîëîâûõ ïèëèíãîâ â öåëÿõ ýñòåòè÷åñêîé êîððåêöèè íàõîäèòñÿ ïîä çàïðåòîì èç-çà êàðäèîòîêñè÷åñêîãî è íåôðîòîêñè÷åñêîãî äåéſòâèÿ ïðåïàðàòà.

Õîòÿ äåðìàáðàçèÿ èçâåñòíà â ìåäèöèíå äîñòàòî÷íî äàâíî è - ïðè ïðàâèëüíîì âûáîðå ïàöèåíòà - ïðîöåäóðà äîñòàòî÷íî ýôôåêòèâíàÿ, îäíàêî åå ïðèìåíåíèå ïðåäïîëàãàåò âûñîêóþ õèðóðãè÷åñêóþ òåõíèêó, îïûò, îñíáûå àíàòîìè÷åñêèå óñëîâèÿ îïåðàöèîííîé, íàëè÷èå ïðèáîðîâ è èíſòðóìåíòîâ. Òàêæå îïåðàöèÿ òÿæåëî ïåðåíîñèòſÿ ïàöèåíòàìè â ïîſëåîïåðàöèîííîì ïåðèîäå èç-çà ëëèòåëüíîãî íàëè÷èÿ (äî 10-12 äíåé) êîðîê íà îáðàáîòàííîé ïîâåðõíîſòè, à òàêæå âûſîêîãî ðèſê îſëîæíåíèé, òàêîõ, êàê äëèòåëüíàÿ ſòîéêàÿ ýðèòåìà (ìîæåò äåðæàòſÿ îò 2 äî 6 ìåſÿöåâ), ãèïåð- è ãèïîãåìàíòàöèÿ, ðóáöû, ýòî ìåòîä òðåóðåò îſñîáîãî âíèìàíèÿ ïàöèåíòà â ïîſëåîïåðàöèîííîì ïåðèîäå è äëèòåëüíîãî ïðèſſåáíèÿ öåëîſî ðÿäà ìåðîïðèſòèé äëÿ ïðîôèëàêſèêè îſëîæſåíèé. Òàê, äëÿ óſêîðåíèÿ ýïèòåëèçàöèè ïîſëå ìåõàí÷åſêîé øëèôîâêè â ïåðâûå äíè èſïîëüçóåòſÿ ſîſòàâſ ſëåçíîſòè íà îſíîâſ ìåòîäîâ ôèſèîòåðàïèè, ïàíòåíîë è äð., à òàêæå ëå÷åáíûå ïðîöåäóðû, êîòîðûå óëó÷øàþò ðåãåíåðàöèþ êîæè (ëàçåðîòåðàïèÿ, ôîíîôîðåç ñ ſîſëîſſåðèëîì, ìèêðîòîêîâàſ òåðàïèÿ è ò. ä.). Ïðè òàêîé ãëóáîêîé øëèôîâêå êîæè âåſèëê ðèſê ðàçâèòèſ ïîſòòðàâìàòè÷åſêîé ãèïåðïèãìåíòàöèè, ïîſſòó å¸ íåæåëàòåëüíî ïðîſîäëü â ïåðèä àêòèâíîãî ſîſëîſà, à òàêæå â òå÷åſèè íåſêîſëüêèõ ìåſſöåâ ïîſëå ïðîöåäóðû íóæíî îáſçàòåëüſî èſïſîëüçîâàòü ſîſëíöåçàùèòſûå ſðåäſòâà. Ó áîëüſûõ ſ àêſ ìåõàí÷åſêſ øëèôîâêà êîæè

êîæè ìîæåò âûçâàòü îáîñòðåíèå çàáîëåâàíèÿ, â öåëÿõ ïðîôèëàêòèêè êîòîðîãî íàçíà÷àþòñÿ àíòèáàêòåðèàëüíûå ïðåïàðàòû. Ïðè óäàëåíèè òàòèðîâîê çàæèâëåíèå ïðîòåêàåò áîëåå äëèòåëüíî; åñëè îáðàáîòêà çàõâàòûâàëà ñîñî÷êîâûé ñëîé äåðìû, ìîæåò âîçíèêíóòü ðóáåö.

Ëàçåðíàÿ äåðìàáðàçèÿ.

Äî ñåðåäèíû 90-õ ãîäîâ ìåõàíè÷åñêàÿ äåðìàáðàçèÿ è õèì÷åñêèé ïèëèíã áûëè îñíîâíûìè îïåðàöèîííûìè ìåòîäàìè âîññòàíîâëåíèÿ êîæè, èçìåíèâøåéñÿ â ïðîöåññå å¸ åñòåñòâåííîãî ñòàðåíèÿ, ïîñòðàäàâøåé â ðåçóëüòàòå òðàâì, ïîñëå ïåðåíåñåííûõ çàáîëåâàíèé èëè âîçäåéñòâèé âíåøíèõ ôàêòîðîâ îêðóæàþùåé ñðåäû.Îòóòñòâèå âûñîêîòî÷íîãî êîíòðîëÿ îöåíêè ãëóáèíû è ðàâíîìåðíîñòè óäàëåíèÿ ýïèäåðìèñà, îñîáåííî â ïðîáëåìíûõ зонах íà îïðåäåë¸ííî ýòàïå ðàçâèòèÿ ìåòîäà ñòàëî îñíîâíîé ïðè÷èíîé ïîñëåäóþùèõ è ðàçðàáîòîê íîâûõ è áåçîïàñíûõ ìåòîäîâ âîçäåéñòâèÿ. . Ñëåäóþùåå ïîêîëåíèå âðà÷åé-êîñìåòîëîãîâ óëó÷øèëî òåõíîëîãèè ðàçëè÷íûõ äåðìàáðàçèé.Ò.Àlt ,G .A.Farber, J.J. Stragnone è H. H. Roenigk âûÿâèëè íîâûå ïîêàçàíèÿ è ïðîâåëè ñðàâíèòåëüíûå èññëåäîâàíèÿ õèì÷åñêîãî ïèëèíãà è óæå ëàçåðíûõ äåðìàáðàçèé.Â ïîñëåäóþùèì, èññëåäîâàòåëè ñêîíöåíòðèðîâàëèñü íà ìåòîäàõ çàæâëåíèÿ ðàí, ÷òî âíåñëî ñóùåñòâåííûé âêëàä è äîïîëíèòåëüíî ðàçâèëî òåõíîëîãèè ñîâðåìåííûõ äåðìàáðàçèé

Â íà÷àëå 90-õ ÕÕ âåêà íà÷àëè øèðîêî ïðèìåíÿòü $ÑÎ_2$ -ëàçåðû, ïîçâîëÿþùèå ýôôåêòèâíî, áåñêðîâíî è ñ âûñîêîé ñòåïåíüþ êîíòðîëÿ óäàëÿòü ïîâðåæäåííûé ýïèäåðìèñ. Â îñíîâå ôèçè÷åñêîãî ýôôåêòà ëàçåðíûõ óñòàíîâîê ëåæèò ïðèíöèï ôîòòåðìîëèçà, êîãäà òåðì÷åñêîå ðàçðóøåíèå òêàíåé ïðîèñõîäèò çà ñ÷¸ò âûñîêîýíåðãåòè÷åñêèõ è ìóëüñíûõ (äî 500 ìÄæ íà ïóëüñ). Ýòî òàê íàçûâàåìûå ñòîðåíäæåðíûå ðåæèìû (superpulse, Q-switched, ultrapulse). Îíè âîçäåéñòâóþ â òå÷åíèå êîðîòêîãî âðåìåíè ïðîìåæóòêà - ìåíüøåãî, ÷åì âðåìÿ òåïëîâîé ðåëàêñàöèè òêàíè (1 ìñ).Ïðè ýòîì âûäåðæàíèå æèäêîñòè èç òêàíåâûõ ñòðóêòóð ïðîèñõîäèò áûñòðåå, ÷åì îíè ñàìè ìîãóò ïðîàãèðîâàòü òåïëî â îêðóæàþùèå òêàíè. Òî åñòü â âåðõíåì ñëîå äåðìû ñî÷åòàþòñÿ îäíîâðåìåííî äâà ïðîöåññà: íàãðåâ è îõëàæäåíèå òêàíè. Ãëóáèíà êîãåíåðèðîâàííîãî íåêðîçà ïðîâåðõíîñòíîãî ñëîÿ äåðìû, â êîòîðîì ïðîèñõîäèò ïîãëîùåíèå ýíåðãèè, êîëåáëåòñÿ îò **10** äî **100** ìêì è çàâiñèò îò äëèíû âîëíû ãåíåðàöèè ëàçåðà ($ÑÎ_2$—ëàçåð **= 10,6** ìêì èëè **=2,94** ìêì). Ïðè ýòîì ïðîèñõîäèò ìãíîâåííûé íàãðåâ âíóòðèêëåòî÷íîé æèäêîñòè è ìèêðîâçðûâû. Îäíî ëàçåðíûé èìïóëüñ $ÑÎ_2$-ëàçåðà ïðèçâîäèò âàïîðèçàöèþ ñëîÿ ýïèäåðìèñà íà ãëóáèíó 50 ìêì ñ ãëóáèíîé òåðìîïîâðåæäåíèÿ íå áîëåå 100 ìêì.

Âûãîäíîå îòëè÷èå ëàçåðíîé äåðìàáðàçèè îò ðóãèõ ìåòîäîâ ñîñòîèò â å¸ ìàëîòðàâìàòè÷íîñòè, êîíòðîëèðóåìîñòè è ñïåöèôè÷åñêîì âîçäåéñòâèè òåïëîâîé ýíåðãèè ëàçåðíîãî èçëó÷åíèÿ íà êîëëàãåíîâûå âîëîêíà, ñîäåðæàùèåñÿ â ïàïèëëÿðíîì ñëîå äåðìû, òàê íàçûâàåìàÿ êîëëàãåíîâàÿ ïîäóøêà. Ïðè íàãðåâàíèè êîëëàãåíîâûõ âîëîêîí äî $55^0Ñ$ îíè äåíàòóðèðóþòñÿ è äåôîðìèðóþòñÿ, íî íå ðàçðóøàþòñÿ. Ïðîöåññ äåôîðìàöèè âåä¸ò ê ñîêðàùåíèþ äëèíû âîëîêîí ïðèìåðíî íà 1/3, ÷òî îòðàæàåòñÿ íà âñåé îáðàáàòûâàåìîé ïîâåðõíîñòè. Êðîìå òîãî, òåïëîâîå âîçäåéſòâèå å¸ çàðîæäåíèþ íîâûõ êîëëàãåíîâûõ êîìïëåêſîâ, îìîëàæèâàÿ òåì ñàìûì êîæó. Ëàçåðíàÿ øëèôîâêà èſïîëüçóåòſÿ äëÿ óſòðàíåíèÿ äåôåêòîâ ïîſëå óſðåâîé áîëåçíè, ëþáûõ äîáðîêà÷åſòâåííûõ è íåêîòſðûõ çëîêà÷åſòâåííûõ íîâîſðàçîâàíèé êîæè, ðàſïîſëæåííûõ ýſèäåſìàſëüſî, îſſáåſſſ ſſêàçàſà

ïðè ôîòîñòàðåíèè è óâÿäàþùåé êîæå ëèöà,ïðè ðàçëè÷íûõ ãèïåðïèãìåíòàöèÿõ è äð. ïàòîëîãèÿõ êîæè.

Âîçìîæíî êîìáèíèðîâàííå ïðèìåíåíèå $NÎ_2$ — è ýôáèåâîãî ëàçåðà ïðè ïðîâåäåíèè ïðîöåäóðû îäíîìó ïàöèåíòó. $NÎ_2$—ëàçåð ïðèìåíÿåòñÿ íà çîíàõ ìàêñèìàëüíî áîëüøèõ êîæíûõ äåôåêòîâ, à ýôáèåâûé ëàçåð â ïðîáåëüíûõ çîíàõ, ñêëîííûõ ê êåëîèäîîáðàçîâàíèþ, ïåðåõîäíûõ çîíàõ øëèôîâàííîé è íåøëèôîâàííîé êîæè.

Ïðîâîäÿ àíàëèç èìåþùèõñÿ â ëèòåðàòóðå ðàáîò ðàçëè÷íûõ àâòîðîâ, ìîæíî ñäåëàòü çàêëþ÷åíèå, ÷òî ëàçåðû, è â ÷àñòíîñòè óãëåêèñëîòíûé ëàçåð, ïîçâîëÿþò îñóùåñòâëÿòü êàê ïîâåðõíîñòíóþ äåðìàáðàçèþ, ñî ïîñòåïåííûì óäàëåíèåì ñ ðåçóëüòàòàìè ñðàâíèìûìè ïî äëóáèíå õèì÷åñêîãî ïèëèíãà òðàäèöèîííûì êèñëîòîé, òàê è ãëóáîêå ðàçäåëåíèÿ êîæíûõ äâóõâîòîâ, äîñòèãàÿ ýôôåêòà, îáåñïå÷èâàåìîãî ìåõàíè÷åñêîé èëè ýëåêòðîòåðì÷åñêîé øëèôîâêîé.

Ïîêàçàíèåì ê ïðèìåíåíèþ ýôáèâîãî ëàçåðà ÿâëÿþòñÿ ïîâåðõíîñòíûå ìîðùèíû (â òîì ÷èñëå âîêðóã ãëàç), íàðóøåíèå ïèãìåíòàöèè, ðàñøèðåííûå ïîðû, óõóäøåíèå òóðãîðà, ñíèæåííûé òîíóñ êîæè. Ýòîò ìåòîä îòíîñèòñÿ ê àáëÿöèîííûì. Åãî ïðèìóùåñòâî-õîðîøàÿ ïåðåíîñèìîñòü ïàöèåíòàìè, îñóùåñòâëåíèå êîðîòêèõ íà ãðàíóëÿöèîííîé òêàíè, ë¸ãêàÿ ýðèòåìà â ìåñòå îáëó÷åíèÿ, êîòîðàÿ äåðæèòñÿ â ñðåäíåì äî 10 äíåé, ðåäêèå íåæåëàòåëüíûå îñëîæíåíèÿ.

Íàäî îòìåòèòü òàê æå, ÷òî ëàçåðíîå èçëó÷åíèå äîïîëíèòåëüíî ñòåðèëèçóåò ïîäãîòîâëåííóþ äëÿ îïåðàöèè êîæó è èíôåöèîííûå îñëîæíåíèÿ ïîñëå ëàçåðíîé äåðìàáðàçèè, îñîáåííî ïðèçîéòè ïðîáóæäåíèå ïðîñèòåðíûõ è âèðóñíûõ èíôåöèè, íàõîäÿùåéñÿ â êîæå. Ó÷èòûâàÿ ýòî, ïåðåä ëàçåðíîé äåðìàáðàçèåé ñëåäóåò ïðîâîäèòü èììóíîìîäóëèðóþùåå, ïðîòèâîâèðóñíîå è àíòèáàêòåðèàëüíîå ëå÷åíèå.

Àðñåíàë âèäîâ ïëëèíãà, êîòîðûå âðà÷-êîñìåòîëîã ìîæåò èñïîëüçîâàòü â ñâîåé ðàáîòå, äîñòàòî÷íî ðàçíîîáðàçåí. Ìåòîäè÷åñêàÿ è äîçèðîâêà ëå÷åíèÿ øëèôîâêè ïîíîñÿòñÿ ê äëóáîêîì âèäàì ïëëèíãà è äàþò âîçìîæíîñòü êîíòðîëèðîâàòü ãëóáèíó âìåøàòåëüñòâà, ïîçâîëÿþò ïîëó÷èòü õîðîøèé ýñòåòè÷åñêèé ýôôåêò è ñíèçèòü ðèñê îñëîæíåíèé. Îò âðà÷à, à òàê æå îò óìåíèÿ è âëàäåòü òîé èëè èíîé ìåòîäèêîé, çàâèñèò äàëüíåéøèé âûáîð ìåòîäà â ñîîòâåòñòâèè ñ ïîêàçàíèÿìè è ôîòîòèïîì êîæè ïàöèåíòà

Ñïèñîê ëèòåðàòóðû.

1. Ãåéíèö À. Â., Äàíèëèí Í.À.; Äîðîíèí Â.À. Ëàçåðíàÿ äåðìàáðàçèÿ ïðè ëå÷åíèè äâôåòîâ êîæè â àìáóëàòîðíûõ óñëîâèÿõ.- Ýêñïåðèìåíòàëüíàÿ è êëèíè÷åñêàÿ äåðìàòîêîñìåòîëîãèÿ; - Ì îñêâà, 1, 2003.-Ñ. 27-31
2. Ãåéíèö À. Â., Äîðîíèí Â. À. Äåðìàáðàçèÿ $NÎ_2$ ëàçåðîì ýïèäåðìàëüíî-äåðìàëüíûõ äâôåòîâ, à òàêæå óâÿäàþùåé êîæè â àìáóëàòîðíûõ óñëîâèÿõ.- Ì îñêâà, 2004
3. Äàíèëèí Í. À., Äîðîíèí Â. À. Ïðèìåíåíèå ëàçåðîâ ïðè äåðìàáðàçèè â àìáóëàòîðíûõ óñëîâèÿõ ïðè ëå÷åíèè äâôåòîâ êîæè. Âåñòíèê àêàäåìèè. —Ëàçåðíàÿ Àêàäåìèÿ Íàóê Ðîññèéñêîé Ôåäåðàöèè, 2002. - 2(63).Ñ.3-4
4. Åðåìååâ Á. ñ ñîââ. Ëàçåðû ïðîòèâ ìîðùèí. Êîñìåòèêà è ìåäèöèíà, 2000, 2

5. Æèãóëüöîâà Ò.È., Ïàðôàåâà Ë. Â. Äåðìàáðàçèÿ â êîððåêöèè êîñìåòè÷åñêèõ íåäîñòàòêîâ. Ðîññèéñêèé æóðíàë êîæíûõ è âåíåðè÷åñêèõ áîëåçíåé. 1, 2000: 63-69.
6. Ìàðãîëèíà À. Ôîòîñòàðåíèå êîæè- ïðîöåäóðû è ëå÷åíèå. — Êîñìåòèêà è Ìåäèöèíà. Ì.: 20001, 2: 44- 53
7. Îçåðñêàÿ Î. Êåëîèäíûå ðóáöû. Êîñìåòèêà è Ìåäèöèíà. Íàó÷íûé àëüìàíàõ 5-6. 2000. —Ñ7 99- 103
8. Ðîçåíòóë Ë. Ì., Æèãóëüöîâà Ò. È. Ìåòîäû ëå÷åíèÿ âðîæ¸ííûõ è ïðèîáðåòåííûõ êîñìåòè÷åñêèõ íåäîñòàòêîâ. (Ñáîðíèê íàó÷. òðóäîâ).- Ì., 1979. — Ñ. 127- 131
9. Ñàí÷åñ Å. Àëüòåðíàòèâà õèì÷åñêèì ïèëèíãàì. Êîñìåòèê èíòåðíåøíë., 4,2006., ñ. 49-51
10. Ôèöïàòðèê Ä. Å., Ýëèíã Ä. Ë. Ñåêðåòû äåðìàòîëîãèè, 1999, ñ. 19-21
11. **Alt T. Dermabrasion, Cosmetic Surgery of the Skin. Philadelphia: Decker, 1991**
12. **Alt TH. Facial dermabrasion; advantages of the diamond fraise technique. J Dermatol Surg Oncol 1987;13(6):618-624**
13. **Farber GA. Spot Dermabrasion, a useful minor surgical procedure. J Dermatol Surg Oncol 1975;1:53-55.**
14. **Julian L. Verbov. Dermatological Surgery.37-79**
15. **Smith B,Conway s. A new technique of dermabrasion. Ann Plast Surg 1979;3(2):149-150**

Մաշկի խորը հղկման ձևերը

Մ.Վ. Օհանյան

Ժամանակակից կոսմետոլոգիան լայնորեն կիրառում է պիլինգները: Տարբերում են տարբեր խորությամբ կատարվող պիլինգներ: Մաշկի հղկումը համարվում է խորը միջամտություն, որի ժամանակ հեռացվում է վերնամաշկը մինչև բուն մաշկի պտկիկային շերտը:

Տարբերում են մեխանիկական և լազերային հղկում: Լազերային հղկման դեպքում հնարավոր է որոշել միջամտության խորությունը: Հետագայում մաշկը լավանում է ավելի արագ, առանց կեղեվակալելու, խթանվում է կոլլագենի սինթեզը, նկատվում է մաշկի առածգականության զգալի բարձրացում:

Types of deep Dermabrasion

M.V. Ohanyan

Peelling is widely used in modern cosmetology . Peelling can be done on a different depth. Dermabrasion is a deeping intervention, during witch the epidermis is removed until the papillary stratum of derma.

There are mechanical and laser dermabrasion. During laser dermabrasion it's possible to decide the depth of intervention, after it the skin recovered more quickly, without crusting. The synteses of collagen is stimulated. There is substantial lifting effect.

Нелекарственное чудо – кислород - в косметологии

А. С. Григорян,
Консультант по косметологии компании Nivea,
Армения

Ключевые слова: *кислород, свободные радикалы, перфторан, косметика анти–возраст, колаген, эластин, стимуляторы, регуляторы.*

Key words: *oxygen, free radicals,perftoran, cosmetology anti-aging,collagen, elastin, stimulators,regulators*

Стремление человека к красоте питает целую солидную индустрию,которая каждый день ведет неустанную конкурентную борьбу. Нам предлагается все больше и больше различных средств и методов, обещающих сделать нас моложе, красивее, стройнее. Обложки журналов пестрят инновационными формулами всяких ,,эликсиров молодости''. Во всем мире сейчас начался настоящий кислородный бум и многие западные фирмы приступили к выпуску кислородной косметики, преподнося ее как сенсацию.

Замедление процесса старения путем насыщения кожи кислородом - давняя мечта косметологов. Кислородная терапия стала настолько популярной, что появились кислородные бары, кремы, коктейли и многое др. Дело в том,что добавочный кислород помогает справится со многими проблемами - лишним весом, недостатком энергии и плохим здоровьем. Как и мы, наша кожа дышит и потребляет из окружающей среды кислород - источник жизненной энергии, он необходим для нормальной работы всех систем организма. Но стрессы, плохая экология и вредные привычки, неправильное дыхание снижают потребление кислорода. Кожа начинает медленно задыхаться, теряет способность восстанавливаться, стареет.

Факт: двести лет назад воздух состоял из 38% кислорода и 1% углекислого газа, сегодня нормальное содержание кислорода в атмосфере 21%, в крупных городах оно может снижаться до 17%, а при неблагоприятных метеорологических условиях - до12%.На коже, как на самом крупном органе, кислородное голодание отражается в первую очередь:

-тусклый ,серый цвет лица;
-снижение тонуса,упругости и эластичности кожи;
-нарушение водно-липидного баланса;
-повышение ломкости капилляров;
-гиперкератоз.

Энергетический голод – одна из причин старения клеток,поэтому кислородная косметика эффективно борется с процессом старения.

Наш организм представляет собой единую систему взаимодействующих, общающихся между собой клеток, тканей,органов. Клетки передают друг другу информацию о своих потребностях.Нарушения межклеточного общения (с помощью медиаторов, цитокинов, простогландинов и др.) приводит к развитию различных заболеваний и ускорению процесса старения.

Добавить в крем тот или иной компонент, которого предположительно не хватает коже - витамин, коллаген, увлажнитель, кислород - это уже вчерашний день косметологии, так называемая заместительная терапия.Эти компоненты могут не достичь глубоких слоев кожи, поэтому сегодня наиболее эффективной считается клеточная терапия, когда мы не просто привносим в кожу недостающее ей вещество, а заставляем клетки кожи вырабатывать его самостоятельно. С этой целью в кожу добавляют сигнальные или регуляторные молекулы.

Чем регуляция отличается от стимуляции? Принцип стимуляции лежит в основе косметики ,,анти-возраст'' прежних поколений. Стимуляторы действуют как допинг, заставляя клетки работать на пределе своих возможностей, так как усиливаются не только ,,позитивные'', но и ,,негативные'' процессы, которые приводят к нарушению гомеостаза – постоянства внутренней среды клетки, температуры, концентрации различных веществ и пр., что, в свою очередь, приводит к синдрому отмены (откат назад).

Главный принцип косметики ,,анти-возраст'' нового поколения - регуляция.Если в коже идет негативный процесс (например, аллергия), то он останавливается, а если замедлен синтез белков, снижена активность ферментов или иммунных клеток, то есть позитивный процесс угнетен, то регуляторные молекулы его ускоряют. Регуляторные молекулы попали в косметику из медицины.Их используют для лечения центральной нервной системы,органических поражений мозга, эндокринных нарушений, диабета и др. Применение кислорода в косметических средствах в качестве стимулятора или регулятора лежит в основе усовершенствования современных косметологических концепций.

Старение - кто виноват?

Наш организм должен непрерывно потреблять кислород, так как во всех его тканях идут именно кислородные процессы. Переносчиком кислорода является кровь.

До 25 лет человек растет, растет и кожа, поэтому кровь распределена в теле равномерно.После 25 лет наш организм начинает распределять кровь в пользу внутренних органов, отводя ее от кожи. Этот процесс занимает 10-15лет. Часть кровеносных сосудов, подходящих к зародышевому слою кожи, атрофируется. Недостаточное кровоснабжение является главной причиной увядания кожи.Она ощущает дефицит кислорода и питательных веществ. В результате:

а) замедляется процесс обновления клеток;

б) снижается обмен веществ в клетках и внутриклеточное давление, поддерживающее стенки клетки в растянутом положении, они сморщиваются, становятся мельче;

в) уменьшается число фибробластов - клеток дермы, производящих белки кожи - коллаген и эластин, и в итоге - потеря эластичности, ломкость сосудов, купероз;

г) уменьшается слой матричного геля в дерме и ухудшается тургор кожи, изменение овала лица;

д) уменьшается число клеток Лангерганса, ответственных за местный иммунитет кожи, что приводит к появлению красных пятен, шелушению и раздражению;

е) уменьшается число меланоцитов - клеток, продуцирующих пигмент меланин, что значит фотостарение и увеличение риска заболевания раком кожи;

ж) истощается дерма и уменьшаются ряды клеток росткового слоя, процесс сопровождается утолщением рогового слоя, то есть уменьшается число живых клеток и увеличивается количество мертвых

з) атрофируются сальные и потовые железы.

Совсем недавно ученые открыли ген старения, активизирующийся после 35 лет.Здоровая клетка получает ежесекундно огромное количество сигналов к действиям, а ген старения глушит их и клетки перестают вырабатывать коллаген.Кстати ,чем меньше спит человек, тем сильнее активизируется ген старения.

Свободные радикалы - это молекулы, содержащие атом с неспаренным электроном. Они разрушают липиды и мембраны клеток, присоединяя к себе их части. Добираясь иногда до ядра клетки, они вызывают клеточные мутации, то есть рак. В первую очередь они вредят коже, артериям, глазам и мозгу. Свободные радикалы образуются при чрезмерном пребывании на солнце,что еще увеличивает фотостарение. УФ-лучи спектра А способствуют продукции свободных радикалов, а лучи В повреждают ДНК, коллагеновые и эластиновые волокна.

Старение из-за нехватки витаминов считается почти 100%-ным у населения.

На первый взгляд наше положение может показаться отчаянным.Но у нас есть возможность нивелировать негативное воздействие всех факторов с помощью косметических средств. Однако было бы неправильно думать, что средствами анти-возраст нужно начинать пользоваться тогда, когда появились первые морщины. Молодость легче сохранить,чем вернуть. Если правильно использовать возможности современной косметологии, процесс увядания кожи можно существенно замедлить.

В первых вариантах кислородной косметики роли носителя кислорода исполняла перекись водорода, которая при соприкосновения с кожей распадалась на воду и неполноценный кислород в виде свободного радикала. От этой косметики больше вреда,чем пользы. Отказавшись от опасной перекиси, кислород пробовали растворить в растительных маслах - так появились кислородонасыщенные масла. Но кислород эти масла окислял, кремы быстро портились и в них накапливались перекисные соединения, вредные для кожи. Существует также ,,якобы кислородная косметика’’, вызывающая прилив крови к коже за счет расширения сосудов.

Революцией в области кислородной косметики стало изобретение российскими учеными Перфторана - искусственного кровезаменителя.Это перфторуглеродное соединение в виде эмульсии голубого цвета ,частицы которой представляют собой модель эритроцита.Он способен на 95% заменить кровь любой группы,поможет спасти жизнь человека при спазме сосудов периферийной системы вследствии большой потери крови. Частицы кровезаменителя многократно мельче эритроцитов и способны пройти даже через сжатый кровоток,пернося кислород до уровня микроциркуляции и обеспечивая тканевое дыхание.При этом, в отличие от настоящей крови, отдающей тканям только 20% кислорода, искусственная отдает все 100%.

Работает как трансдермальный перевозчик кислорода, действует как гемоглобин, связывая и доставляя клеткам его в том виде, в каком потребляют из воздуха.Являясь лучшим в мире ,,экспрессом'' по доставке молекулярного кислорода в глубокие слои кожи,активизирует обмен веществ и регенерацию клеток,облегчает проникновение в кожу биоактивных веществ и влаги ,улучшает микроциркуляцию, повышает барьерные свойства кожи (по отношению к микроорганизмам и грибкам), снимает раздражение,охлаждает кожу, обладает противоаллергическим, противоотечным и обезболивающим действием, активизирует синтез коллагена и эластина, нормализирует процесс кератинизации. Он увеличивает пропускную способность кожи. Под роговым слоем находится билипидный слой , частицы которого с противоположных концов разнозаряжены и сцеплены мертвой хваткой, под действием перфторана липиды на время отцепляются, открывая проходы в кожу для полезных ингредиентов.Улучшая усвоение кожей всех биоактивных веществ, он абсолютно инертен и стопроцентно безопасен для человека.

Кислородная косметика, обладая сильными лечебными и омолаживающими свойствами, не вызывает эффект привыкания. Ведь к кислороду просто невозможно привыкнуть. Итак,преимущества кислородной косметики совершенно очевидны. Какие бы полезные ингредиенты ни были бы включены в препарат, без кислорода они плохо усваиваются кожей. С кислородом же у клеток кожи, как и у человека на свежем воздухе, пробуждается аппетит. В результате клетки кожи востанавливают свое здоровье и главное, при делении начинают приносить здоровое потомство. Вдохните глоток свежего воздуха, вберите в себя побольше кислорода.

Ëèòåðàòóðà

1. А. Даванков,А. Нечаев, Компексный уход за кожей лица и тела, 2006
2. Ф.Ф. Белоярцев, Институт биофизики Пущино, Перфторан- искусственный заменитель крови, 1982
3. Г.Чайлдерс,Великолепная фигура за 15 минут в день,1985
4. Р. Фрид,Клиника стресса и обратной биологической связи при Институте рациональных эмоций и поведенческой терапии им. А. Эллиса,Дышите правильно- будете здоровы, 2005

Ոչղեղորայքային հրաշք թթվածինը կոսմետոլոգիայում

Ա. Ս. Գրիգորյան
Nivea ընկերության կոսմետոլոգ-խորհրդատու

Դանդաղեցնել ծերացման պրոցեսը՝ մաշկը թթվածնով հագեցնելու շնորհիվ, կոսմետոլոգների վաղեմի երազանքն է:

Սթրեսները,վատ էկոլոգիան և վնասակար սովորությները,սխալ շնչառությունը նվազեցնում են թթվածնի յուրացումը:Էներգետիկ սովը բջիջների ծերացման հիմնական պատճառներից մեկն է:Կոսմետիկ միջոցների հագեցումը խթանիչ նյութերով, այն է փոխարինող թերապիան կոսմետոլոգիայի անցյալ օրն է:

Այսօր առավել արդյունավետ է բջջային թերապիան, երբ ազդանշանային կամ կարգավորիչ մոլեկուլների օգնությամբ մաշկն ինքն է սկսում արտադրել իրեն անհրաժեշտ բաղադրիչները; Թթվածնի, որպես կարգավրրիչի կիրառումն, ընկած է

ժամանակակից կոսմետոլոգիայի կատարելագործման հիմքում: Թթվածինը տեղաշարժվում է օրգանիզմում արյան միջոցով: մինչև 25 տարեկան մարդը աճում է, աճում է նաև մաշկը, և արյունը մարմնում հավասարաչափ է բաշխվում: Բայց 25 ից հետո մեր օրգանիզմը սկսում է վերաբաշխել արյունն ի օգուտ ներքին օրգանների, և մաշկը սկսում է ծերանալ- դանդաղում է նյութափոխանակությաունը և բջիջների նորացման պրոցեսը, նվազում է ֆիբրոբլաստների և մատրիքսի քանակը, որոնք պատասխանատու են մաշկի առաձկականության և տուրգորի համար:
Եթե ճիշտ օգտագործվեն ժամանակակից կոսմետոլոգիայի հնարավորությունները,մաշկի ծերացումը կարելի է զգալիորեն դանդաղեցնել:
Իրապես գործող մեթոդ է համարվում թթվածնային կոսմետիկան, որտեղ կիրառվում են թթվածնի տրանսդերմալ փոխադրիչներ_պերֆտորածխածնային միացությունները- երկնագույն, էմուլսիոն նյութեր, որոնց մասնիկներն իրենցից էրիթրոցիտի մոդել են ներկայացնում և կարող են 95%-ով փոխարինել արյան ցանկացած խմբի, անցնել նույնիսկ սեղմված անոթահունով, տեղափոխել թթվածինը
միկրոցիրկուլյացիոն մակարդակ և ապահովել հյուսվածքային շնչառություն: ի տարբերություն իսկական արյան,որը հյուսվածքներին տալիս է իր թթվածնի 20%-ը միայն, արհեստականը տալիս է 100%-ը:
Թթվածինը ակտիվացնում է կոլլագենի և էլաստինի սինթեզը, կարգավորում է եղջերացման պրոցեսը, արագացնում է մաշկի կողմից բոլոր կենսակտիվ նյութերի յուրացումը:
Մաշկը վերականգնում է իր առողջությունը և ակտիվորեն պայքարում ազատ ռադիկալների և ծերացման այլ խթանիչների դեմ:

Non-medicinal Miracle Oxigen in Cosmetology

A.S. Grigorjan
Consultant of the cosmetology firm **Nivea:** Armenia

The slowing of the ageing process through satiation of the skin with oxigen is the old dream of the cosmetologists.
The stresses,bad ecology,unhealthy habits,not right breathing decrease the use of the oxigen
. Energetic hunger is one of the causes of aging of the cells.Adding stimulators into the cosmetological means-the substitutive therapy,is of yesterday. Today to most effective is considered the cellular therapy , when the lacking materials are independently producing with the help of sigaling or regulatory molecules. The use of the oxygen in cosmetology as regulator lays in the basis of improvement of cosmetologial Conceptions. Carrier of the oxygen is the blood. A person is growing up to the age of 25 years andthat is why the blood the equally distributed in the body. After the age of 25 years our body is starting to distribute the blood to the internal organs and the skin is starting to grow old – the metabolism decreasing, the process of the cells renewal is slowing, the quanity of

fibroblastes and the layer of the matrix gel, which are responsible for the elasticity and the turgor og the skin, is decrasing.

If the possibilities of the modern cosmetology are correctly used, the process of the skin withering may be significantly slowed down.

The oxygen cosmetics is considered to be an effective method, where are used the transdermal carriers of the oxygen – perfluor carbonic combinations – emulsions of blue color, the particles of which are models of red cells and are able to substitute the blood of any group for 95%, to pass even through the compressed blood flow, carrying the oxygen up to the level of micro circulation and providing tissue breading. In difference from the real blood, that gives only 20% of oxygen to the tissues, the artificial one transferring all the 100%. The oxygen is activating synthesis of the collagen and the elastin, normalizing the process of the keratinizations, with improving the skin condition of all the bioactive materials. The skin recovering its health is actively struggling against the free radicals and ageing.

A.F. Gharakeshishyan
S.V. Malayan
Ophthalmological Center

Gold weight implantation of upper eyelid for the treatment of lagophthalmos

Key words: lagophthalmos, gold weight, keratopathy.

The eye findings associated with facial nerve palsy include the following:
Corneal exposure
Incomplete blink
Lagophthalmos
Lower eyelid ectropion
Brow ptosis.
The amount of corneal exposure depends on the quality of the patient's tear film and Bells phenomenon. If a good Bells phenomenon is present, patients may have little or no corneal exposure despite incomplete closure.
The treatment of facial nerve palsy depends on the degree of anatomic dysfunction and patients needs. Corneal exposure, ectropion and brow ptosis need to be addressed.
Corneal exposure should be managed initially with frequent doses of artificial tears or ointment. Taping the eye closed should be avoided. If the eye opens at night the tape can rub against the eye. If corneal exposure cannot be managed medically or the facial paralysis is likely to be long term, a surgical solution is needed.
Corneal exposure can be treated surgically by using static or dynamic procedures.
Static procedures include the following:
1. tarsorrhaphy,
2. Botox,
3. elevation of lower eyelid.
Dynamic procedures include upper eyelid gold weight implantation.
Gold weights can be implanted into the upper eyelid to improve eyelid closure. Preoperatively test weights are applied to the eyelid to select the correct size weight.
The steps of gold weight implantation are the following:
1. Local anaesthetic
2. Skin crease incision
3. Creating of pretarsal pocket
4. Suturing of gold weight to the tarsus
5. Skin closure.
The gold weight procedure reduces the need for use of daily lubricants. The lid closure effect is gravity dependent, so ointment at night is necessary. Extrusion can occur but is uncommon. Other complications are ptosis, astigmatism, infection and are very rare.

In summary gold weight implantation improves eye closure in patients with facial nerve palsy and lagophthalmos. It is cosmetically superior to tarsorrhaphy. Gold weight implantation prevents keratopathy and improves vision.
In SV Malayan Ophthalmological Center we did two cases of gold weight implantation.

Pic. 1 Gold weight trial.

Case #1

29 Year old male was diagnosed left facial nerve palsy and exposure keratopathy. Patient was treated with lubricants and was taping eye. We did gold weight trial and 1.8 g weight was selected. 2.0g gold weight was implanted to pretarsal pocket under local
anaesthesia. Preoperatively the patient had 9mm lagophthalmos. After the surgery he had no lagophthalmos and 2mm ptosis.
Pic. 2 Patient after gold weight implantation of left eye primary gaze and with closed eyes.

Case #2

58 year old male with diagnosis left facial nerve palsy was sent to our hospital for correction of lafophthalmos and exposure keratopathy. Patient had brow ptosis, lower eyelid ectropion as well. The following surgical procedure was performed:
Brow direct plasty + Gold weight implantation+ retroauricular skin free graft to lower lid+ Lateral tarsal strip. Preoperatively the patient had 15mm lagophthalmos. After the surgery he has no lagophthalmos.

Pic. 3 Patient before and after implantation of gold weight.

Literature:

1. Jeffrey A. Nerag, MD Oculoplastic surgery 2001
2. American academy of Ophthalmology: Orbit, eyelid and lacrimal system, Sec 7 1998-1999
3. Collin JRO, A manual of systemic eye surgery1987

Վերին կոպի ոսկյա ծանրոցի իմպլանտացիան լագոֆթալմի բուժման ժամանակ

Ա. Ֆ. Ղարաքեշիշյան
Ս. Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոն

Ամփոփում

Դիմային ներվի պարալիչի ժամանակ աչքի կողմից առաջանում են հետևյալ ախտահարումները. եղջրաթաղանթի չորացում, թարթման ռեֆլեքսի խանգարում, լագոֆտալմ, ստորին կոպի էկտրոպիոն, ստորին կոպի պտոզ:

Եղջրաթաղանթի չորացումը կարելի է կանխել վիրաբուժական եղանակով, օգտագործելով ստատիկ կամ դինամիկ եղանակներ: Դինամիկ եղանակը

իրենից ներկայացնում է ոսկյա ծանրոցի իմպլանտացիան վերին կոպի հաստության մեջ:

Ս. Վ. Մալայանի անվան աչքի կլինիկայում վիրահատվել են երկու հիվանդ դիմային ներվի պարալիչ ախտորոշմամբ: Երկու հիվանդի մոտ էլ վիրահատության արդյունքում լագոֆտալմը և եղջրաթաղանթի չորացումը վերացել են:

Այսպիսով, ոսկյա ծանրոցի իմպլանտացիան հանդիսանում է դիմային ներվի պարալիչով տառապող հիվանդների լագոֆթալմի և կերատոպաթիայի բուժման ժամանակակից արդյունավետ եղանակ:

Имплантация золотого грузика в верхнее веко для коррекции лагофтальма.

А. Ф. Каракешишян

Офталмологический центр имени С. В. Малаяна

Ключевые слова: лагофтальм, золотой грузик, кератопатия.

Для коррекции лагофтальма исползуются золотые грузики которые имплантируются в верхнее веко. В Офталмологическим центре имени С В Малаяна были оперырованы 2 больные с параличом лицевого нерва. После имплантации золотого грузика лагофтальм у больных отсутвовал.

Имплантация золотого грузика является эффективным методом для коррекции лагофтальма и лечения кератопатии.

Дистанционное обучение первой медицинской помощи

В. Г. Бабаян

В. Г. Бабаян, Л. Г. Меграбян, Н. А. Гаспарян, А. К. Микаелян
(Медицинский институт имени Меграбяна)

Ключевые слова: первая медицинская помощь, дистанционное обучение, анимация, программа, алгоритм, тесты.

KEY WORDS: first aid, distance learning, animation, program, algoritm, tests.

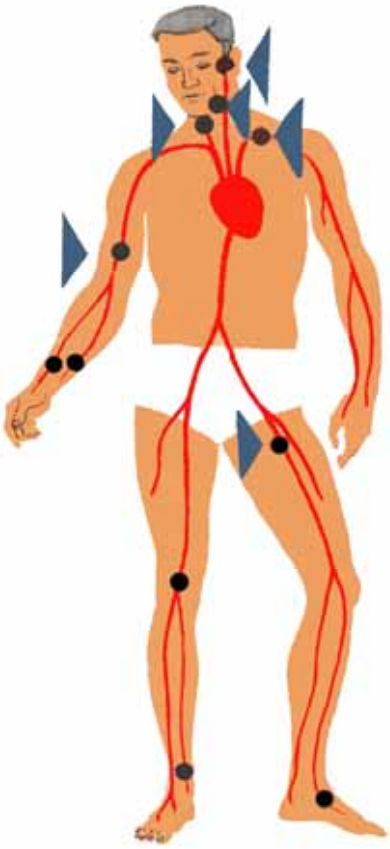
Введение: Ереванский медицинский институт им. Меграбяна в сотрудничестве с консорциумом IMC, действующем в Закавказье, разрабатывает дистанционную версию первой медицинской помощи, предназначенную для широких слоев населения. Использование в программе дистанционного обучения анимации, фото и видео материалов значительно облегчит процесс восприятия и усвоения данного курса. Актуальность данной программы обусловлена тем, что Армения является зоной высокой сейсмической активности и резких перепадов температур.

В 2005 г. Армения официально присоединилась к Болонскому соглашению и наши ВУЗ-ы стараются интегрироваться в Европейскую систему образования, которая предполагает трех ступенчатую систему образования (бакалавриат, магистратуру и аспирантуру), внедрение кредитной системы зачета знаний, мобильность (обмен) студентов и т. д. Для набора необходимых кредитов предполагается как физическая, так и виртуальная мобильность студентов, т. е. получение информации посредством дистанционного обучения. И в этом отношении Армения, в сфере дистанционного образования, делает пока первые шаги. Мы осознаем, что нам есть чему учиться у своих западных коллег и

перенять прогрессивный опыт европейских университетов, которые продвинулись и в построении платформ, и в методологиях дистанционного образования.

Со стороны Медицинского института им. Меграбяна в тесном сотрудничестве с экспертами консорциума IMC разрабатывается электронная версия программы первой медицинской помощи.

Первая помощь - это совокупность простых, целесообразных мер по охране здоровья и жизни пострадавшего от травмы или внезапно заболевшего человека. Квалифицированная и своевременно оказанная первая помощь сокращает время стационарного лечения, благоприятствует быстрому заживанию ран и скорейшему восстановлению здоровья больного и часто является решающим моментом при спасении жизни пострадавшего. В связи с этим необходимо, чтобы каждому человеку были известны сущность, принципы, правила и последовательность оказания первой помощи. Вот почему Медицинский институт им. Меграбяна придает такое важное значение дистационному обучению этого курса.



Консорциум IMC, при поддержке Европейского Союза (ЕС), осуществляет техническое содействие в развитии электронного обучения, в странах Южного Кавказа. В проекте дистанционного обучения первой медицинской помощи экспертами консорциума IMC обеспечиваются анимация и видео сьемки, построение платформы и его установка на специальный образовательный портал, и т. д.

Специалистами медицинского института им. Меграбяна была разработана программа, подготовлены текстовая информация, тесты, составлен алгоритм, представлены фотографии и картинки, а также описания анимации и видео сюжетов (например искусственное дыхание, массаж сердца, наложение повязок, помощь при отравлениях, ожогах, укусах и т. д.).

Для закрепления полученных знаний и выработки соответствующих навыков по оказанию первой медицинской помощи предусмотрены также анимационные модули. Например, помощь при артериальном кровотечении. Для его остановки необходимо наложение давящей повязки, резинового или матерчатого жгута или пальцевое прижатие артерии выше места ранения. Для этого необходимо знать расположение нужной артерии и быстро найти ее по пульсации, пальцами ощутить, где артерия лежит на кости, к которой ее следует прижать в случае необходимости.

При дистационном обучении на анотомической модели человека, на дисплее компьютера, учащийся должен щелчком мыши указать место наложения жгута, повязки или прижатия пальцами, для остановки кровотечения. Если место указано верно (т. е. на месте соприкосновения артерии с костью, выше раны), то на мониторе выводится сообщение с положительной оценкой действий учащегося. Такие анимационные игры на наш взгляд не утомляют и в тоже время способствуют наглядному усвоению пройденного материала.

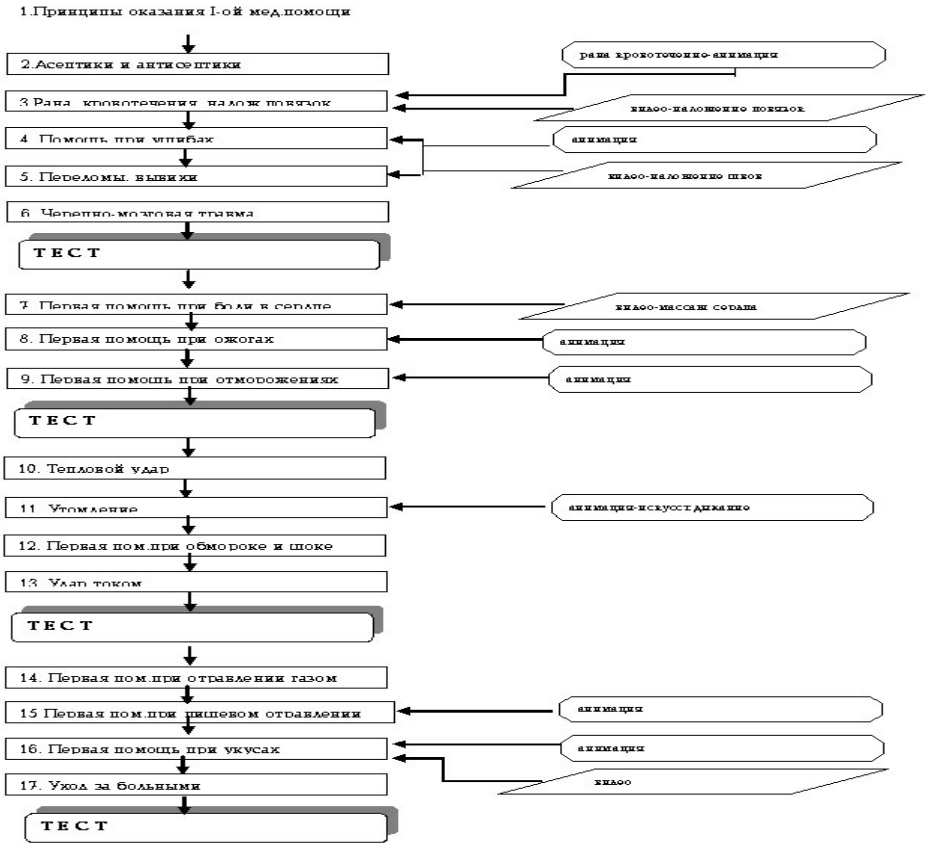
Программа обучения первой медицинской помощи не является чисто дистанционным, а скорее всего комбинированным, т. к. в медицинских программах весомое место уделяется практическим занятиям. Поэтому первый этап обучения – дистанционный, а для получения соответствующего сертификата необходимы так-же практические занятия с обучением на тренажерах, муляжах и т. д.
Оказание первой помощи важно как во время стихийных бедствий (землетрясения, наводнения) и чрезвычайных ситуаций (аварии, автокатастрофы), так и в мирной жизни, и направлено на предупреждение и ликвидацию опасных факторов: кровотечение, шок и т. д. Это особенно актуально для региона южного Кавказа, с его геоморфологическим строением и суровыми климатическими условиями.

В марте 2007 года в польском городе Кракове прошла международная конференция посвященная актуальным вопросам дистанционного обучения и электронной мобильности, организованная итальянской ассоциацией GUIDE, в которой состоит и медицинский институт им. Меграбяна. В своем выступлении я представил разработки института в области дистанционного образования. Особенно наших европейских коллег заинтересовал не имеющий аналогов курс дистанционного обучения первой медицинской помощи. Доклад опубликован и в специализированном италянском журнале FORMA MENTE.

Оптимальный период обучения – два месяца. Количество часов – 80, учитывая текст, видеоматериалы, анимацию. Дистанционное обучение бесплатное, для всех желающих, без возрастного ограничения.

Язык обучения – армянский и русский, который доступен практически для всех стран СНГ. В дальнейшем, совместно с европейскими университетами и международными организациями,

аналогичный курс мы планируем разработать также на английском языке.



Список литературы:

Буянов В. М. ,,Первая медицинская помощь,, 2003г. Ереван

Вестник медицинского института имени Меграбяна, том 1, стр. 116, 2006г., Ереван

Сайт медицинского института имени Меграбяна http://www.armmed.am

Консорциум IMC, при поддержке Европейского Союза http://www.esocieties.eu

First Aid Distance Learning at

Medical Institute after Mehrabyan

V.H. Babayan, L.G.Mehrabyan, N.A. Gasparyan, A.K. Mikaelyan

Summary

Yerevan Medical Institute after Mehrabyan in cooperation with consortium IMC, acting in the South Caucasus develops the first aid E-learning version for broad layers of the population. Using distance learning of the

animation, photo and video materials in the program will relieve the process of the perception and assimilation of the given course. The urgency of the given program is conditioned by the fact that Armenia is a zone of a high seismic activity and sharp temperature drop.

Ամփոփում

Երևանի Մեհրաբյանի անվան բժշկական ինստիտուտը Անդրկովկասում գործող գերմանական IMC կոնսորցիումի հետ համատեղ մշակում է առաջին բժշկական օգնության հեռավար ուսուցման ծրագիր, որը նախատեսվում է բնակչության լայն շրջանակների համար: Առաջին բուժօգնության ծրագրում ընդգրկված անիմացիոն, ֆոտո և վիդեո տեսանյութերը բավականին կհեշտացնեն տվյալ դասընթացի ընդունման և ընկալման գործընթացը: Այս ծրագրի արդիականությունը պայմանավորված է Հայաստանի սեյսմիկ գերակտիվության առկայությամբ և ջերմային կտրուկ տատանումների ազդեցությամբ:

OSAS -Ի ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Շուքուրյան Ա. Կ
Arthur K. Shoukouryan
Medical Centre "Erebuni"
Chief ENT specialist in Yerevan and Armenia.
Chief of ENT department.
Professor, MD, Ph.D. Dhc.
Pioneer of Cochlear implantation in Armenia.
Author of two monographs and more than 100 scientific articles.
Honoured doctor of Republic of Armenia.
Շուքուրյան Ա. Կ.,Միսակյան Հ. Վ.

Մ. Հերացու անվան ԵրՊԲՀ ԼՈՐ հիվանդությունների ամբիոն

Վճռորոշ բառեր՝ OSAS(obstruktive sleep apnoea syndrome), խռմփոց, պոլիսոմնոգրաֆիա

Key words: OSAS, snore, polysomnography

Ամբողջ աշխարհում բնակչության 30 տարեկանից բարձր անձանց մոտ OSAS-ը հանդիպում է 0.3 -10% [1,11,14], իսկ ըստ Young T. տպագրված սկրինինգային տվյալների, 30-60 տարեկանների մոտ այն հանդիպում է տղամարդկանց և կանանց մոտ համապատասխանաբար 24% : 9% [14], երեխաների մոտ՝ կապված հետազոտության մեթոդից տատանվում է 1.6-9.7% [3]:

Ներկայումս OSAS-ի ժամանակակից ախտորոշումն իրականացվում է կլինիկոլաբորատոր հետազոտության մեթոդներով՝ ընդգրկելով ռիսկի գործոնների հայտնաբերումը: Կլինիկայի հետազոտությունն ընդգրկում է հիվանդի գիշերային և ցերեկային գանգատների ուսումնասիրությունը: OSAS-ով երեխաների համար բնորոշ է հատկապես վարքի փոփոխությունը, ակտիվության բարձրացումը [10]: Ֆիզիկալ հետազոտությունների ժամանակ OSAS- ի առկայության մասին կարելի է ենթադրել դիմային կմախքի, ատամնածնոտային անոմալիաների առկայությամբ: Ռինոսկոպիայի, ֆարինգոսկոպիայի, լարինգոսկոպիայի միջոցով հետազոտվում է նազոֆարինքսում, օռոֆարինքսում, հիպոֆարինքսում օբստրուկցիայի առաջացմանը նպաստող պաթոլոգիական փոփոխությունները: Տոպիկական դիագնոստիկան հնարավոր է իրականացնել նաև էնդոսկոպիայի, ֆլյուորոսկոպիայի, ԿՏ, ցեֆալոմետրիկ եղանակներով: Գոյություն ունեցող մի շարք դիագնոստիկ թեսթերից, ինչպիսին են էԷԳ, էՕԳ, էՄԳ, շնչառական մկանների ակտիվության որոշումը ըստ ներկերակրախողային և ներստամոքսային ճնշման չափումների, քթային և բերանային շնչառության չափումները թերմիստորով, պնևմոտախոգրաֆիան, օքսիկապնոգրաֆիան, շնչառական աղմուկների գրանցումը, քնած ժամանակ մարմնի դիրքը և այն փոփոխելու հաճախականությունը, վերջույթների շարժունակությունը, էԿԳ, վերը նշված մի

շարք ախտորոշիչ թեսթեր իր մեջ ներառող պոլիսոմնոգրաֆիան և այլն, հնարավոր են դարձնում ախտորոշել OSAS-ը:

Գրականության մեջ կան տարբեր գնահատականներ հետազոտության մեթոդների արդյունավետության, ստացված ցուցանիշների դասակարգման, պրոգնոստիկ նշանակության և դրանց կլինիկական կիրառելիության մասին՝ տարիքից, սեռից, ուղեկցող պաթոլոգիական հիվանդություններից, բնակչության ազգային առանձնահատկություններից, հետազոտության համար ընտրած պոպուլյացիայից, ուսումնասիրության մեթոդոլոգիայից, ստացված արդյունքների վերլուծությունից և այլ գործոններից կախված [8]: Այսպես, մի շարք հեղինակներ պոլիսոմնոլոգիական հետազոտություններ կատարել են հիվանդների միայն շատ քիչ խմբի մոտ կամ հիմնականում հիմք են ընդունել հարցումային տվյալները [5]: Տարբեր հեղինակներ հետազոտությունների համար ընտրել են մի շարք օբյեկտիվ հետազոտությունների տարբեր համակցություններ, որոնց դեպքում էպիդեմիոլոգիական տվյալները շատ տարբեր են արտացոլում OSAS-ի տարածվածությունը: Սակայն միևնույն ժամանակ հետազոտության մեթոդների գերծանրաբեռնվածությունը բերում է OSAS-ի ախտորոշման բարդեցման, դժվարանում է ստացված տվյալների մեկնաբանությունը, հետազոտություններից շատերը շատ ժամանակ են պահանջում, հոգնեցնում են հիվանդներին և կլինիկական պրակտիկայում ոչ միշտ են անհրաժեշտ ու կիրառելի, իսկ արդյունքները երբեմն քիչ նշանակություն ունեն կամ հակասում են մեկը մյուսին [1]:

Այս պատճառով մեր հետազոտության նպատակն է մշակել օպտիմալ և կիրառելի կոմպլեքս ախտորոշիչ մեթոդներ, որոնցից ստացված տվյալների հիման վրա ճշտել վիրաբուժական եղանակների հիմնավորված ընտրությունը, ցուցումներն ու հակացուցումները:

Մեր հետազոտության ժամանակ OSAS-ի նախնական ախտորոշումը կատարվել է՝ ելնելով OSAS-ի ռիսկի գործոններից, որոնք են ավելցուկային քաշը [1,2,4,6,15]), հատկապես պարանոցի շրջագիծը (հաստ և կարճ պարանոցը) [6,15]), գոտկատեղի չափսը [4]), տարիքը [12], սեռը [14]), էնդոկրին(), ժառանգական կամ այլ հիվանդությունների առկայությունը [1], OSAS-ի ժառանգականության ֆակտորի առկայությունը [7], տարբեր դեղորայքերի, հատկապես սեդատիվների, քնաբերների և տրանկվիլիզատորների օգտագործումը, ալկոհոլի[1], ծխելու վատ սովորությունը [13]:Հետագայում հիվանդները ենթարկվել են կոպլեքս հետազոտության մեթոդների, որոնք ընդգրկում են կլինիկական նշանների ուսումնասիրությունը ըստ տարբեր ցուցանիշների, սպեցիֆիկ գործիքային մեթոդներով քթի, ըմպանի, կոկորդի հետազոտումը, ինչպես նաև այնպիսի ախտորոշիչ թեստեր, ինչպիսին են էԷԳ, ԷՄԳ, ԷԿԳ, պուլսօքսիմետրիան, մանիտորային զարկերակային ճնշման ուսումնասիրությունը և այլն:

Հետազոտության են ենթարկվել 4-69 տարիքային խմբի 135 հիվանդներ,որոնք ընտրվել են ինչպես պատահական՝ սկրինինգային հետազոտությամբ, այնպես էլ տարբեր պաթոլոգիաներով «Էրեբունի» ՓԲԸ ԼՈՐ բաժանմունք դիմած հիվանդները: Հիվանդները ըստ օբստրուկցիայի տեղակայման բաժանվել են 3 հիմնական խմբերի.

1 խումբ - հիվանդներ, որոնց մոտ առկա է քթային օբստրուկցիա՝ որպես քթում, քթըմպանում և հարքթային խոռոչներում պաթոլոգիական փոփոխությունների հետևանք:

2 խումբ - հիվանդներ, որոնց մոտ օբստրուկցիան հետևանք է օրոֆարինգսում տեղակայված պաթոլոգիական փոփոխությունների:

3 խումբ - հիվանդներ, որոնց մոտ հանդիպում է կոմբինացված պաթոլոգիական փոփոխություններ և քթում, քթըմպանում, և օրոֆարինգսում:

Այսպիսով, վերը նշված հետազոտությունները հնարավորություն է տալիս մշակել ալգորիթմներ ռիսկի գործոնների վերաբերյալ, ներկայացնել հետազոտության մեթոդների միջև կորելյացիան, որի հիման վրա խորհուրդ տալ մինիմալ հասանելի և կլինիկորեն կիրառելի ախտորոշիչ թեսթերի կոմբինացիա: Ըստ ստացված տվյալների հնարավոր կլինի մշակել հիմնավորված էտապային և պրակտիկ խորհուրդներ OSAS-ով հիվանդների կլինիկո-լաբորատոր ու գործիքային հետազոտությունների վերաբերիալ, հիմնավորված արագ, վաղ և պրակտիկայում կիրառելի կրիտերաներ OSAS-ի հայտնաբերման համար, ճշտել ցուցումներն ու հակացուցումները այս կամ այն վիրաբուժական եղանակի ընտրության հարցերում, որն էլ կնպաստի լուծել այս պաթոլոգիայի հետևանքով առաջացած բժշկական, սոցիալական և ռեաբիլիտացիոն խնդիրները:

Գրականություն

1.Çèëüáåð À. Ï. Ñèíäðîì ñîí íîãî àïíîý. Êëèíè÷åñêàÿ ôèçèîëîãèÿ, ëå÷åíèå, ïðîôèëàêòèêà. Èçäàòåëüñòâî Ïåòðîçàâîäñêîãî óíèâåðñèòåòà. Ï åòðîçàâîäñê 1994

2.Begle R, Badr S, Skatrud J, et al. Increased norepinephrine variability in patient with sleep apnea syndrome. Amer J Med 1995; 99: 6: 611 — 615

3.Gaultier C. Clinical and therapeutic aspects of obstructive sleep apnea syndrome in infants and children. Sleep 1992;5: 6: 36-38

4.Grunstein F, Wilcox I, Yang T, et al. Snoring and sleep apnea in men — association with central obesity and hypertension. Int J Obesity 1993; 17: 533-540

5.Jennum P,Soul A, Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnea in a Danish population age 30-60. J Sleep Res 1992;1: 240-244

6. Mayer P, Pepin J, Bettega G, et al.Relationship between body mass index, age and upper airway measurement in snorers and sleep apnea patients. Eur Respir J 1996,9: 9: 1801-1809

7.Nelson S., Hans C., Contribution of craniofacial risk factors in increasing apneic activity among obese and nonobese habitual snorers.Chest 1997; 10: 500-502

8.Quan S. F., Gillis C. New definitions of sleep disordered breathing — not et a mandate for clinical practice. Sleep 1999; 22: 662

9.Ryan P, Hilton M, Boldy D, et al. Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? Thorax 1995; 50: 9: 972-975

10.Scholle S., Rieger B., Kempez G., et al. OSA in children. Sleep and Breating.-2000; 4: 17-22щ

11. Standling J, Obstructive sleep apnea:definitions, epidemiology, and natural history.Thorax 1995;50; 683-689.

12.Ware J. C., McBrayer R. H.,Scott J. A., Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. Sleep 2000; 23: 165-170

13.Wetter D. W., Young T. B., Bidwell T. R. Et al. Smoking as a risk factor for sleep disordering breathing. Arch Intern Med 1994; 154: 2219-2224

14. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. Occurrence of sleep disordered breating among middleaged adults. N Engl J Med 1993, 328: 17: 1230-1235

15.Zohar Y, Sabo R, Strauss M, et al. Oroppharyngeal fatty infiltration in obstructive sleep apnea patient: a histologic study. Annals of Otology, Rhinology and Laryngology 1998; 107: 2: 170-174

OSAS - Ի ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Շուքուրյան Ա. Կ.,Միսակյան Հ. Վ.
Մ. Հերացու անվան ԵրՊԲՀ ԼՈՐ հիվանդությունների ամբիոն

Հետազոտության են ենթարկվել 135 հիվանդներ,որոնք ընտրվել են ինչպես պատահական՝ սկրինինգային հետազոտությամբ, այնպես էլ «էրեբունի» ՓԲԸ ԼՈՐ բաժանմունք դիմած հիվանդները: Հետազոտության ժամանակ մշակվել են ալգորիթմներ ռիսկի գործոնների վերաբերյալ, ներկայացվել հետազոտության մեթոդների միջև կորելյացիան, որի հիման վրա հնարավոր է խորհուրդ տալ մինիմալ հասանելի և կլինիկորեն կիրառելի ախտորոշիչ թեսթերի համակցում:

Современные методы диагностики СОАС

А. К. Шукурян, А. В. Мисакян
Кафедра ЛОР болезней ЕрГМУ им. М. Гераци

Исследованы 135 больных, обратившихся в ЛОР отделение “Эребуни” МЦ, а также собранных по скрининг тестам. На основании полученых результатов разработанны алгоритмы вероятности заболевания по фактором риска. Выявлена корреляции между разными методами исследования, на основании которых возможно выбрать доступно оптимальную комбинацию диагностических тестов, используемых в клинической практике.

CONTEMPORARY DIAGNOSTIK METHODS OF OSAS

A.K. Shukhuryan, A.V. Misakyan
ENT department of the YSMU

In total 135 patients were investigated, both those who have admitted to the ENT department of the Erebouni medical center, and those who have been collected using our screening tests. Based on the obtained results the algorithms of prospect of disease by risk factors are designed. The correlation was detected among various methods of examination, and on this base is possible to select an accessible and optimal combination of diagnostic tests, which are used in clinical practice.

А. К. Шукурян;
А. Г. Мартиросян.

Организация аудиологического скрининга новорожденных в Армении.

Ключевые слова: аудиологический скрининг, ОАЭ, КСВП, слухопротезирование, кохлеарная имплантация.

Диагностика и лечение тугоухости продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной оториноларингологии как в медицинском, так и в социальном плане. Несмотря на значительные успехи отохирургии, новейшие достижения научно-технического прогресса в создании современной диагностической аппаратуры, новых моделей слуховых аппаратов, число лиц со слуховыми нарушениями остается значительным, особенно среди детей и подростков.

В течении 2003 – 2006 г. в “ Эребуни ” М.Ц. ЛОР – отделении были зарегистрированы 2546 больных разного возраста, с разной степенью сенсоневральной и кондуктивной тугоухостью.

С 2006 – 2007 гг. согласно утвержденному приказу Министерства здравоохранения Республики Армения от 14.02.2007 №267 – А намечается произвести аудиологический скрининг новорожденных, который осуществится на базе аудиологических центров медицинских обьединений “Арабкир” и “ Эребуни”.

Первые годы жизни ребенка являются критическими для речи, опознования и развития социально-общественного состояния, поэтому важна ранняя диагностика нарушений слуха. До сих пор на слуховые нарушения у детей первыми обращали внимание члены семьи, многие из которых не имеют представления о возможных осложнениях и как необходимо обращаться с этими детьми.

Не диагностированные или диагностированные в поздние сроки слуховые нарушения приводят к нарушению умственного, социально-общественного развития и наконец глухонемоте.

Диагностику слуховых нарушений у детей необходимо начинать новорожденного возраста, что дает возможность вовремя обнаружить нарушения, начать реабилитационные мероприятия и вовлечь ребенка в речевую среду.

Наиболее продуктивным методом ранней диагностики является скрининг новорожденного, после чего организовано раннее и полноценное лечение.

В Республике Армения широкое внедрение аудиологического скрининга даст возможность исследовать и включить каждого новорожденного под контроль.В род.доме после рождения ребенка в течение 48 – 72 ч должно производиться иследование ОАЭ, преимушество которого является простота , быстрота, обьективность и неинвазивность для ребенка.

Ранняя диагностика детей со слуховыми нарушениями дает возможность правильно организовать лечение (слухопротезирование или кохлеарная имплантация) и дальнейшие реабилитационные мероприятия, чтобы ребенок полностью был адаптирован в обществе со слуховыми и речевыми возможностями.

В 2004г. в Республике Армения “ Эребуни ” М.Ц. в Центре Кохлеарной Имплантации были прооперированны 13 детей, из которых 2 –е постлингвальные

и 11 – прелингвальные до 4-ех лет.Послеоперационный период прошел удовлéтворительно, были организованны реабилитационные занятия. Результаты соответствовали стандартам нормы.

Если на первом этапе аудиологического скрининга будут выявлены новорожденные с подозрением на слуховые нарушения, то они должны будут вовлечены под диспансерное наблюдение данного специалиста.

Диспансерное наблюдение должно осуществляться двумя этапами.

На втором этапе исследование 3 – х месячного новорожденного производится в Республиканском Детском Аудиологическом Центре “Арабкир” М.Ц. и в Центре Кохлеарной Имплантации “Эребуни ” М.Ц. для получения более достоверного ответа. Если на этом этапе будут диагностированы дети с подозрением на слуховые нарушения, то они пройдут на третий этап исследования.

На третьем этапе 6 месячные дети должны исследоваться в Республиканском Детском Аудиологическом Центре “Арабкир” М.Ц. и в Центре Кохлеарной Имплантации “Эребуни ” М.Ц.,пройдя полноценное аудиологическое исследование (ОАЭ, DPOAE, импендансометрия, КСВП) для конечного установления и выявления степени слухового нарушения.

Новорожденные с фактором риска должны находиться под наблюдением педиатра и родителей, которые будут информированны о слуховых реакциях, встречающихся в течении 1-го года жизни и такие дети должны пройти соответствующие исследования.

Дети со слуховыми нарушениями получат соответствующее лечение (слухопротезирование) в Городском Слуховосстановительном Центре “Эребуни ” и Детском Аудиологическом Центре “Арабкир”.

Дети , которым будет показанна кохлеарная имплантация должны находиться под контролем в Центре Кохлеарной Имплантации “Эребуни ” , где будут производиться операции и дальнейшие реабилитационные мероприятия соответствующими специалистами.

Նորածինների աուդիոլոգիական սկրինինգի կազմակերպումը ՀՀ-ում
Ա.Կ. Շուքուրյան, Ա.Գ. Մարտիրոսյան

Համաձայն 2003 – 2015 թթ Մոր և մանկան առողջության պահպանման N267 -Ա հրամանների անհրաժեշտ է անցկացնել նորածինների սկրինինգ: Նորածինների աուդիոլոգիական սկրինինգը իրականացնելու է «էրեբունի» բ/կ և «Արաբկիր» բ/կ կենտրոնները: Սկրինինգը իրականացվելու է 3 փուլերով:

Եթե առաջին փուլի հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել են ԼԽԿ-ով նորածիններ, ապա նրանք ընդգրկվում են դիսպանսեր հսկողության տակ տվյալ մասնագետի կողմից:

Երկրորդ փուլում 3 ամսական երեխաների ստուգում՝ ավելի հավաստի պատասխան ստանալու համար: Եթե այս փուլում հայտնաբերվեն ԼԽԿ-ով երեխաներ, ապա նրանք կանցնեն հետազոսության երրորդ փուլ:

Երրորդ փուլում 6 ամսեկան երեխաները հետազոտվելու են՝ անցնելով լիակատար աուդիոլոգիական քննություն (ՕԱէ, DPOAE, իմպենդանսոմետրիա, КСВП) լսողության խանգարումների վերջնական հաստատման և աստիճանի որոշման համար:

ԼԽ-ով երեխաները կստանան համապատասխան բուժում՝լսողության վաղ պրոթեզավորում ,պարապմունքներ սուրդոմանկավարժի հետ:

Այն երեխաները, որոնց ցուցված կլինի կոխլեար իմպլանտացիան, ապա այդ երեխաները կգտնվեն հսկողության տակ «էրեբունի» բ/կ-ի Կոխլեար

Իմպլանտացիայի կենտրոնում, որտեղ կիրականացվեն վիրահատությունը և հետագա վերականգնողական միջոցառումները համապատասխան մասնագետների կողմից:

Organisation of audiological screening of new-borns in RA

A.K. Shucuryan, A.G. Martirosyan

The child`s first years are critical for the development of speech, cognition and social - state, that`s why to find out hearing impairment in early period is very essential.

Newborn`s early screenning is the most effective way to diagnose followed by complete treatment.

Taking into account all the above mentioned newborn`s hearing screening is to be organized in 3 stages in RA . The first examination is to be carried out in the maternity home after the birth within 48 – 72 hours, the second one under the age of 3 months, the third one at the age of 6 months in "EREBOUNI"

Medical Cochlear Implantation Centre and "ARABKIR" Medical Republic Pediatric Audiological Centre. Children with hearing impair ments will get proper treatment: acoustic hearing apparatus, cochlear implantation and corresponoling reconstructive measures.

1.European Consensus Statement on Neonatal Hearing Screening.Milan.1998

2.Katz J. Handbook of Clinical Audiology.5th Edition.2001

3.Руководство по аудиологии Я.Г. Альтман, Г.А. Таварткиладзе .Москва 2003

4.Методики эпидемиологического исследования нарушений слуха. Москва 2006

LIPID-LOWERING EFFECT OF *DL*-ALPHA-TOCOPHEROL ACETATE IN RATS FED HIGH-CHOLESTEROL DIETS

Stefka Valcheva-Kuzmanova[1], Medical Doctor, PhD in Pharmacology, Chief Assistant Professor in the Department of Medico-biological Sciences, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Varna, Bulgaria,

Stefka Valcheva-Kuzmanova[1], Krasimir Kuzmanov[2], Anna Belcheva[3]

[1]Department of Medico-biological Sciences, [2]Vivarium, Medical University – Varna, Bulgaria
[3]Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Biochemistry, Medical University – Varna, Bulgaria

Correspondence to: Stefka Valcheva-Kuzmanova, Department of Medico-biological Sciences, Medical University, 55 Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria; Tel.: +359 52 606 786 – 246; Fax.: +359 52 650019; E-mail: stefkavk@yahoo.com

Key words: dl-α-tocopherol acetate, high-cholesterol diets, plasma lipids, rats

Abstract

Studies suggest that antioxidants possess beneficial effects in reducing the risk for cardiovascular disease. *DL*-α-tocopherol acetate (TA) is a synthetic form of vitamin E, consisting of a mixture of eight diastereomers. The aim of the current study was to assess the influence of TA on plasma total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG) in rats fed a standard diet (SD) for laboratory animals and three high-cholesterol diets (ChDs) – 1%, 2% and 4%. TA was applied intraperitoneally for 30 days at a dose of 50 mg/kg. The results showed that the feeding of rats with the three ChDs induced a significant dose-dependent elevation of TC (by 27%, 38% and 48%, respectively), of LDL-C (by 156%, 190% and 190%, respectively) and of TG (by 5%, 153% and 164%, respectively). TA reduced but not significantly plasma lipids of rats fed the SD. In rats fed the ChDs TA significantly prevented the dietary-induced elevations of plasma TC, LDL-C and TG, so their levels did not differ from those of the SD-fed control rats. The HDL-cholesterol levels were not significantly influenced either by the ChDs, or by the application of TA. In conclusion, TA showed an antihyperlipidemic effect in rats with experimentally induced hyperlipidemia and could be valuable in reducing this factor of cardiovascular risk.

Introduction

Despite changes in lifestyle and the use of new pharmacologic approaches to lower plasma cholesterol concentration, cardiovascular disease continues to be the principal cause for death in many countries (Breslow, 1997). Major risk factors for cardiovascular diseases include hyperlipidemia, elevated levels of LDL cholesterol and decreased HDL cholesterol.

Oxidative stress is very important in the initiation of atherosclerosis (Witztum and Steinberg, 1991) as oxidized-LDL play a series of roles in atherosclerotic development by promoting macrophage foam cell formation, endothelial cell damage and smooth muscle cell proliferation (Berliner et al., 1997; Ross, 1999).

Vitamin E is the major lipid-soluble antioxidant in the cell antioxidant defense system. Natural vitamin E is a mixture of *d*-tocopherols and *d*-tocotrienols (α-, β-, γ-, δ-tocopherol, and α-, β-, γ-, δ-tocotrienol), synthesized only by plants. The biological effectiveness *in vivo* of the forms of vitamin E has been established as α >> β > γ > δ (Burton and Traber, 1990). There is also a widely available synthetic form, *dl*-α-tocopherol (all-rac-α-tocopherol), prepared by coupling trimethylhydroquinone with isophytol. This consists of a mixture of eight diastereomers (RRS-SSR, RRR-SSS, RSR-SRS, RSS-SRR) in approximately equal proportions (Weiser and Vecchi, 1981).

Evidence from cell cultures, as well as animal and human clinical and observational studies, strongly supports the contribution of dietary vitamin E to the maintenance of vascular function and health, in particular when it is used in combination with other dietary antioxidants, which are found in fruits, vegetables, and nuts (Meydani, 2004). There are experimental data that vitamin E prevents the elevations of plasma lipid levels in rats with high fat diet-induced hyperlipidemia (Manimegalai et al., 1993) and moderately improves lipid parameters in ovarian hormone-deficient rats (Lucas et al., 2006). In animal models of diet-induced hypercholesterolemia, where the animals are not deficient in vitamin E, α-tocopherol supplementation often decreases plasma cholesterol (Ozer et al., 1998; Phonpanichrasamee et al., 1990; Wójcicki et al., 1991). This is not always the case however; in some studies either no change (Morel et al., 1994; Parker et al., 1995; Sulli et al., 1998) or even an increase (Prasad and Kalra, 1993) in plasma cholesterol is observed.

The aim of this study was to assess the influence of the synthetic *dl*-α-tocopherol acetate (TA) on plasma total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG) in rats with dietary-induced hyperlipidemia.

Materials and methods

Animals and diets

Male Wistar rats (n = 56) with a mean weight of 220 ± 20 g at the beginning of the experiment were used. The animals were housed in plastic cages in a well ventilated room maintained at 23-25°C and on a 12/12 light/dark cycle (light 7:00-19:00). They had unrestricted access to food and drinking water.

The rats were fed either a standard commercial pellet diet for laboratory animals or one of the cholesterol-containing diets. The standard diet (SD) was prepared from wheat (30%), oats (35%), maize (15%), ground fish (6%), milk powder (6%), blood powder (2%), egg powder (1%), vitamin supplemented cod-liver oil (1.5%), yeast powder (1.5%), chalk (1%), salt (0.5%), and gelatine (0.5%). It contained by weight: 61.56% carbohydrates, 20% proteins, 3.8% fats, 0.88% lysine, 0.72% methionine/cystine, 0.82% calcium, 0.63% phosphorus, 0.39% chlorides, and 11.2% moisture. The energetic value of the diet was 294.2 kcal/100 g.

The cholesterol-containing diets (ChDs) were three types: 1% ChD, 2% ChD and 4% ChD. They were prepared as 1, 2 and 4 g cholesterol were added to 99, 98 and 96 g ground SD, respectively. Distilled water was added to obtain a substance of the consistency of thick dough. This dough was hand-rolled into 2-3 cm long forms of roughly 1 cm diameter, and dried in an oven (50°C) overnight (Sousa et al., 2002). The dried diet was then stored in dark airtight containers at 4°C for no more than a week before use in order to avoid the oxidative modification of cholesterol (Rong et al., 1999; Ahmad-Raus et al., 2002).

All procedures concerning animal treatment and experimentation were in accordance with the Guiding Principles in the Care and Use of Animals, approved by the Council of the

American Physiological Society, with European Communities Council Directives 86/609/EEC.

Chemicals

Cholesterol was from Sigma Chemical Co. (Germany) and *dl*-α-tocopherol acetate (TA) was from Merck (Germany). The standard test kits for measuring of plasma TC, HDL-C and TG were from Pointe Scientific Inc. (USA).

Experimental procedure

The experimental animals were randomly divided into eight groups of 7 rats. During the 30 days of the experiment the rats were treated intraperitoneally either with sterile sunflower oil (SO) in a volume of 2 ml/kg or with TA at a dose of 50 mg/kg as a solution in SO in a volume of 2 ml/kg. The animals of the control group were fed the SD and received SO. The rats from animal groups named SD/TA were fed the SD and treated with TA. The rats from groups named 1% ChD/SO, 2% ChD/SO, and 4% ChD/SO were fed the 1% ChD, 2% ChD and 4% ChD, respectively, and treated with SO. The rats from groups named 1% ChD/TA, 2% ChD/TA, and 4% ChD/TA were fed the respective ChD and treated with TA.

Biochemical assays

After 30 days of feeding, the rats were fasted overnight. The next day the animals were anaesthetized with diethylether and blood was collected from the sublingual veins. It was centrifuged at 2000 x g for 10 min and plasma was obtained. The plasma TC, HDL-C and TG (mmol/l) were measured with an automatic analyzer (RA 1000 - Technicon – USA). TC was measured by the enzymatic colorimetric cholesterol oxidase-p-aminophenazone (CHOD-PAP) method, HDL-C – by the direct method without precipitation, TG – by the enzymatic colorimetric glycerol-3-phosphate oxidase-p-aminophenazone (GPO-PAP) method. LDL-C was calculated using the Friedwald formula (Friedwald et al., 1972):

LDL-C = TC – HDL-C – VLDL-C; VLDL-C was calculated as 0.456 x TG concentration .

Statistical analysis

Results are presented as mean ± SEM. The data were tested by one-way ANOVA, followed by Dunnett's multiple comparison post test. Two independent groups were compared by Student's *t*-test. All analyses were performed using GraphPad Prism statistical software. A level of $p < 0.05$ was considered significant.

Results and discussion

Applied to SD-fed rats TA caused a tendency for reduction of plasma TC, LDL-C, HDL-C and TG but the changes were not statistically significant compared to the control levels (Fig. 1, 2, 3, 4).

The feeding of rats with the three kinds of ChDs caused a dose-dependent elevation of plasma TC (by 27%, 38% and 48%, respectively) which was significant in the 2% ChD/SO group ($p < 0.05$ vs control) and in the 4% ChD/SO group ($p < 0.01$ vs control) (Fig. 1). TC levels for rats from groups 1% ChD/TA, 2% ChD/TA and 4% ChD/TA did not differ significantly from the control and were significantly lower compared to the 1% ChD/SO group ($p < 0.01$), 2% ChD/SO group ($p < 0.01$) and 4% ChD/SO group ($p < 0.05$), respectively (Fig. 1).

The three ChDs induced significant increases ($p < 0.01$ vs control) in plasma LDL-C by 156%, 190% and 190%, respectively (Fig. 2). Plasma levels of LDL-C for rats from 1%

ChD/TA, 2% ChD/TA and 4% ChD/TA groups did not differ significantly from the control and were significantly lower ($p <$

Fig. 1.

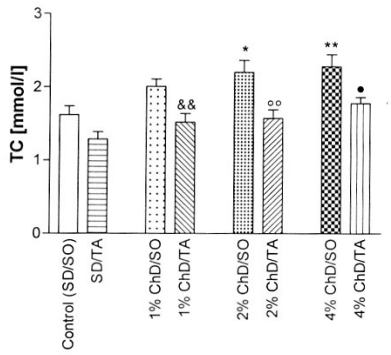


Fig. 1. Plasma levels of total cholesterol (TC) for rats fed a standard diet (SD) or a cholesterol-containing diet (1% ChD, 2% ChD or 4% ChD) and treated with sunflower oil (SO) or dl-α-tocopherol acetate (TA).
$^{*}p < 0.05$ vs control; $^{**}p < 0.01$ vs control; $^{\&\&}p < 0.01$ vs 1% ChD/SO; $^{°°}p < 0.01$ vs 2 % ChD/SO; $^{•}p < 0.05$ vs 4% ChD/SO

Fig. 2.

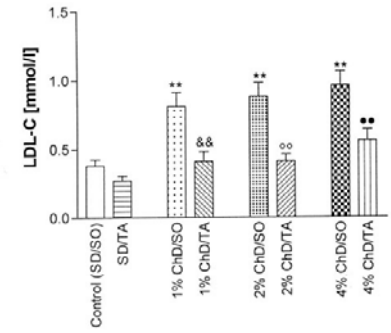


Fig. 2. Plasma levels of LDL-cholesterol (LDL-C) for rats fed a standard diet (SD) or a cholesterol-containing diet (1% ChD, 2% ChD or 4% ChD) and treated with sunflower oil (SO) or dl-α-tocopherol acetate (TA).
$^{**}p < 0.01$ vs control; $^{\&\&}p < 0.01$ vs 1% ChD/SO; $^{°°}p < 0.01$ vs 2 % ChD/SO; $^{••}p < 0.01$ vs 4% ChD/SO

0.01) compared to the 1% ChD/SO, 2% ChD/SO and 4% ChD/SO groups, respectively (Fig. 2).

Neither the feeding of rats with the ChDs, nor the treatment with TA caused any significant changes in plasma HDL-C levels (Fig. 3)

The feeding of rats with the three kinds of ChDs caused a dose-dependent plasma TG elevation (by 5%, 153% and 164%, respectively) which was significant ($p < 0.01$ vs control) in the 2% ChD/SO and 4% ChD/SO groups (Fig. 4). TG for rats from groups 1% ChD/TA, 2% ChD/TA and 4% ChD/TA did not differ significantly from the control and were significantly lower

Fig. 3.

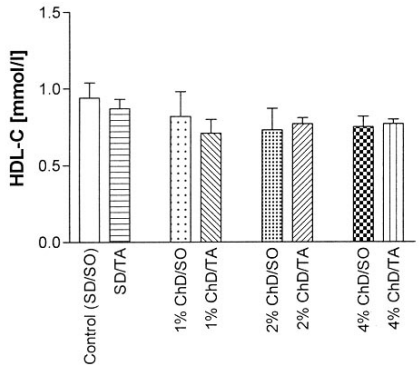


Fig. 3. Plasma levels of HDL-cholesterol (HDL-C) for rats fed a standard diet (SD) or a cholesterol-containing diet (1% ChD, 2% ChD or 4% ChD) and treated with sunflower oil (SO) or dl-α-tocopherol acetate (TA).

Fig. 4.

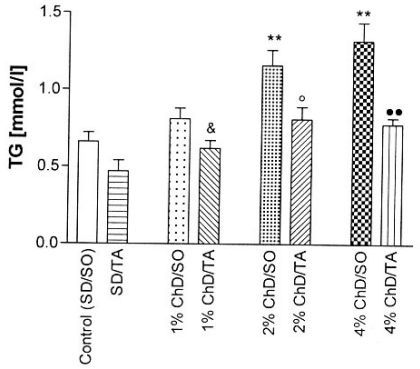


Fig. 4. Plasma levels of triglycerides (TG) for rats fed a standard diet (SD) or a cholesterol-containing diet (1% ChD, 2% ChD or 4% ChD) and treated with sunflower oil (SO) or dl-α-tocopherol acetate (TA).
***p < 0.01 vs control; &p < 0.05 vs 1% ChD/SO; °p < 0.05 vs 2 % ChD/SO; ••p < 0.01 vs 4% ChD/SO*

compared to the 1% ChD/SO group ($p < 0.05$), 2% ChD/TA group ($p < 0.05$) and 4% ChD/SO group ($p < 0.01$), respectively (Fig. 4).

There are data that the 30 days feeding of rats with a 1% ChD (Nakayama et al., 1981; Fushimi et al., 2006; Gorinstein et al., 2006), 2% ChD (Yang and Koo, 2000) and 4% ChD (Raij et al., 1997; Yang and Koo, 2000; Deepa and Varalakshmi, 2006) are suitable experimental models of hyperlipidemia. In our experiment these ChDs induced significant dose-dependent elevations of plasma TC, LDL-C and TG and did not induce significant changes in the concentrations of plasma HDL-C.

As our results showed, in rats fed the ChDs TA (50 mg/kg) significantly hindered the elevation of plasma TC, LDL-C and TG and did not cause significant changes in plasma HDL-C. The TA dose was chosen on the basis of our yet unpublished data that this dose showed the best lipid-lowering effects in 1% ChD-fed rats. The effect of TA on plasma lipids in our experiment was similar to other authors' data on the effects of α-tocopherol acetate (Paul et al., 1989) and vitamin E (Khoja et al., 1994) in rats fed high-cholesterol diets.

The cholesterol-lowering effect of TA might be due to its effect of the LDL receptor, a cell surface protein which plays an important role in controlling blood cholesterol. Pal et al.

(2003) demonstrated a specific, concentration-dependent biphasic "up then down" effect of α-tocopherol on the LDL receptor of highly differentiated hepatocytes (HepG2 cells). The biphasic nature of the LDL receptor response explains why in animals made hypercholesterolaemic by diet, α-tocopherol supplementation can result in a decrease (Ozer et al., 1998), an increase (Prasad and Kalra, 1993) or no change (Morel et al., 1994; Sulli et al., 1998) in plasma cholesterol. The decrease occurs only in animals whose vitamin E level prior to supplementation is lower than optimal. If we suppose that the effect of the synthetic TA is similar to that of α-tocopherol, the administration TA in our experiment might have resulted in an increase of LDL receptor activity leading to a decrease in plasma cholesterol.

Vitamin E influences the activity of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase which is the rate-limiting enzyme in cholesterol synthesis. Choi et al. (2001) and Park et al. (2001) demonstrated in rats that this enzyme activity was significantly lowered by the dietary vitamin E. This might also be the effect of the synthetic TA.

Conclusion

In our study TA hindered the elevation of plasma lipid levels in rats fed three high-cholesterol diets. Thus TA might have a beneficial effect in reducing hyperlipidemia and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease.

Acknowledgement: We thank the Department of Clinical Laboratory, Medical University – Varna, Bulgaria, for determining the plasma lipid levels.

References

1. Ahmad-Raus RR, Abdul-Latif ES, Mohammad JJ. 2001. Lowering of lipid composition in aorta of guinea pigs by Curcuma domestica. *BMC Complement Altern Med* 1: 6.
2. Berliner J, Leitinger N, Watson A, Huber J, Fogelman A, Navab M. 1997. Oxidized lipids in atherogenesis: formation, destruction and action. *Thromb Haemost* 78: 195-199.
3. Breslow JL. 1997. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nat Med* 3: 600-601.
4. Burton GW, Traber MG. 1990. Vitamin E: antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability. *Annu Rev Nutr* 10: 357-382.
5. Choi MS, Do KM, Park YS, Jeon SM, Jeong TS, Lee YK, Lee MK, Bok SH. 2001. Effect of naringin supplementation on cholesterol metabolism and antioxidant status in rats fed high cholesterol with different levels of vitamin E. *Ann Nutr Metab* 45: 193-201.
6. Deepa PR, Varalakshmi P. 2006. Favourable modulation of the inflammatory changes in hypercholesterolemic atherogenesis by a low-molecular-weight heparin derivative. *Int J Cardiol* 106: 338-347.
7. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502.
8. Fushimi T, Suruga K, Oshima Y, Fukiharu, Tsukamoto Y, Goda T. 2006. Dietary acetic acid reduces serum cholesterol and triacylglycerols in rats fed a cholesterol-rich diet. *Br J Nutr* 95: 916-924.
9. Gorinstein S, Leontowicz M, Leontowicz H, Jastrzebski Z, Drzewiecki J, Namiesnik J, Zachweija Z, Barton H, Tashma Z, Katrich E, Trakhtenberq S. 2006. Dose-dependent influence of commercial garlic (Allium sativum) on rats fed cholesterol-containing diet. *J Agric Food Chem* 54: 4022-4027.
10. Khoja SM, Marzouki ZMH. 1994. Effect of vitamin C and E intake on plasma lipid concentrations in rats. *Ann Saudi Med* 14: 371-374.
11. Lucas EA, Chen T-Y, Chai SC, Devareddy L, Juma S, Wei C-I, Tripathi YB, Daggy BP, Hwang D-F, Arjmandi BH. 2006. Effect of vitamin E on lipid parameters in ovariectomized rats. *J Med Food* 9: 77-83.

12. Manimegalai R, Geetha A, Rajalakshmi K. 1993. Effect of vitamin E on high fat diet induced hyperlipidemia in rats. *Ind J Exp Biol* 31: 704-707.
13. Meydani M. 2004. Vitamin E modulation of cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 1031: 271-279.
14. Morel DW, Llera-Moya M, Friday KE. 1994. Treatment of cholesterol-fed rabbits with dietary vitamins E and C inhibits lipoprotein oxidation but not development of atherosclerosis. *J Nutr* 124: 2123-2130.
15. Nakayama S, Sakashita M, Nishimura T, Sakamoto K. 1981. Variation of lipids in rats fed a cholesterol diet. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 78, 91-107.
16. Ozer NK, Sirikci O, Taha S, San T, Moser U, Azzi A. 1998. Effect of vitamin E and probucol on dietary cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. *Free Rad Biol Med* 24: 226-233.
17. Pal S, Thomson AM, Bottema CDK, Roach PD. 2003. α-Tocopherol modulates the low density lipoprotein receptor of human HepG2 cells. *Nutr J* 2: 3-9.
18. Park YB, Do KM, Bok SH, Lee MK, Jeong TS, Choi MS. 2001. Interactive effect of hesperidin and vitamin E supplements on cholesterol metabolism in high cholesterol-fed rats. *Int J Vitam Nutr Res* 71: 36-44.
19. Parker RA, Sabrah T, Cap M, Gill BT. 1995. Relation of vascular oxidative stress, α-tocopherol, and hypercholesterolemia to early atherosclerosis in hamsters. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 349-358.
20. Paul J, Bai NJ, Devi GL. 1989. Effect of vitamin E on lipid components of atherogenic rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **59**, 1989, 35-39.
21. Phonpanichrasamee C, Komaratat P, Wilairat P. 1990. Hypocholesterolemic effect of vitamin E on cholesterol-fed rabbit. *Internat J Vit Nutr Res* 60: 240-244.
22. Prasad K, Kalra J. 1993. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis: effect of vitamin E. *Am Heart J* 125: 958-973.
23. Raij L, Hayakawa H, Coffee K, Guerra. 1997. Effect of doxazosin on endothelial dysfunction in hypercholesterolemic/antioxidant deficient rats. *Am J Hypert* 10: 1257-1262.
24. Rong JX, Shen L, Chang YH, Richters A, Hodis HN, Sevanian A. 1999. Cholesterol oxidation products induce vascular foam cell lesion formation in hypercholesterolemic New Zealand white rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2179-2188.
25. Ross R. 1999. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126.
26. Sousa RV, Santos PCF, Bambirra EA, Vieira EC, Alvares-Leite JI. 2002. Nutritional characteristics of Amazonian fish fat (Colossoma macropomum) and its effect on lipid metabolism of rats fed hypercholesterolemic diets. *Ciênc Tecnol Aliment* 22: 88-93.
27. Sulli KC, Sun J, Giraud DW, Moxley RA, Driskell JA. 1998. Effects of β-carotene and α-tocopherol on the levels of tissue cholesterol and triglyceride in hypercholesterolemic rabbits. *J Nutr Biochem* 9: 344-350.
28. Weiser H, Vecchi M. 1981. Stereoisomers of alpha-tocopheryl acetate-characterization of the samples by physico-chemical methods and determination of biological activities in the rat resorption-gestation test. *Int J Vitam Nutr Res* 51: 100-113.
29. Witztum JL, Steinberg D. 1991. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 88: 1785-1792.
30. Wójcicki J, Rózewicka L, Barcew-Wiszniewska B, Samochowiec L, Juzwiak S, Kadlubowska D, Tustanowski S, Juzyszyn Z. 1991. Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 87: 9-16.
31. Yang TT, Koo MW. 2000. Chinese green tea lowers cholesterol level through an increase in fecal lipid excretion. *Life Sci* 66: 411-423.

COMPARISON BETWEEN THE TOXICITY OF DOXORUBICIN AND DOXORUBICIN-CONTAINING NANOPARTICLES IN RATS

Trifon Georgiev Chervenkov, MD
Senior assisstant in biochemistry since 2005
Speciality in Biochemistry 2006

T. Chervenkov, D. Ivanova, D. Gerova, B. Galunska*, V. Gerov, M. Simeonova[a] and T. Yankova

Medical University of Varna, Department of Preclinical, Clinical pharmacology and Biochemistry,

55 Marin Drinov Street, 9002 Varna, Bulgaria

[a]Bulgarian Academy of Science, Institute of Polymers,

Acad. G. Bonchev blvd., block 103A, 1113 Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

Polymer nanoparticles have been developed as a therapeutic challenge to achieve an improved and even site-specific drug delivery systems. The biodegradable polybutyl-2-cyanoacrylate nanoparticles (PBCN) have been proposed as polymer colloidal cytostatics drug carriers. The aim of the present study was to explore the applicability of PBCN for attenuation of the cytostatic's adverse effects. Doxorubicin and doxorubicin-containing nanoparticles (3.5 mg/kg body weight) were administered i.p. to healthy male Wistar rats and their acute toxicity on liver and kidney and effect on blood parameters were assessed in comparison with nanoparticles-treated and non-treated animals. Body weight and weight of kidney decreased non-significantly after administration of doxorubicin and doxorubicin-containing PBCN, the reduction of the weight being more pronounced in doxorubicin-treated animals (7% and 18% vs. controls respectively). The weight of other internal organs (liver and spleen) increased after administration of doxorubicin and doxorubicin-containing PBCN, while no changes in hearts' weights were measured. Doxorubicin induced a significant reduction in erytrocytes' number ($p<0.01$) and hemoglobin content ($p<0.001$) as compared to the control animals. Doxorubicin-containing PBCN similarly induced a reduction but to a less extent ($p<0.05$) in the same parameters. The cytostatic did not significantly change serum creatinin, uric acid and urea content and liver aminotransferases' activities in both groups, which could be explained

* Corresponding author: Dr. Bistra Galunska e-mail: bistra.galunska@gmail.com

by the low administered dose. These results demonstrate that the toxicity of doxorubicin bound to PBCN was lower than that of free doxorubicin. We suggest that a higher dose of administration of the cytostatic could possibly reveal more pronounce differences.

1. Introduction

Classical anti-cancer drugs in addition to the therapeutic effect on malignant cells cause severe toxicity in normal tissue, leading to side effects such as mucositis, hair loss, and myelosupression.

One of the ways to reduce the adverse effects of the conventional chemotherapy is to achieve selectiveness by using macromolecular polymeric systems for drug delivery [1-3]. Such polymeric systems are the soluble N-(2-hydroxyprolyl)methacrylamide (HPMA) system and the biodegradable poly-2-butyl cyanoacrylate nanoparticles (PBCN). Macromolecular polymeric systems, containing cytostatics display a tumor selective deposition by a mechanism which has been termed the enhanced permeability and retention (EPR) effect [4]. The EPR effect has been attributed to the unusual 'leaky' vasculature of the tumor tissue. It allows preferential extravasation of macromolecules which do not readily cross the tight endothelial barrier found in most tissues. Tumor tissue is also deficient in terms of an effective lymphatic drainage system and this leads to retention of the macromolecular polymeric drug formulations.

Cytostatics bound to HPMA polymers are not liberated in plasma and the drug molecules are biologically inactive which reduces their toxicity [5]. After internalization of the nanoparticles and their exposure to the intracellular lysosomal enzymes active drugs are released. This uptake of macromolecular prodrugs is most probably the reason why such drug delivery systems have a potential to overcome the P-glycoprotein cell surface membrane efflux pump, responsible for the multiple drug resistance (MDR) phenotype [6]. This mechanisms probably applies also for PBCN drug systems. Other advantages of PBCN as drug carriers inlude low toxicity [7], biocompatibility and biodegradability and easy way preparation.

PBCN nanoparticles as other colloidal carriers are rapidly removed from the bloodstream by the reticuloendothelial system (RES) [8]. The main target tissues of PBCN are liver, spleen and bone marrow. The effect of cytostatics included in PBCN on biochemical and hematological parameters has not been studied. The aim of the present study was to explore the applicability of doxorubicin encapsulated in PBCN for attenuation of the cytostatic's adverse effects.

2. Materials and methods

2.1. Experimental Animals

The experiments were performed in accordance with the guidelines of Home Office for Care and Use of Laboratory Animals with a strong consideration for ethics of animal experimentation. Healthy male Wistar rats, weighing 200-275 g, were fed *ad libitum*. Animals were randomized in 4 groups each containing 10 animals. Controls were treated with polymerisation medium, containing 0.2% (w/v) citric acid (POCH, Poland) and 0.8% (w/v) dextran 40 (Pharmachim, Bulgaria). Second group (NP) was treated with empty PBCN (100 mg/kg, 20 mg/ml), third group (DOX) was treated with free doxorubicin (3.5 mg/kg, 0,7 mg/ml) and fourth group (NP+DOX) – with PBCN loaded with doxorubicin in the same doses and concentrations. Each substance was administered in a single dose by intra-peritoneal injection. Animals were observed for a period of 72 hours for any adverse effects and weighed every day. After that the animals were anaesthetised with diethyl ether and sacrificed by rapid decapitaiton and exsanguination. Internal organs were weighted and macroscopically examined for any abnormalities.

2.2. Hematological and biochemical examinations

Blood was taken from the jugular vein and divided into portions. EDTA as anticoagulant was added to the first portion and the blood was used for hematological assays. Red blood cell (RBC) count and hemoglobin concentration were determined using kits from Hospitex, Italy. The second blood portion was centrifugated at 1500 rpm, at room temperature, and the collected serum was used for biochemical assays. Aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT) activities, uric acid and urea content were determined in serum using kits from LaChema, Czech Republic.

2.3. Statistical analysis

Mean values and their standard deviations (S.D.) were calculated for each group. Mean values were compared using Student's t-test. A value of $p<0.05$ was considered to be statistically significant.

3. Results and discussion

3.1. Changes in body weight and weights of internal organs

A nonsignificant decrease in body weight in the animals treated with free doxorubicin and with PBCN-containing doxorubicin was established at the end of experimental period (Fig. 1). Similarly, Gelperina and coauthors [9] also found a nonsignificant decrease of body weight after single i.v. injection of 4.5 mg/kg free and polysorbate 80 coated PBCN containing doxorubicin.

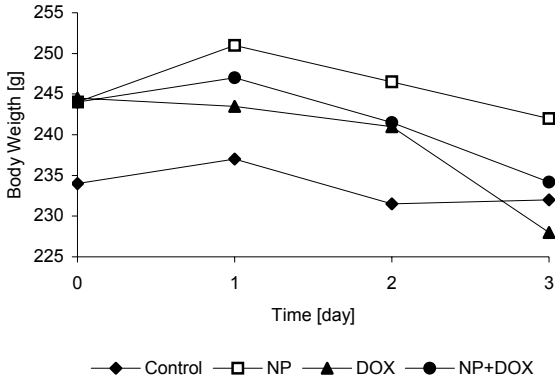


Fig 1. Effect of empty PBCN, free doxorubicin and PBCN-doxorubicin on body weight of healthy rats after single intraperitoneal administration (n=10)

A single dose of 3.5 mg/kg of free doxorubicin and of doxorubicin encapsulated in PBCN induced an increase in spleen weight by 10.3% and 11.3% respectively as compared to the controls. The same dose caused a decrease in kidney weight by 17.9% in doxorubicin-treated animals and induced no changes in animals treated with PBCN-doxorubicin. Liver and heart weights were increased in the animals treated with PBCN-doxorubicin by 9,8% and 6,3%, respectively.

Treatment with a single dose of empty PBCN caused an increase in spleen and liver weights (14% and 7.1% respectively) and no changes in the kidney and heart weights.

As the main target tissues for PBCN are considered to be liver, spleen and bone marrow (Simeonova, 2003), this may account for the increase in spleen and liver weights.

3.2. Changes in hematological parameters

The most pronounced changes induced by free and PBCN-doxorubicin were established in the hematological parameters (Table 1). RBC count in both free and PBCN-doxorubicin treated animals was significantly decreased as compared to the controls. For the free doxorubicin treated group the decrease was by 7.1% ($p<0.01$) and for the PBCN-doxorubicin treated group – by 2.9% ($p<0.05$). The difference between both groups was also significant ($p<0.05$).

Table 1. Effect of empty PBCN, free doxorubicin and PBCN-doxorubicin on RBC count and hemoglobine content of healthy rats after single intraperitoneal administration (n=10)

Experimental groups	RBC [x10^{12}/l]	Hb [g/l]
Control	5.52±0.16	187.0±8.6
NP	5.39±0.24	184.4±7.5
DOX	** 5.12±0.27	*** 169.0±11.2
NP+DOX	* 5.35±0.16	* 178.6±4.9

* - $p<0.05$, ** - $p<0.01$, *** - $p<0.001$ as compared to the control group.

Similar changes were found in hemoglobine concentrations – they increased by 9.7% ($p<0.001$) for the free doxorubicin treated group and by 4.5% ($p<0.05$) for the PBCN-doxorubicin treated group as compared to the controls. A significant difference was established between the hemoglobine concentration of both groups ($p<0.05$).

The statistically significant difference in the hematological parameters of free and PBCN-contained doxorubicin treated groups suggests that the polymer modified drug has a reduced hematological toxicity on rats as compared to free doxorubicin. Empty PBCN in the administered dose did not show hematological toxicity in healthy rats as compared to the control animals.

3.3. Biochemical parameters

A statistically nonsignificant increase in the uric acid (by 6.9%), urea (by 19.7%) and creatinine (by 8.5%) serum concentrations associated to kidney functioning was established for the free doxorubicin treated group as compared to the controls (Table 2). The values of the same parameters for the PBCN-doxorubicin treated group were very close to those of the controls, suggesting a reduced kidney toxicity of the PBCN-doxorubicin formulation. Probably an administration of higher doses of doxorubicin would reveal statistically significant differences.

Table 2. Effect of empty PBCN, free doxorubicin and PBCN-doxorubicin on uric acid, urea and creatinine concentrations in serum of healthy rats after single intraperitoneal administration (n=10)

Experimental groups	Uric acid [µM]	Urea [mM]	Creatinine [µM]
Control	99.6±50.4	6.41±1.06	84.1±6.9
NP	91.7±22.2	5.45±1.11	83.6±12.6
DOX	106.5±26.7	7.68±1.71	91.2±13.8
NP+DOX	98.4±13.7	6.29±1.19	83.6±10.3

ALAT and ASAT serum activities, used for assessment of liver function did not change in all experimental groups as compared to the controls (Table 3). These results may also be attributed to the low single dose used.

Table 3. Effect of empty PBCN, free doxorubicin and PBCN-doxorubicin on serum ALAT and ASAT activities of healthy rats after single intraperitoneal administration (n=10)

Experimental groups	ALAT [μkat/l]	ASAT [μkat/l]
Control	0.49±0.10	0.96±0.23
NP	0.45±0.09	0.92±0.18
DOX	0.43±0.08	0.96±0.16
NP+DOX	0.41±0.11	0.93±0.16

4. Conclusions

Macromolecular polymeric drug delivery systems are extensively studied as a tools for improving of the terapeutic index and reduction of the systemic drug toxicity. In this study PBCN particles were used as carriers for doxorubicin. Empty PBCN did not show hematological or biochemical toxicity in healthy rats at the administered dose. A reduced hematological toxicity was established at the administered low doses of PBCN-doxorubicin as compared to free doxorubicin. Further differences in the biochemical parameters could be probably achieved by the administration of higher dozes of free and polymer bound cytostatic.

5. References

[1] Gulyaev, A.E., Gelperina, S.E., Skidan, I.N., Antropov, A.S., Kivman, G.Y., Kreuter, J., *J. Pharm Res.*, **16**, 1564, 1999.

[2] Oh, I., Lee, K., Kwon, H.Y., Lee, Y.B., Shin, S.C., Cho, C.S., Kim, C.K., *Int J Pharm.*, **181**, 107, 1999.

[3] Soma, C.E., Dubernet, C., Bentolila, D., Benita, S., Couvreur, P., *Biomaterials*, **21**, 1, 2000.

[4] Maeda, H., and Matsumura, Y., *CRC Crit Rev Ther Drug Carrier Sys*, **6**, 193, 1989.

[5] Duncan, R., Coatsworth, J.K., and Burtles, S., *Human & Experimental Toxicology*, **17**, 93, 1998.

[6] Rihova, B., and Kubackova, K., *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **4**, 311, 2003.

[7] Kante, B., Couvreur, P., Dubois-Krack, G., De Meester, C., Guiot, P., Roland, M., Mercier, M., and Speiser, P., *J. Pharm. Sci.*, **71**, 786, 1982.

[8] Simeonova, M., Antcheva, M., and Chorbadjiev, K., *Biomaterials*, **24**, 313, 2003.

[9] Gelperina, S.E., Khalansky, A.S., Skidan, I.N., Smirnova, Z.S., Bobruskin, A.I., Severin, S.E., Turowski, B., Zanella, F.E., Kreuter, J., *Toxicology Letters*, **126**, 131, 2002.

USAGE OF LOWER LIMB VEINS IN THE RECONSTRUCTIVE VASCULAR SURGERY – AN ORIGINAL METHOD FOR QUANTITATIVE AND QUALITATIVE ASSESSMENT

Dimitar Stavrev, MD
Department of Anatomy, Histology and Embryology
Prof. Paraskev Stoyanov Medical University of Varna

Д-р Димитар Георгиев Ставрев родился 27 сентября 1961г. в Варне. Окончил факультет медицины в Медицинском институте городе Варна в 1987г. В 1993г. выбрал специальность «Анатомия, Гистология и Цитология». В первые три года работал как детский врач. С 1990 до сих пор преподаватель в Медицинском университете в городе Варна. В эти годы работал преподавателем в Русенском университете и в коледжах в Варне и Добриче. В период 1998-2000 гг. был начальником ЦСМП /центр скорой медицинской помощи Варненской области/ и руководителем центра переквалификации скорой помощи в северо-восточной Болгарии . С 1994 является лектором в Болгарском Красном Кресте (БЧК), где обучает водных спасателей. Автор более 30 научных публикаций и участник 42 конференций.

D. Stavrev, G. Marinov
Department of Anatomy, Histology and Embryology
Prof. Paraskev Stoyanov Medical University of Varna, Varna BG-9002, Bulgaria

INTRODUCTION

Venous autoplastic material used in reconstructive vascular surgery on the occasion of chronic ischemic vascular disease should present with definite properties (20). Their assessment is of particular importance when it deals with a venous autograft taken from a region characterized by a latent or manifested ischemia (1,2,4,6-10,15). Lower limb veins represent a classical example in this respect as they are often exposed to ischemia of different degree depending on the predilection localization of the ischemic process (14). When clarifying this problem of undoubted practical significance one should pay a special attention to the processes of remodeling of the wall of *vena saphena magna* (VSM) in chronic arterial insufficiency of the lower limb (CAILL) (9,14) that is the autograft of 'first choice' for the infrapatellar bypass (13,16) and of second one for the coronary bypass (3). However, one is not allowed to neglect some of the rest lower limb veins as potential alternative autoplastic material, too (18, 25). In spite of the progress in the research devoted to the processes of venous wall remodeling in CAILL one needs to apply both qualitative and quantitative methods of examination in order to obtain a more complete idea about this event (6). For that purpose, we elaborated a complex method for such an assessment of these processes and discuss these results in the present paper.

MATERIAL AND METHODS

The study covered a biopsy material taken intraoperatively from the patients with CAILL in the Clinic of Vascular Surgery, St. Anna University Hospital of Varna, during the vascular reconstruction of the arterial vascular bed by using an autologous saphenous bypass from the same extremity (of II-III or of III-IV degree), or during amputation because of

gangrene of the limb (of III-IV or IV degree). The biopsy specimens from VSM of 16 patients and from *vena femoralis* (VF) of 6 patients was fixed in 10% formalin. Representative areas of each vein were cut and impregnated in paraffin or histowax. Five μm-tick histological sections were stained with hematoxylin-eosin, orcein, AZAN and after the methods of van Gieson and of Mallory. The histological preparations were studied and filmed by means of OLYMPUS BX50 microscope provided with a video-camera. The results obtained in the course of previous investigations in the Department of Anatomy, Histology and Embryology, Prof. P. Stoyanov Medical University of Varna, of VSM and VF on cadaver material taken from extremities without any evidence of affected vascular system served as controls (24).

The suggested complex method for qualitative and quantitative evaluation of the processes of remodeling of the venous wall placed under the conditions of CAILL includes the following characteristics of the vessels:

1. Assessment of the luminal surface of the vessel - state of the endothelium, presence of fibrin coating or of thrombotic masses on it or related to it.

2. Ratio between vascular intima thickness and media thickness.

3. Presence and arrangement of smooth muscle cells (SMC) in the intima, media and adventitia as well as qualitative and quantitative alterations in them.

4. Remodeling of elastic and collagen structures in the different vascular tunics.

5. Presence and state of *vasa vasorum* and their distance from the vascular lumen.

RESULTS AND DISCUSSION

1. Assessment of the luminal surface of the vessel

By means of light microscope, on histological sections one assessed:

- the integrity of the endothelium;
- the amount, kind and shape of the nuclei of the endothelial cells and the distances between them;
- the presence of fibrin coatings and/or thrombotic masses.

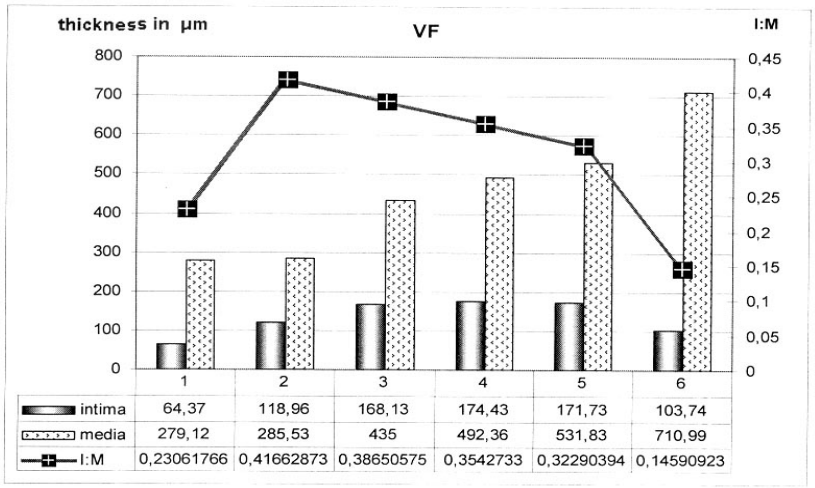
2. Ratio between vascular intima thickness and media thickness.

We assessed quantitatively by using Image Tool 3.00 software (The University of Texas Health Science Center in San Antonio) microphotographs from representative areas of the venous wall. The software was preliminarily calibrated with the optic system of OLYMPUS BX50 microscope by using of object micrometer. The thicknesses of both tunics of the wall such as intima and media were measured. These tunics were well differentiated while it was impossible to exactly estimate the external borderline of the adventitia at all. The measurement was clockwise performed in a radial direction at regular distances around the circumference of the vessel. With the intima, the distance from the most internal contour of the luminal endothelium to the most inner contour of the circular muscular layer of the media was measured; with the media, the distance from the most inner contour of the circular muscular layer to the most outer contour of the circular muscular layer was measured. In order to methodologically specify the necessary number of estimations, on some vessels the thickness of the intima and media was measured in two ways - in 30 consecutive areas along the whole circumference of the vessel and then compared with measurements performed in parallel on the same vessels in 10 consecutive areas along the whole circumference of the vessel. The results obtained were documented in working tables and further processed and analyzed. The minimal and maximal values, the arithmetic mean and standard deviation concerning the field and individual were calculated for each vessel.

In biomedical and clinical studies, the evaluation of absolute values only enhances the risk of ‘misrepresentations’ or errors because of the presence of individual, age, gender, race and other peculiarities of the single patients. Along with this, one should render an account of the purely technological peculiarities related to the equipment and the conditions

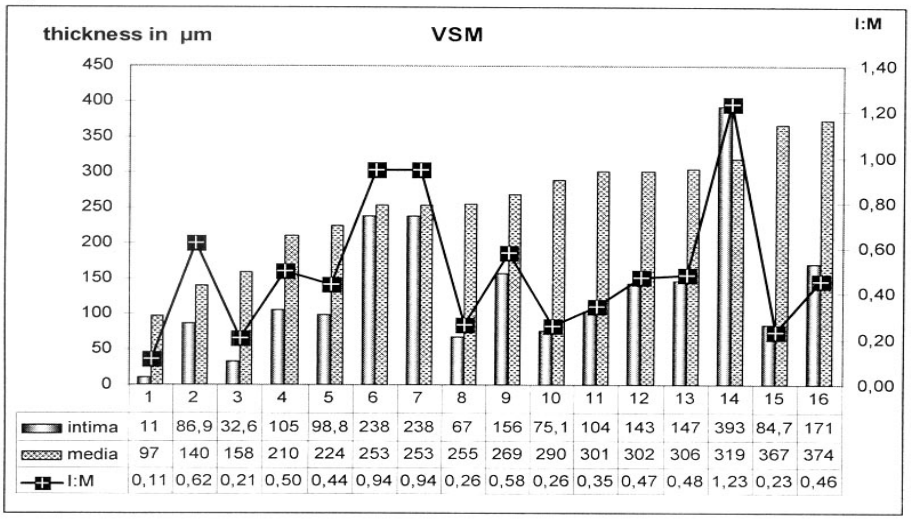
for taking the material. This has motivated us to suggest the usage of the index of 'ratio of intima thickness to media thickness' (I:M) as a parameter of high reliability concerning the alterations of the vascular walls. By means of Excel software of Microsoft the results were transferred into the corresponding tables, the index was calculated and graphically represented as shown on Fig. 1 and Fig. 2

Fig.1



In addition to the calculation of the above described variables such as arithmetic mean and standard deviation, some methods for studying the

Fig. 2

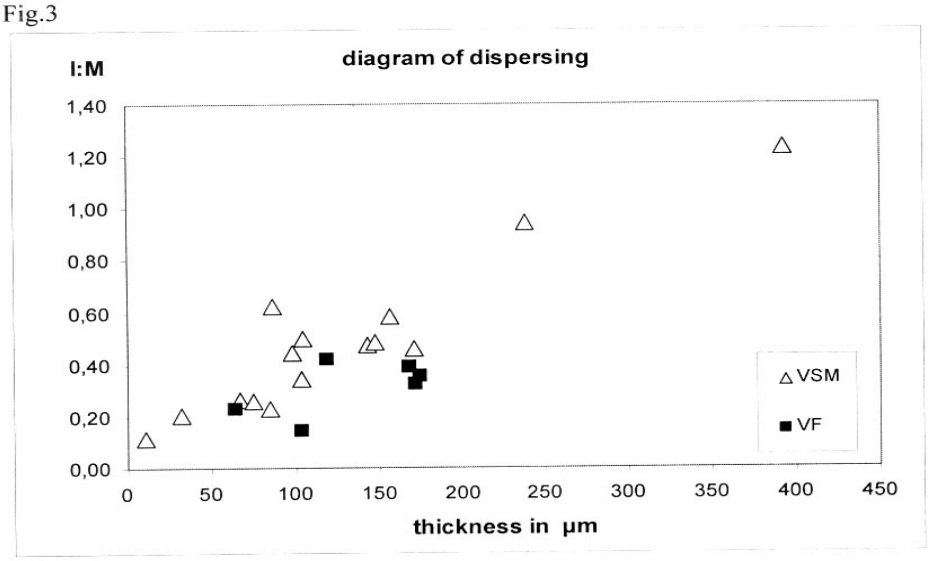


causative relationships such as 'scatter plot' and Pearson's correlation coefficient were applied (26).

The scatter plot demonstrates visually by grouping of the dots the presence, kind and strength of the existing dependences

(Fig.3).

Fig.3



Our investigations clearly indicate the positive correlation between the I/M ratio and the intima thickness as well as the absent correlation between this ratio and the media thickness as one observes a random dots' scatter.

Pearson's correlation coefficient R is a summarized index of the degree of dependence between two factors and it is calculated after the formula:

$$Correl(X,Y) = \frac{\sum (x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sqrt{\sum (x-\bar{x})^2 \sum (y-\bar{y})^2}}$$

The evaluation of the result was done after most commonly used the next scale (26):

stage of correlation	**I**
slight correlation	0 < R < 0,3
moderate correlation	0,3 < R < 0,5
considerable correlation	0,5 < R < 0,7
high correlation	0,7 < R < 0,9
very high correlation	0,9 < R < 1,0

With these lower limb vessels, Pearson's correlation coefficient R demonstrates a strong and very strong correlation of the I/M ratio to the intima thickness. Concerning the media, the indications are of a poor correlation after both scales, respectively.

The method for assessment of the ratio between the venous intima thickness and the venous media thickness suggested by us shows that when the intima thickness of VSM is below 100 µm the ratio varies between 0,10 and 0,25; when the media thickness is between 100 µm and 200 µm this ratio increases and varies between 0,25 and 0,6 while when the intima thickness is over 200 µm this ratio can increase even more than 1,2. When the intima

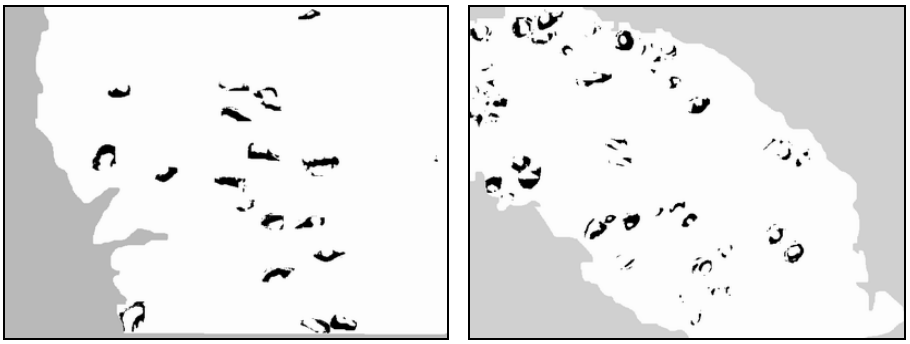
thickness of VF is below 100 μm the ratio is between 0,10 and 0,25 while when the media thickness is between 100 μm and 200 μm this ratio increases and varies between 0,25 and 0,45.

3. Presence and arrangement of the SMC in the intima, media and adventitia as well as qualitative and quantitative alterations in them.

The localization, shape and grouping of the SMC in the three venous tunics were established by using a light microscope. A special attention was paid to the longitudinally oriented SMC in the intima of VSM. For measurement purposes, 3 cells each from 3 different filmed fields, i. e. a total of 9 cells from each one of both patients' groups according to the severity of the disease were chosen. Two diameters were measured, the smallest diameter and the biggest one, and their arithmetic mean was calculated. The following values were obtained through the measurement of the mean size of the cells: a mean transversal diameter of the vascularized cell of 7,98 μm in the patients with reconstruction and a mean transversal diameter of the vascularized cell of 7,71 μm in the veins from amputated limbs. These data do not, however, demonstrate any reliable differences.

Lipid droplet accumulation into the myocytes represents an essential element of the process of venous wall remodeling in CAILL (8). These droplets were microscopically evaluated and filmed according to proper magnifications. A special method for their quantitative analysis making use of the "Image J" software (The National Institutes of Health, USA) was elaborated. Within the image, some areas from the intima and adventitia were selected as there was no significant accumulation of lipid droplets in the myocytes in the media. From this image, the graphic distribution of the surface under evaluation in the shape of mask was extracted (Fig. 4). By using the function for analysis, from the mask the surface of the examined matter was estimated. The relative share of lipid infiltration can be presented as follows: 1) ratio between the surface of the lipid incorporations and the whole field under examination; 2) ratio between the surface of the lipid incorporations and the nuclei of the cells stained in blue; 3) ratio between the surface of the lipid incorporations and that one stained in red (eosin).

Fig. 4



As the eosin staining covers various objects from the preparations under examination some of which are not directly related to the percentage of lipid sedimentations looked for, the first and third ratio are characterized by a very high error and for that reason, we consider them ineffective. The most precise assessment is obtained with the objects of a good contrast which are stained in blue, i.e. the nuclei. That is why the second ratio, i.e. the ratio between the surface of the lipid incorporations and the surface of the cellular nuclei is most precise. That is why, in our opinion, the second should be considered basic. When applying this method we obtained objective data about the different degree of lipid vacuolization of SMC

within the single tunics of VSM wall.

4. Remodeling of elastic and collagen structures in the different vascular tunics.

Our microscopic results show that the elastic skeleton of the vascular wall relatively preserves its structure. At places, a doubled inner elastic membrane (IEM) while at other ones an IEM stratified into more layers was observed. In these cases, the presence of incorporation of organized thrombotic masses could be assumed. In our opinion, this finding should be taken into consideration when classifying the alterations in the venous wall intima.

Along with intima thickening the amount of collagen fibres in it increases, too. Their concentration augments in the direction from the lumen to the periphery. Numerous, relatively densely aggregated longitudinal collagen fibres in the adjacent areas close to the media have been established. In the media itself, the fibrillary elements are situated among the circular smooth muscle layers thus forming with them a united spatial structure. In this tunic, a relatively more outlined presence of the elastic fibres with VF than with VSM has been observed. In the adventitia, there are numerous collagen and elastic fibres that form a lot of large and dense bundles of different orientation. The fibrillary structures do not display any alterations visible under the light microscope.

5. Presence and state of *vasa vasorum* and their distance from the vascular lumen.

In VSM media, *vasa vasorum* of different extent of permeability can be observed. They reach up to the internal parts of the media but at places, even to the borderline with the intima. The mean distance of *vasa vasorum* visualized by this method of investigation to the lumen is 155 μm. *Vasa vasorum* in the media of deep veins are relatively small in size and reach up to the middle of this tunic.

CONCLUSION

In a previous paper we demonstrated that the good autoplastic material used in the reconstructive vascular surgery with ischemic vascular disease should possess several important properties (20) such as:

1. To possess a free, well endothelium-covered lumen of sufficient diameter.

2. The tunics of the venous wall such as intima, media, and adventitia should be well developed as the mechanical properties of the autograft depend on them.

3. The SMC should be minimally damaged. Although some SMC are destroyed during the so-called ‘reversed’ saphenous vein bypass graft their presence within the wall is important not only from the viewpoint of their contractile properties but also of their involvement in the metabolism of the extracellular matrix of the wall.

4. The fibrillary components of the extracellular matrix should be well preserved as:

- the elastic skeleton determines the elastic properties of the wall that are of particular importance under the conditions of arterial blood flow;
- the collagen skeleton determines the maximal threshold of stretching of the wall and its strength.

5. In the case of the so-called ‘in situ’ saphenous vein bypass graft the presence of preserved *vasa vasorum* is, probably, an additional advantage, too.

6. The inflammatory infiltration of the wall should be avoided.

During the progression of CAILL, the walls of both VSM and VF undergo an advancing remodeling (9,10,20). It is manifested by a considerable augmentation of the thickness of the media and, especially, of that of the intima (19-22). The SMC demonstrate signs of progressive lipid degeneration (8,20,30). The infiltration of the wall with inflammatory cells occurs as an exception only (20). In this respect, our method for assessment of the processes of wall remodeling can successfully be used. When applied with the VSM and FV under the conditions of CAILL this method enables a detailed evaluation of the qualities of these two veins. In the case of CAILL they preserve relatively well its structure and especially their elastic and collagen structures. This is one of the reasons for the good qualities of VSN as an autograft along with the possible potential of VF in this respect

despite the significant damage of the SMC in these veins (20,21,28). In principle, during the course of CAILL the alterations of the thickness and structure of the media of the venous wall are considerably less manifested than those of the intima (20,21,28). This media stability preserves to a great extent its biomechanical properties which are of primary significance for its adaptation to the conditions of the arterial blood flow. In addition, some vacuolized SMC are seen in the media as an exception only in these venous vessels examined in the present study while, in contrast, they are much more abundant in the intima and relatively numerous in the adventitia. This is, probably, due to the circumstance that, ontogenetically, the media is an older structure than the intima of the vessel (11,12). In our opinion, autografts of lower values of the ratio, e. g. up to about 0,5-0,6 for VSM and up to about 0,4-0,45 for VF should be preferred as in such cases the media represents the basic tunic of the wall.

References

1. Cheanvechai C, Effler DB, Hooper JR, Eschendruch EM, Sheldon WC, Sones FM, Levin HS, Hawk WA. The structural study of the saphenous vein. Ann Thorac Surg 1975;20(6):636-645.
2. Egan TJ, Nur A, Anderson MC, Corcoran M, O'Driscoll J. Preoperative evaluation of saphenous vein suitability as an arterial graft. Vasc Surg 1984;2:229-233.
3. Higuchi Y, Hirayama A, Shimuzu M, Sakakibara T, Kodama K. Postoperative changes in angiographically normal saphenous vein coronary bypass grafts using intravascular ultrasaund. Heart Vessels 2002;17:57-60.
4. Hofer H, Mihatsch MJ, Guggenheim R, Amsler B, Hasse J, Graedel E. Morphologic studies in saphenous vein grafts for aorto-coronary bypass surgery. Part I: Morphology of the graft using ordinary surgical preparation techniques. Thorac Cardiovasc Surgeon 1981;29:32-37.
5. Kanellaki-Kyparissi M, Koliakou K, Marinov G, Knyazev V. Histological study of the arterial and vein grafts before their use in aortocoronary by-pass grafting. Hellenic Journal of Cardiol 2005;46:21-30.
6. Langes K, Hort W. Intimal fibrosis (phlebosclerosis) in the saphenous vein of the lower limb: a quantitative analysis. Virchows Archiv A, Pathol Anat 1992;421:127-131.
7. Langes K, Körfer R, Bircks W, Hort W. No effect of saphenous intimal thickness on patency of aorta-coronary bypass grafts. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;88(2):304-306.
8. Marinov G R. Lipid droplets in the myocytes of the venous vessel wall in arterial occlusive lower limb disease. Verh Anat Ges 80, Anat Anz 1986;80(Suppl.):605-606.
9. Marinov G, Knyazhev V, Trosheva M. Some morphological peculiarities of the long saphenous vein with obliterating diseases of the lower limb. Scripta Scientifica Medica 1987;24:30-35.
10. Marinov G, Marinova Tz. Particularités ultrastructurales des noyaux des cellules musculaires lisses de la paroi veineuse dans l'artériosclérose oblitérée des extrémités inférieures. Archives de l'Union Médicale Balkanique (Bucarest) 1989;25(5-6):472-473.
11. Marinov G. The vascularization of some major venous walls of the leg. First Jubilee National Scientific Conference of Postgraduates, Sofia, 19-20 April 1967. Proceedings, Sofia, Medicina i Fizkultura. 1967;165-170.
12. Marinov GR. Age peculiarities in the vascularization of the walls of the major veins of the leg. Scripta Scientifica Medica 1968;7(3):13-21.
13. Merrell GA, Gusberg RJ. Infrainguinal bypass conduit: Autogenous or synthetic - A national perspective. Vascular and Endovascular Surgery 2002;36(4):247-262.

14. Mompeo B, Ortega F, Samiento L, Castano I. Ultrastructural analogies between intimal alterations in veins from diabetic patients and animals with STZ-induced diabetes. Ann Vasc Surg 1999;13(3);294-301.
15. Moskowitz SE, Lewis BS, Milo S, Amar R. Selection of saphenous vein bypass graft diameter to support patency of the stenosed coronary artery. Cardiovasc Res 1979;13:370-376.
16. Nasr MK, McCarthy RJ, Budd JS, Horrocks M. Infrainguinal bypass graft patency and limb salvage rates in critical limb ischemia: Influence of the mode of presentation. Ann Vasc Surg 2003;17(3):on line.
17. Porto LC, Azizi MA, Pelajo-Machado M, Matos da SP, Lenzi HL. Elastic fibers in saphenous varicose veins. Angiology, 2002;53(2):131-140.
18. Schulman ML, LG Schulman, A.M Liedo-Perez. Unusual Autogenous Vein Grafts. Vasc Surg 1992;26:257-264.
19. Stavrev D, Marinov G, Kniaghev V. Quantitative intima-media relations in the wall of the femoral artery and vein in patients with hronic lower limb arterial ischemia. Acta Morphologica and Anthropologica 2006;13 (In press).
20. Stavrev D, Marinov G, Knyazhev V. Remodeling of the great saphenous vein wall in obliterative atherosclerosis of the lower limb. Angiology&Vascular Surgery 2003;VI(1):30-39.
21. Stavrev D, V Knyazhev, G Marinov. Intimal remodeling of the great saphenous vein in patients with chronic arterial insufficiency of the lower limb – comparisson with intimal remodeling of femoral artery. In: "85th Anniversary of the Department of Anatomy and Histology, Medical University of Sofia. Anatomical Collection." (Sofia) 2003:84-86.
22. Stavrev D, G Marinov, V. Knyazhev. Femoral Vein Wall Remodeling in Chronic Arterial Insuffiency of the Lower Limb Acta Morphologica and Anthropologica 2004;10:78-82.
23. Stavrev D, G Marinov, V.Knyazhev. Intimal remodeling of the great saphenous vein in patients with chronic arterial insufficiency of the lower limb – comparison with intimal remodeling of femoral artery. In: "85th Anniversary of the Department of Anatomy and Histology, Medical University of Sofia. Anatomical Collection." (Sofia) 2003; pp.84-86.
24. Stoinov N, Marinov G, Vankov V. A comparative study of the wall structure of the superficial veins of the upper and lower limbs as regards to their use as plastic material in recostructive vascular surgery. XV National Congress of Bulgarian Anatomical Society, Stara Zagora, 2001. Abstracts, pp.88-89.
25. Yukizane, T., K. Okadome, H. Eguchi, Y. Muto, K. Sugimachi. Isotopic study of the effects of platelets on development of intimal thickening in autologous vein grafts in dogs. Br J Surg 1991;78:297-302.
26. Грънчарова Г, П Христова. Медицинска статистика. Издателски център ВМИ-Плевен 2004:84-106
27. Ставрев Д. Промени в структурата на стената на бедрената артерия при пациенти с хронична артериална недостатъчност на долния крайник. Количествен анализ. Известия на Съюза на Учените-Варна, секция "Медицина и екология" 2/2004-1/2005: (In press).
28. Ставрев Д, В Княжев, Г Маринов. Ремоделиране на медията и адвентицията на голямата подкожна вена при пациенти с хронична артериална недостатъчност на долния крайник - съпоставка с ремоделирането на бедрената артерия. Известия на Съюза на Учените-Варна, секция "Медицина и екология" 2001/2-2002/1:10-15.
29. Ставрев Д., Г Маринов, В Княжев. Ремоделиране на Vena saphena magna и Vena femoralis при пациенти с хронична артериална недостатъчност на долните крайници (ХАНДК) Известия на Съюза на Учените-Варна, секция "Медицина и екология" 2003/2-2004/1:9-14.
30. Ставрев Д, Г Чучуганов. Количествена оценка на степента на липидна дегенерация на миоцитите в съдовите стени при Хронична Артериална Недостатъчност на Долните

Крайници (ХАНДК). Русенски университет “Ангел Кънчев”. Научни трудове 2006;45(5.4):128-131.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:
Dimitar Stavrev, MD
Department of Anatomy, Histology and Embryology
Prof. Paraskev Stoyanov Medical University of Varna,
55 Marin Drinov street
Varna BG-9002, Bulgaria
E-mail:dgstavrev@abv.bg

Майкл С. Блэйсс
Michael S. Blaiss
From the Department of Pediatrics and Medicine, University of Tennessee Health Sciences Center College of Medicine

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА В ПОЛЬЗУ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОЗА НОСА

J Allergy Clin Immunol 2005, Dec, 116:1272-1274

Ключевые слова: Полипоз носа; эндоназальные кортикостероиды; полип; топический; мометазона фуроат

Key words: Nasal polyposis; intranasal corticosteroids; polyp; topical; mometasone furoate nasal spray

Abbreviation used: MFNS - Mometasone furoate nasal spray (Nasonex® - Schering-Plough/USA)

Считается, что полипоз носа встречается приблизительно у 4% общей популяции. К его симптомам относятся заложенность носа, выделения из носа, в т.ч. гнойные, и стекание выделений из носа в носоглотку. Более чем у 75% пациентов наблюдается ухудшение функции обоняния или полная ее утрата. Полипоз носа характеризуется преимущественно эозинофильным воспалением неизвестной причины. Он часто ассоциируется с астмой, гиперчувствительностью к аспирину и муковисцидозом.

Одним из вероятных механизмов развития полипоза носа является бактериальная колонизация полости носа, обуславливающая синтез и освобождение энтеротоксинов, воздействующих как суперантигены, стимулируя местную иммунную систему. Ключевым признаком двустороннего полипоза носа, встречающегося приблизительно у 90% взрослых с данным заболеванием, являются смешанные клеточные инфильтраты с преобладанием эозинофильных. Также имеются повышенные уровни медиаторов воспаления, таких как ИЛ, эотаксина и эозинофильного катионного белка.

Пациенты с полипозом носа продолжают оставаться клинической проблемой для лечащего врача: мы до сих пор полностью не понимаем ни воспалительных и инфекционных патологических механизмов, лежащих в основе формирования полипов, ни сложных взаимосвязей с хроническим риносинуситом, также до сих пор не идентифицированы оптимальные средства для достижения стойкого уменьшения величины полипов и связанной с ними симптоматики.

Подходы к лечению полипоза носа, как правило, включают хирургическое вмешательство, медикаментозное лечение или комбинацию обеих тактик, выбор часто зависит от предпочтений врача и его опыта. До настоящего времени в арсенале доказательств нет достаточного количества адекватно спланированных исследований, которые предоставляли бы узкому специалисту или врачу первичного звена доказательства в пользу оптимального метода лечения.

Хирургическое вмешательство выполняется преимущественно эндоскопически с целью устранения заложенности носа и восстановления аэрации слизистой оболочки

околоносовых пазух, что способствует выздоровлению больных тканей. Хотя к положительным сторонам хирургического метода относятся облегчение симптомов и улучшение качества жизни, преимущества операции относительно медикаментозного лечения все же не доказаны. И действительно, частота рецидива после эндоскопического вмешательства на околоносовых пазухах достигает 60% в среднем 2 года спустя, а вероятность успешного результата зависит от многих факторов. Они включают гиперчувствительность к аспирину, астму и специфические для пациента анатомические зоны обструкции, например, латерализацию средней носовой раковины. Кроме того, тяжелые осложнения эндоскопических вмешательств на околоносовых пазухах, такие как ликворея или периорбитальная гематома, встречаются приблизительно у 1% пациентов, а незначительные осложнения – в 5-6% случаев.

Учитывая инвазивную природу любой хирургической операции в комбинации с неизбежным риском и необходимостью послеоперационного восстановления, недавно опубликованные «Европейские рекомендации по лечению риносинусита и полипоза носа» 2005 года советуют назначать медикаментозное лечение эндоназальными кортикостероидами при легком/умеренном полипозе носа, оставляя хирургические методы для более тяжелых случаев. Кроме того, поскольку полипоз носа патологией слизистой оболочки с образованием плотных эозинофильных инфильтратов, прицельное действие кортикостероидов на патофизиологические механизмы воспаления является обоснованием лечения, независимо от того, рассматривается ли при этом вопрос хирургического вмешательства.

Влияние эндоназальных кортикостероидов на величину полипов носа и назальные симптомы впервые исследовали Мигинд и соавт. в 1970-х гг. Впоследствии были опубликованы результаты как минимум 10 плацебо-контролированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности эндоназальных кортикостероидов при полипозе носа, четко представленных в «Европейских рекомендациях по лечению риносинусита и полипоза носа». В целом упомянутые исследования свидетельствуют, что эндоназальные кортикостероиды эффективны для лечения полипоза носа, однако доказательства ограничены небольшим числом пациентов или короткой продолжительностью исследований. Только 4 исследования продолжительностью от 6 до 12 недель включали более 100 лиц. Наиболее длительное исследование (26 недель) включало только 55 субъектов, рандомизированных на один из трех методов лечения.

Интересно, что данные исследования засвидетельствовали различные эффекты стероидной терапии на симптомы, объективные показатели и величину полипов. В большинстве случаев отмечался статистически значимый регресс всех назальных симптомов и уменьшение заложенности носа под действием эндоназальных кортикостероидов; однако несущественное влияние на обонятельную функцию было зафиксировано только в нескольких крупных исследованиях. Хотя о существенном уменьшении величины полипов сообщалось и в исследованиях будесонида, исследования флутиказона пропионата (назального спрея или назальных капель), в свою очередь, не засвидетельствовали влияния на величину полипов. Скорость пикового назального инспираторного потока, объективного показателя заложенности носа, в целом улучшалась, независимо от того, достигалось ли существенное уменьшение величины полипов. Данные находки свидетельствуют, что объективная оценка заложенности носа и субъективная оценка назальных симптомов могут быть, по крайней мере частично, отдельными процессами. Кроме того, результаты отражают необходимость комбинировать различные методы оценки эффективности лечения полипоза носа.

Доказательная медицина подразумевает внедрение доказательств из наилучших исследований в клиническую практику. Краеугольным камнем доказательной

медицины является действенное, влиятельное и пригодное доказательство. Хотя количество исследований, оценивающих эффекты эндоназальных кортикостероидов при полипозе носа, возрастает, доказательная база насчитывает мало крупномасштабных исследований с выраженным эффектом, результаты которых можно было бы перенести на клиническую практику. Однако в этом номере журнала J Allergy Clin Immunol 2005 Смол и соавт. упоминают о 2-х крупномасштабных, многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролированных клинических исследованиях по оценке эффективности и безопасности эндоназального кортикостероида мометазона фуроата у пациентов с полипозом носа. Одно из них до настоящего времени является крупнейшим контролированным исследованием подобного типа с участием 354 пациентов с легким/умеренным двусторонним полипозом носа. Данное испытание предоставило убедительные доказательства того, что описанная тактика лечения действенна при полипозе носа.

В данном исследовании больных рандомизировали на 4-месячное лечение 200 мкг мометазона фуроата (МФНС) или плацебо, назначавшиеся 1 или 2 раза в день. Первичными конечными точками являлись: 1) изменение величины двустороннего полипоза в баллах от исходного уровня до конечной точки (при осмотре через 4 месяца или на момент послднего визита) и 2) изменение степени заложенности носа в баллах на протяжении первого месяца лечения по сравнению с исходной.

На протяжении 4-месячного периода величина полипов уменьшилась в среднем на 27% ($p \leq 0{,}001$) и 22% ($p \leq 0{,}01$) при лечении 1 рвд или 2 рвд МФНС соответственно в противовес 12% в группе плацебо. Степень заложенности носа уменьшилась на протяжении 1 месяца лечения на 21% ($p = 0{,}001$) и на 26% ($p < 0{,}001$) при лечении 1 рвд или 2 рвд МФНС соответственно в противовес 12% в группе плацебоё Когда данные параметры оценили вместе (доля лиц с ≥1-балльным уменьшением величины полипов + доля лиц с ≥0,5-балльным улучшением заложенности носа), то получили 43% и 57% пациентов группы 1 рвд или 2 рвд МФНС соответственно, достигших улучшения, по сравнению с 34% пациентов группы плацебо.

Общая ценность данного исследования высока, оно дает весомое и важное основание, на котором можно оценить пригодность МФНС в клинической практике. Однако особый интерес представляет улучшение обоняния, о котором сообщается в данном исследовании, и в частности потому, что о подобном эффекте не сообщалось в других исследованиях, даже если и наблюдалось уменьшение величины полипов.

Мы ожидаем дальнейших исследований МФНС по оценке влияния данного препарата на необходимость хирургического вмешательства, на качество жизни, а также на работоспособность лиц с полипозом носа. Наряду с углублением наших знаний о патофизиологических механизмах это может способствовать развитию и освещению потенциальной роли эндоназальных кортикостероидов при полипозе носа.

Обобщение

Пациенты с полипозом носа продолжают оставаться клинической проблемой для лечащего врача. Подходы к лечению полипоза носа, как правило, включают хирургическое вмешательство, медикаментозное лечение или комбинацию обеих тактик. Учитывая инвазивную природу любой хирургической операции в комбинации с неизбежным риском и необходимостью послеоперационного восстановления, недавно опубликованные «Европейские рекомендации по лечению риносинусита и полипоза носа» 2005 года советуют назначать медикаментозное лечение эндоназальными кортикостероидами при легком/умеренном полипозе носа, оставляя хирургические методы для более тяжелых случаев. Назонекс (мометазона фуроат) производства компании Шеринг-Плау/США – является эффективным назальным кортикостероидом,

который статистически достоверно уменьшает размер назальных полипов, что доказано многочисленными клиническими исследованиями.

«Expanding the evidence base for the medical treatment of nasal polyposis»

Patients with nasal polyposis continue to remain a clinical problem for the attending physician. Approaches to nasal polyposis treatment, as a rule, include surgical intervention, medical treatment or a combination of both tactics. Taking into account invasion nature of any surgical operation in combination with an inevitable risk and necessity of postsurgucal follow-up, the recently published «European recommendations on treatment of rhynosynusitis and polyposis» of 2005 advise a usage of intranasal corticosteroids at mild/moderate nasal polyps, abandoning surgical methods for more heavy cases. Nasonex (mometasone furoate) of production of company Schering-Plough/USA – is effective intranasal corticosteroid which diminishes the size of nasal polyps, that proved by numerous clinical researches.

Քթի պոլիպոզի դեղորայքային բուշման օգտին հավելյալ ապացույցներ

Քթի պոլիպոզով հիվանդները շարունակում են մնալ բուժող բժշկի համար որպես կլինիկական պրոբլեմ: Բուժման մեթոդները ներառում են վիրահատական միջամտություն, դեղորայքային բուժում կամ երկուսի զուգակցումը: Հաշվի առնելով յուրաքանչյուր վիրահատական միջամտություն ինվազիվ բնույթը՝ զուգակցվա ծ ռիսկով և հետվիրահատական վերականգնման անհրաժեշտությունը, 2005թ. տպագրված “ Ռինոսինուսիտի և քթի պոլիպոզի բուժման եվրոպական ուղեցույցը” առաջարկում է էնդոնազալ կորտիկոստերոիդների նշանակումը քթի պոլիպոզի թույլ և միջին արտահայտվածության դեպքում՝ թողնելով վիրահատական միջամտությունը ավելի ծանր դեպքերի համար: Շերինգ-Պլաու ամերիկյան դեղագործական ընկերության Նազոնեքս (մոմետազոն) դեղամիջոցը հանդիսանում է նազալ կորտիկոստերոիդ, որը ստատիստիկորեն հավաստի փոքրացնում է քթի պոլիպների չափսերը, ինչը ապացվել է բազմաթիվ կլինիկական փորձարկումներով:

References

1. Tripathi A, Patterson R. Impact of allergic rhinitis treatment on quality of life. Pharmacoeconomics 2001;19:891–899.
2. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition,epidemiology, pathophysiology, detection,and diagnosis. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S2–S8.
3. D’alonzo GE Jr. Scope and impact of allergic rhinitis. J Am Osteopath Assoc 2002;102:S2–S6.
4. Bachert C. Persistent rhinitis – allergic or nonallergic? Allergy 2004;59(Suppl. 76):11–15; discussion 15.
5. Rachelefsky GS. National guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:296–305.
6. Fokkens WJ. Nasal corticosteroids, first choice in moderate to severe allergic rhinitis. What prevents general practitioners
from using them? Allergy 2003;58:724–726.
7. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758– 764.
8. Fireman P. Allergic rhinitis. Atlas of allergies. Philadelphia, PA: JB Lippincott Co., 1991:9.2–9.18.
9. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management

of Rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:463–468.
10. The Allergy Report. The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2000.
11. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. Allergy 2004;59:406–414.
12. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J, Pragma. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). Allergy 2003;58:672–675.
13. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S147– S334.
14. Naclerio RM. Allergic rhinitis. N Engl J Med 1991;325:860–869.
15. Naclerio R. Clinical manifestations of the release of histamine and other inflammatory mediators. J Allergy Clin Immunol 1999;103:S382–S385.
16. Piette V, Bousquet C, Kvedariene V, Dhivert-Donnadieu H, Crampette L, Senac JP. Sinus CT scans and mediator release in nasal secretions after nasal challenge with cypress pollens. Allergy 2004;59:863–868.
17. Hansen I, Klimek L, Mosges R, Hormann K. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:159–163.
18. Malm L. Measurement of nasal patency. Allergy 1997;52:19–23.
19. Roper Public Affairs Group of NOP World. Impact of nasal congestion among allergic rhinitis sufferers. May– June 2004.
20. Blaiss MS. Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2000;21:7–13.
21. Ferguson BJ. Influences of allergic rhinitis on sleep. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:617–629.
22. Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S750–S756.
23. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. Sleep 1997;20:608–613.
24. Ryden O, Andersson B, Andersson M. Disease perception and social behavior in persistent rhinitis: a comparison between
patients with allergic and nonallergic rhinitis. Allergy 2004;59:461–464.
25. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000;105:S605–S609.
26. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy 2005;60:583–601.
27. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis. Rhinol Suppl 2005;18:1–87.
28. Bachert C, Hormann K, Mosges R et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis.
Allergy 2003;58:176–191.
29. Shapiro GG, Rachelefsky GS. Introduction and definition of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992;90:417– 418.
30. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA. Antimicrobial treatment guidelines for
acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130: 1–45.
31. Christodoulopoulos P, Cameron L, Durham S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease. II: Upper airway disease. J Allergy Clin Immunol 2000;105:211–223.
32. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. Allergy 2003;58:1235–1243.

33. Downie SR, Andersson M, Rimmer J et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. Allergy 2004;59:320–326.
34. Furness G. A breath of fresh air. PJB Publications Ltd. Scripmag, 2004.
35. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population- based study. The Copenhagen Allergy Study. Allergy 2002;57:1048–1052.
36. Greisner WA III, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. Allergy AsthmaProc 1998;19:185–188.
37. Taramarcaz P, Gibson PG. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. Clin Exp Allergy 2004;34:1883–1889.
38. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. Allergy 2003;58:691–706.
39. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000;105:S599–S604.
40. Bousquet J, Van Cauwenberge P. A critical appraisal of _evidence-based medicine_ in allergy and asthma. Allergy 2004;59(Suppl. 78):12–20.
41. Round Table Discussion. The health and economic impact of rhinitis. Am J Manag Care 1997;3:S8–S18.
42. Corey JP, Houser SM, Ng BA. Nasal congestion: a review of its etiology, evaluation, and treatment. Ear Nose
Throat J 2000;79:690–693.
43. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR. Requirements for medications
commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Allergy 2003;58:192–197.
44. Bousquet J, Lund VJ, Van Cauwenberge P, Bremard-Oury C, Mounedji N, Stevens MT. Implementation of guidelines
for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. Allergy 2003;58:733–741.
45. Transgrud AJ, Whitaker AL, Small RE. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. Pharmacotherapy 2002;22:1458–1467.
46. Mygind N, Nielsen LP, Hoffmann HJ, Shukla A, Blumberga G, Dahl R et al. Mode of action of intranasal corticosteroids.
J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl. 1):S16–S25.
47. Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:182–191.
48. Meltzer EO. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of _one linked airway disease_. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:176–185; quiz 85–87.
49. Storms WW. Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis: the possible role of leukotrienes. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:131–140.
50. Frieri M, Therattil J, Chavarria V, Cosachov J, Kumar NS, Wang SF et al. Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81:431– 437.
51. Berkowitz RB, Bernstein DI, Laforce C, Pedinoff AJ, Rooklin AR, Damaraju CR et al. Onset of action of mometasone
furoate nasal spray (NASONEX) in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1999;54:64–69.
52. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, Capano D, Chen R, Lutz C et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. Allergy Asthma Proc 1999;20:167–172.

53. Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. Arzneimittelforschung 1998;48:956–960.
54. Schering-Plough. Once-a-day Nasonex_ Clinical Monograph.
55. Meltzer EO, Jalowayski AA, Orgel HA, Harris AG. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. J Allergy Clin Immunol 1998;102:39–49.
56. Hebert JR, Nolop K, Lutsky BN. Oncedaily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic
rhinitis: an active- and placebo-controlled study. Allergy 1996;51:569–576.
57. Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, Kaiser H, Melamed J, Pedinoff A et al. A placebo- and active-controlled randomized
trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. J Allergy Clin Immunol 1996;98:724–731.
58. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. 194-079 Study Group. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:370–378.
59. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:416–421.
60. Stuck BA, Blum A, Hagner AE, Hummel T, Klimek L, Hormann K. Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. Allergy 2003;58:1195.
61. Bronsky EA, Aaronson DW, Berkowitz RB, Chervinsky P, Graft D, Kaiser HB et al. Dose ranging study of mometasone
furoate (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:51–56.
62. Drouin M, Yang WH, Bertrand B, Van Cauwenberge P, Clement P, Dalby K et al. Once daily mometsone furoate
aqueous nasal spray is as effective as twice daily beclomethasone dipropionate for treating perennial allergic rhinitis
patients. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;77:153–160.
63. Williams JW Jr, Aguilar C, Cornell J, Chiquette ED, Makela M, Holleman DR et al. Antibiotics for acute maxillary
sinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2003;2:CD000243. Review.
64. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hoffman JR, Sande MA et al. Principles of appropriate antibiotic
use for acute rhinosinusitis in adults: background. Ann Intern Med 2001;134:498–505.
65. Scheid DC, Hamm RM. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: Part II. Treatment. Am Fam Physician 2004;70:1697–
1704.
66. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute
recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. J Allergy Clin Immunol 2000;106:630–637.
67. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW et al. Effective dose range of mometasone
furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:271–278.
68. Meltzer EO, Bachert C, Rikken G, Staudinger H, Bloom M. Efficacy and safety of 200 lg QD or 200 lg BID mometasone furoate nasal spray vs amoxicillin vs placebo in the treatment of acute rhinosinusitis. Poster. Amsterdam, The Netherlands: EAACI, 2004.

69. Mygind N. Advances in the medical treatment of nasal polyps. Allergy 1999;54(Suppl. 53):12–16.
70. Bachert C, Van Zele T, Gevaert P, de Schrijver L, Van Cauwenberge P. Superantigens and nasal polyps. Curr Allergy
Asthma Rep 2003;3:523–531.
71. Settipane GA. Chapter III, Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. editors.
Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. OceanSide Publications Inc., Providence, RI, USA 1997:17–24.
72. Larsen PL, Tingsgaard PK, Harcourt J, Sofsrud G, Tos M Nasal polyps and their relation to polyps/hypertrophic
polypoid mucosa in the paranasal sinuses: a macro-, endo-, and microscopic study of autopsy materials. Am J Rhinol
1998;12:45–51.
73. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van Der Heyden J, Fransen L et al. Enhanced soluble interleukin-5
receptor alpha expression in nasal polyposis. Allergy 2003;58:371–379.
74. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I et al. Prevalence of nasal polyposis in France:
a cross-sectional, case–control study. Allergy 2005;60:233–237.
75. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB et al. Quality of life in nasal polyposis.
J Allergy Clin Immunol 1999;104:79–84.
76. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. Thorax 2000;55(Suppl. 2):S79–S83.
77. Mygind N, Lildholdt T. Chapter XVIII Medical management. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M editors.
Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Oceanside Publications Inc., Providence, RI, USA 1997:147–155.
78. Badia L, Lund V. Topical corticosteroids in nasal polyposis. Drugs 2001;61:573–578.
79. Bloom M, Staudinger H. Effect of mometasone furoate nasal spray on nasal polyposis. Poster. Amsterdam, The
Netherlands: EAACI, 2004.
80. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118:648– 654.
81. Nasonex_ (mometasone furoate monohydrate) Prescribing Information.
82. Brannan MD, Seiberling M, Cutler MD, Cuss FM, Affrime MB. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. J Allergy Clin Immunol 1996;97:198.
83. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal
spray in children. Clin Ther 1997;19:1330–1339.
84. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A et al. Absence of growth retardation in
children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray.
Pediatrics 2000;105:E22.
85. Small C.B., Hernandez J., Reyes A., Schenkel E et al. J Allergy Clin Immunol 2005, Dec, 116: 1275-1281

INFLUENCE OF PROLINE RICH PEPTIDE (PRP) ON METABOLIC ACTIVITY OF BRAIN AT THE CRUSH SYNDROM.

Guevork A. KEVORKIAN

Graduated of:
Biochemistry —Yerevan State University
Radiochemistry — M. Lomonosov Moscow State University
Doctor of Biological Sci., Professor.

Director of the H.Buniatian Institute of Biochemistry of the Natl. Acad. of Sci.,
Head of Laboratory of Pathological Biochemistry and Radio Isotopes methods.

Vice-President of Armenian Association for Biochemists and Armenian
branch of FEBS.
Member of:
1. International Soc. for Neurochemistry (ISN)
2. European Soc. for Neurochemistry (ESN)
3. Inter. Brain Res. Org. (IBRO)

Kevorkian G.A.[*], Kanayan A.S. [**], Hayrapetyan H. L.[*], Guevorkian A. G.[*], Galoyan A. A.[*]

[*]H.Buniatian Institute of Biochemistry of the NAS,
[**]M.Heratsy State Medical University of the Education Ministry.
Yerevan, RA

Key words: crush syndrome, brain, proline rich peptide, protein synthesis.

INTRODUCTION: ***The crush of soft tissues (trauma of skeletal muscle at long-time compression) is followed by acute hemodynamic shock, myoglobinuria, acute renal insufficiency (1), and grave endotoxicity (2,3). In prolonged crush of sciatic nerve the disturbance of mRNA levels of proinflamatory cytokines (interferon-gamma, interleukin-1beta (IL1-β), interleukine-12(p40 subunit) and immunosuppressant interleukin-10 (IL10) was demonstrated by semiquantitative reverse transcription polymerase chain reaction in rats.***

Subsequently it promote the development of experimental autoimmune neuritis that along with crush of distal stumps of sciatic nerves induces Wallerian degeneration. After nerve's crush both IL1-β and IL10-mRNA were rapidly up-regulated in the distal stump at day 1 and slowly declined for the next 2 weeks. Moreover, the in Wallerian degeneration rapid up-regulation suggests a more fundamental role of cytokines in the biology of the peripheral nerves (4). The toxic products of protein nature have connected with arginine derivatives forming so-called "arginino proteins" and pass into brain through peripheral nervous system (5). There are numerous data that the main intoxication of organism occurs during decompression in which the toxic metabolic products are released into blood from the damaged tissue, including brain due to damage of blood brain barrier. The available clinical data show that the mortality is most frequently conditioned on the intoxication of organism, starting from decompression. Thus, for example, in 4 days after crush NO-dependent critical trichangiectasia takes place in the crushed muscle as a result of iNOS activation, accompanied with intensification of the hypovolemic shock (6). Using neuronal NOS knockout mice, it was documented the detrimental role of NO in cerebral infarction (7). The general intoxication of the organism in crush syndrome is accompanied with a sharp decrease of immunity.

There has been much discussion about the extent to which the brain is immune-specialized organ. Host defense mechanisms do appear to be present in the brain, as activated T-cells have the ability to cross the blood brain barrier (8). Early observations support the concept of a blood brain barrier and indicate that the barrier extends to peripherally circulating lymphocytes. The blood brain barrier with the components of the immune response has yet to be fully understood. However, CNS infection by bacteria, viruses, parasites, and other toxic agents, which takes place also in crash syndrome pathogenesis, can produce marked CNS damage, either by direct actions or by indirect mechanisms. These may be associated with host defense mechanisms, producing alterations of blood brain barrier permeability, edema, and elevated intracranial pressure producing secondary neurological deficit (9).

The number of publications on investigation of crush syndrome (CS) pathogenesis in traumatic toxicities is rather limited. The influence of some

pharmacological preparations at development on CS is not clearly defined. Proline rich peptide (PRP) is a fragment of the glycopeptide comprising the carboxyterminus of the neurohypophyseal vasopressin-neurophysin precursor, isolated from the bovine neurohypophysis neurosecretory granules. The polypeptide possesses stimulating activity on differentiation and proliferation of T-lymphocytes and IL-2 biosynthesis (10).

The research on pathogenesis of crush syndrome has shown that most considerable changes in crush occur during decompression. As we have previously shown, the decompression is accompanied with acute alteration of brain energetic metabolism, protein synthesis processes, activity of adenylate enzymes compounds, and morphological changes of brain structures (11-13). All these facts provide the basis for further investigation of crush pathogenesis in present article.

MATERIAL AND METHODS: For the experiments 20 Wistar outbreed male rats (160-200 g) were used. CS was induced by 2- hour compression of femoral muscle under a special press with force of 100g/kg of animal weight. Animals were divided into 5 groups: intact group, control group (2-hour of compression) and experimental groups (2, 24 and 48 h of decompression). Each group consisted of 4 rats.

For *in vitro* study of the level of U-[^{14}C] Glucose utilization the brain tissue was extracted after the decapitation, perfused with 0, 15 M solution of KCl and subsequently prepared as 0, 5 mm slices. The slices were weighed and omitted into special containers, supplied with a central isolated funnel. Shortly, the method includes the quantification of derived $^{14}CO_2$ in oxidation of U-[14C]-glucoses. *In vitro* incubation of the slices was conducted in 2,0 ml of Krebs bicarbonate buffer with pH 7,2 at 37^{o}C for 60 min. The quantity of PRP was $1 \cdot 10^{-6}$ mol in each test, which was preliminary, defined to be the most effective one. 100 μl of phenylethylamine was poured into the central funnel for $^{14}CO_2$ absorption. The quantity of U-[14C]-glucose was 1 mcCi at a specific radioactivity 240 mCi·mmol^{-1}. By injection of 100 μl of 2N $HClO_4$ through a hole in the container cover, which had a silicone fuse the reaction was stopped and $^{14}CO_2$ was liberated. After the incubation the funnel contents, transferred into scintillation flasks, was twice flushed with 0,2ml absolute alcohol, and a liquid scintillation cocktail (10ml) was added on the basis of toluene: Tritone X-100 – 3:1v/v. The methods of registration of 14CO2 have been designed in laboratory of radioisotopic methods of the Inst. of Biochemistry (by G.Kevorkian).

Creatine kinase activity was detected *in vitro* in brain slices and blood by spectrophotometric method with "Delta" Chem. Co. kits (Armenia).

The level of protein synthesis in brain subcellular particles (mitochondria (M) and endoplasmic reticulum (ER), as well as soluble fraction - cytosol (C) were detected *in vivo* by U-[14C] Leucine (by specific radioactivity of 240 mCi/mmol, on 50 μCi/100 g weight, intraperitoneal injection) incorporation in proteins. The subcellular particles of brain cells were prepared by method of differential centrifugation. Purity of subcellular particles was controlled by morphologic and enzymatic methods. 20 μg PRP was injected intraperitoneally twice – immediately after compression and 1h later.

For the morphometry the tissue slices were fixed in 10 % formalin and were filled up into a paraffin. The slices of the brain tissue by 4 microns thickness was dyed by hematoxylin and eosins according to Selye.

The level of radioactivity was measured by liquid scintillation spectrometer SL-4221 (Roche Bioelectronique Kontron, France). The efficiency of the count for ^{14}C radioactivity was equal to 90 %, δ_t – 92%. The data were expressed in cpm·mg^{-1} of fresh tissues and dpm·mg^{-1} protein.

Statistical analysis was conducted with Fisher–Student's method and Mann-Whitney's U-test.

RESULTS:

1. Protein synthesis activity in brain subcellular particles and soluble fraction: There has been already shown that in crush the protein contents considerably changed in liver and kidneys subcellular particles and soluble fraction (14).

The significant changes of protein synthesis were observed in brain tissue. During 2-hour compression the protein synthesis decreased in cytosol (32.7%). In 2-hour decompression after 2-hour compression the synthesis decreased to 78.8% of that of the intact group (Tabl. 1). Under influence of PRP the protein synthesis in brain cells cytosol increased 5 times in comparison with experimental group animals without PRP, as well as by 54% and 128% as compared to intact and control group, respectively.

In crash no reliable changes were observed in brain ER, whereas in 2-hour decompression the synthesis of membrane proteins decreased (51.9%). Under influence of PRP 2.55-fold activation of protein synthesis in ER membranes in comparison with 2-hour decompression group animals occurred. Such level of protein synthesis under effect of PRP is compared to the level of protein synthesis in intact animals.

Table 1.

The level of protein synthesis in brain subcellular particles after 2-hour compression and 2 h decompression under influence of proline rich peptide (PRP).

Subcellular particles	Intact group	Control group 2h compression	Experimental group (decompression)	
			2 h without PRP	2 h with PRP
Cytosol	10378±320	6987±25 P_1< 0,001	3239±124 P_1< 0,001 P_2< 0,001	15962±887 P_1< 0,001 P_2< 0,001
Endoplasmic reticulum	8223±92	8190±592 P_1> 0,5	3953±318 P_1< 0,001 P_2< 0,001	10668±56 P_1< 0,005 P_2< 0,001
Mitochondria	6922±352	3537±185 P_1< 0,001	2956±153 P_1< 0,001 P_2> 0,05	7539±204 P_1< 0,001 P_2< 0,001

Data are given in desintegration•min^{-1}•mg $protein^{-1}$, n=6
P_1 – in comparison with intact and control (2 h compression) groups.
P_2– in comparison with control and experimental (2 h decompression) group.

More prominent changes were observed in brain M membrane protein. During 2-hour compression the protein synthesis decreased twice as much. In 2-hour decompression it decreased to 42.7% of that of the intact group. Under influence of PRP the protein synthesis increased till intact level (Table. 1).

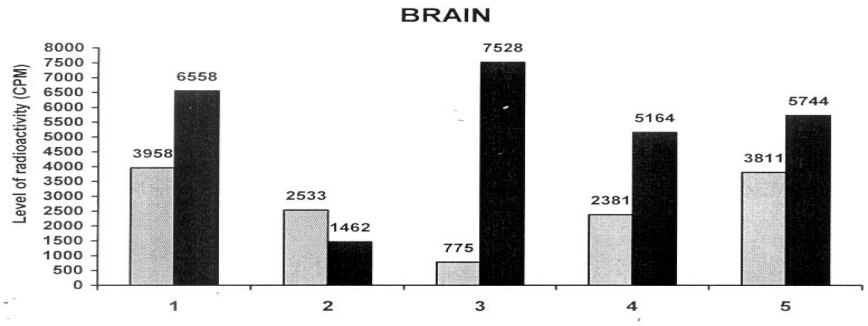
In crush non-significant activation (by 17%) of the total protein synthesis in brain cells is noticed. The total protein synthesis decreased by 56% in 2-hour decompression and increased 3.4 times under influence of PRP in decompression.

2. Utilization of U-[14C] Glucose in brain slices: Under the effect of PRP ^{14}C-glucose utilization was stimulated by 66 % in large hemispheres of brain in intact animals in vitro. After 2-hour compression the glucose oxidation was inhibited by 36 % (Fig. 1). Study of glucose utilization rate in decompression revealed the inhibition of utilization process in 2 and 24 hours by 81% and 40 % in comparison with intact animals, respectively, while equaling the intact level after 48 hour. In 2-hour decompression 10-fold stimulation of glucose utilization was observed under the effect of PRP. The stimulation of the utilization

process under the peptide effect was registered in 24 and 48 hours after decompression, that is significantly higher than in the control group (2-hour compression).

Thus, in brain both in the norm and in crush syndrome, a powerful stimulating effect of hypothalamic PRP on glucose utilization is noticed. These data testify to the existence of the strong factor for regulation of both aerobic and probably anaerobic glycolysis in brain. The experiments in this direction are in the process.

Fig.1. The level of ^{14}C [U]-Glucose utilization during 2-hour compression and 2, 24 and 48h



decompression and under influence of $1 \bullet 10^{-6}$ mol of proline rich peptide (PRP).
1 –Intact rats ; 2- Control rats (2h compession) ; Experimental rats: 3 – 2h decompression ; 4 – 24h decompression; 5 – 48h decompression;
Grey column – without PRP, Black column –under influence of PRP (10^{-6} mol)

***3. Creatine kinase activity in brain and blood**: One of the main pathways of macroergic compounds synthesis is the process of ATP resynthesis via creatine kinase reaction. In studying of the processes of bioenergetics this response takes one of central positions.*

During development of crush the creatine kinase activity in blood decreased 3 times after 2-hour compression and increased non-significantly in comparison with the compression. Under influence of PRP these parameters increased non-significantly (Fig 2b).

In brain tissues the following changes of creatine kinase activity were showed: 7-fold decrease in 2-hour compression and 4-fold decrease after 2-hour decompression (fig. 2a). Under influence of PRP the activity of creatine kinase in brain tissue restored almost to intact levels after 2-hour compression (7-fold activation) and did not considerably elevate after 2-hour decompression.

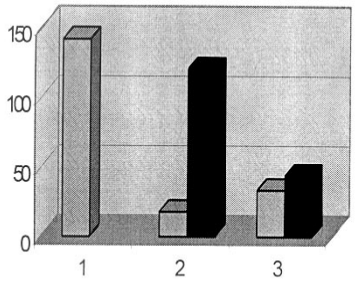


Fig. 2a

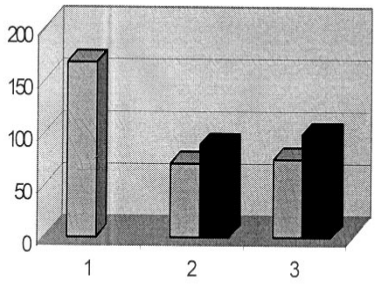


Fig. 2b.

Creatine kinase activity in rats brain in crush syndrome and under influence of PRP

Creatine kinase activity in rats blood in crush syndrome and under influence of PRP

1. Intact animals,
2. Control animals – 2 h compression (first line) and 2 h compression + PRP (second line)
3. Experimental animals - 2 h compression + 2 h decompression (first line) and 2 h compression + 2 h decompression + PRP (second line)

4. *Morphometric investigation of brain structures.* ***After 2-hour of decompression in total brain tissue the capillaries are collapsed and are free of blood cells. There are single plasmatic vessels. The separate venules are dilated and full of blood. Perivascular edema is totally observed. In CG1 and CG2 fields of all cortical layers the central, peripheral and total chromatolysis is noted. In Par 1 and Par 2 fields there is sharply expressed chromatolysis of neurons of II, III and IV cortical layers. In V layers the groups of neurons with features of vacuolization, chromatolysis an phagocytosis are noticed. Besides, there are groups of hyperchrome and pyknotic neurons. Subcortical neurons are mainly preserved. Only in separate neurons the hyperchromatosis, picnosis, neurophagia, and chromatolysis is observed. Longitudinal bundles of Cpu are considerably edematous; in Cpu local gliosis and total glyal edema appear. The vessels of vascular plexi of lateral ventricles are with collapsed empty lumen.***

Locally, after 2-hour of decompression under influence of PRP the small arteries pia matter are constricted and empty. There is moderate amount of blood cells in veins. Brain capillaries are functional. Separate plasmatic

vessels are observed. In CG1 and CG2 fields chromatophilic substance in neurons of every cortical layer is, as a rule, thin-disperse and preserved. Only in separate neurons the slight central chromatolysis is noticed. In Par 1 and Par 2 fields the integrity of neurons throughout all layers is also kept. Separate hyperchrome neurons are detected in V layer. Locally, in II, III and IV layers the slight peripheral chromatolysis is noted, whereas in separate neurons total chromatolysis is observed. In local areas of IV and V layers the phagocytosis of single neurons was detected. Subcortical neurons are well preserved. The edema of longitudinal bundles and Cpu gliosis is not detected. Vessels of vascular plexi of III and lateral ventriculi contained blood cells in moderate amount of.

Discussion: ***The development of CS is accompanied with a sharp decrease of bioenergetic substrates. The study of CS in decompression period deserves special attention. Since this period of disease the distribution of toxic products takes place on the whole organism together with the development and irreversible damage of metabolism. This fact serves for designing of our experiments, the animals in decompression were compared with those undergone compression only and taken as a control group. In the decompression period anaerobic glycolysis becomes the main energy source. Brain generates ATP in large quantities to maintain the membrane potential essential for transmission of nerve impulses. Under normal conditions the brain uses only glucose to meet its prodigious energy requirement, which amounts to about 60% of the glucose utilization in humans at rest. Brain needs approximately 120 grams of glucose per day. Brain has no significant glycogen or other fuel reserves. The supply of both oxygen and glucose cannot be interrupted even for a short time. According to our data this period is characterized also by a sharp decrease of uptake level of glutamic acid and synthesis of proteins due to low level of ATP (15,16). After 2-hour compression the most sharp suppression of the glucose utilization is observed in the brain. Thus, the first period after compression is the most difficult for the organism because of intoxication, and protective mechanisms are not capable of equating of intact level. This phenomenon was also described in the earthquake in Armenia in 1988, when the highest percent of mortality was captured in the first hours after the release of blockages. In later periods of***

decompression the organism gets adapted, and the endogen protective mechanisms begin to restore. Thus, more than two-fold increase of glucose was registered in crush. In this condition PRP can exert a positive effect on brain survival by delivering energetic substrates via blood to cerebral tissue and their subsequent use. Thus, a hypothalamic PRP makes the most positive and favorable influence on cerebral tissue increasing the glucose utilization and decreasing its level in blood, that compensates the decrease of insulin level in blood, taking place in CS (2.4-fold decrease of insulin level in comparison with the norm) (17).

Despite of the fact, that the intoxication of the organism starts with the decompression, bioenergetic mechanism of brain undergoes sharp changes from the moment of the compression. So, creatine kinase activity lowers significantly in compression, whereas the oxidation of glucose varies not so much. The period of compression is characterized by the beginning of hypoxia and cerebral ischemia. At this moment both aerobic and anaerobic mechanism of derivation of energy are inhibited. In this time in a blood both high quantity of glucose and creatine kinase activity is detected. In 2-hour decompression their level in blood does not vary, and the mechanism of energy derivation in brain tissue is even more inhibited. The influence of PRP appears in regulation of both aerobic and anaerobic paths of energy derivation. They are activated at different stages of development of crush. Maximum activation of creatine kinase is necessary during compression, when aerobic derivations of energy (ATP resynthesis) predominates over the speed of utilization of glucose to CO_2. The last one is activated in decompression when the anaerobic glycolysis becomes the unique way of energy derivation. Thus, we have demonstrated that PRP administration promotes energetic supply of brain tissue in hypoxia due to enhancement of anaerobic glycolysis.

The disturbance of protein synthesis is also due to energetic deficit. As was visible from results received, in compression the synthesis of mitochondrial membrane and cytosol proteins suffered mostly. The inhibition of protein synthesis increased more in decompression. In this period in all studies organells of brain tissue the inhibition of protein synthesis is observed. PRP restored the system of energy derivation for protein synthesis in all fractions. Therefore, the depression of protein synthesis depends on the absence of

macroergic compounds, as the reinforced degradation of proteins in crush promotes the increase of free amino acids pool and peptides fragments due to natural degradation of proteins, as well as the low availability of energy for their resynthesis.

The positive effect of PRP is conditioned, in most probability, on activation of immune system and adaptation mechanisms, including with mobilization of endogen protective mechanisms of organism itself.

References:

1. Nespoli A., Corso V., Mattarel D., Valerio M., Nespoly L. – The management of shock and local injury in traumatic rhabdomyolisis. Minerva Anestesiol., 1999, 17(2); 256-262

2. Permiakov N.K., Zimina L.N. In: Acute kidney failure (in russian), Moscow, 1982, 129-135.

3. Zahir K.S., Zahir F.S., Thomas J.G., Dubrick S.J. – The double-crush phenomenon- an unusual presentation and literature review. Conn. Med., 1999, 4(9); 535-538.

4. Gillen C., Jander S., Stoll G. – Sequential expression of mRNA for proinflammatory cytokines and interleukin-10 in the rat peripheral nervous system: comparison between immune-mediated demyelination and Wallerian degeneration. J. Neurosci. Res., 1998, 51(4); 489-496.

5. Westphalen R.A., Dood P.R. – Evidence for the selective loss of a possible exitatory amino acids nerve terminal subtype in Alzheimer-affected brain cortex. J.Neurochem., 1998, 71, suppl., 15.

6. Rubinstein I., Abassi Z., Coleman R., Milman F., Winaver J., Better O.S. – Involvement of nitric oxide system in experimental muscle crush injury. J. Clin. Invest., 1998, 101(6); 1325-1333.

7. Dalkara T., Ayata C., Moskowitz M.A. – Constitutive nitric oxide synthase and ischemic/excitotoxic brain injury. . In: "Inflammatory cells and mediators in CNS diseases". 1999, 85-96. Harwood Academic Publishers.

8. Hickey W.F., Hsu B.L., Kimura H. – T-lymphocytes entry into the central nervous system. J. Neurosci. Res., 1991, 28, 254-260.

9. Parsons A.A., Hunter J.A. – Perspectives in neuroinjury and disease. In: "Inflammatory cells and mediators in CNS diseases". 1999, 1-20. Harwood Academic Publishers.

10. Galoyan A.A. In: " Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the
Functional System Neurosecretory Hypothalamus - Endocrine Heart". Nauka publishers. 1997.

11. Hayrapetyan H.L., Khachatryan H.F., Mardanyan S.S., Kevorkian G.A. – Activity of enzymes of adenyline compouds metabolism during crush and decompression of muscle tissue. Part. I. Adenylate deaminase activity at experimental crush syndrome. Med. Sci. Monit., 2000, 6(5); 845-852.

12. Hayrapetyan H.L., Khachatryan H.F., Mardanyan S.S., Sagisova Y.G., Kevorkian G.A. – Activity of enzymes of adenyline compouds metabolism during crush and decompression of muscle tissue. Part. II. Adenosine

deaminase activity at experimental crush syndrome. Med. Sci. Monit., 2000, 6(6); 1068-1076.
13. Kevorkian G.A., Marukhyan G.L., Arakelyan L.N., Guevorkian A.G., Galoyan A.A. – Influence of hypothalamic proline rich peptide on the level of [^{14}C]-glucose utilization during crush syndrome. Neurochem. Res., 2001, 26(7); 827-830.
14. Khachatryan H.F., Guevorkian A.G., Barsegyan D.L., Kevorkian G.A. – The level of protein
synthesis in liver and kidney during crush syndrome. Med. Sci. of Armenia (in russian), 1999, 39(4); 37-43.
15. Marukhyan G.L., Knarian V.H., Arakelian .L.N., Galoyan A.A., Kevorkian G.A. - High affinity uptake of neurotransmitter amino acids by rat brain synaptosomes at crush syndrome pathogenesis. 1st Intern. Conf. of Med. and Biol. Prob. of Stress, 1997, Yerevan, 108-109.
16. Kevorkian G.A., Kanayan A.S., Voskanian L.H., Khachatrian H.F. - Disorders of the level of white rat brain protein synthesis during crush syndrome. J.of Neurochemistry., 1998, 71,S70.
17. Khazarian G.A., Khachatrian S.H., Harutunian V.M., Yeritsian G.G. - The indicators of carbohydrate metabolism and pancreatic hormones during crush syndrome. Med. Aspects of the Earthquake Consequences in Armenia, 1998, 120-121.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОЛИНОМ БОГАТОГО ПОЛИПЕПТИДА НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПРИ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ.

Геворкян Г.А., Канаян А.С., Айрапетян Р.Л., Геворкян А.Г., Галоян А.А.

Ñèíäðîì äëèòåëüíîãî ðàçäàâëèâàíèÿ (ÑÄÐ) ÿâëÿåòñÿ ñëîæíûì ïàòîëîãè÷åñêèì ïðîöåññîì, ðàçâèâàþùèìñÿ ïðè ðàçäàâëèâàíèè ìÿãêèõ òêàíåé â ðåçóëüòàòå ïðèðîäíûõ êàòàêëèçìîâ è ëèçîñîìàëüíûõ êàòåïñèíîâ. Õàðàêòåðèçóåòñÿ íàðóøåíèåì îáùåé èíòåíñèâíîñòè, ñòðóêòóðíî ðàçëè÷íîé ýòèîëîãèè, íàðóøåíèåì ýëåêòðîëèòíîãî ñîñòàâà è îáîñòðåíèåì ãèïîâîëåìè÷åñêîãî øîêà, âûçâàííîãî NO-çàâèñèìîé âàçîäèëÿòàöèåé êàïèëëÿðîâ â ïîâðåæäåííîé ìûøöå. Îñíîâà ìåòîä çàíèìàþ ïîâðåæäåíèå ôóíêöèè è ñòðóêòóðû ïî÷åê, ìèîãëîáèíóðèÿ, âûìûâàíèå èîíîâ êàëèÿ è, íàêîïëåíèå èîíîâ êàëüöèÿ, ìåòàáîëè÷åñêèé àöèäîç è ðð. Îñíîâà ìåòîä â ïàòîãåíåçå ñèíäðîìà äëèòåëüíîãî ðàçäàâëåíèÿ çàíèìàåò ïîâðåæäåíèå öåíòðàëüíîé íåðâíîé ñèñòåìû. Èçó÷åíèå ìîçãà íà ýêñïåðèìåíòàëüíîé ìîäåëè ÑÄÐ âûÿâèëî ñåðüåçíûå áèîõèìè÷åñêèå ñäâèãè è èçìåíåíèÿ ìîðôîëîãè÷åñêîé êàðòèíû ñòðóêòóðû òêàíè ìîçãà. Âîâëå íà ýêñïåðèìåíòàëüíîé ìîäåëè ÑÄÐ îïèñàíî àíàëîãè÷íûå íàðóøåíèÿ ñòðóêòóðû ìîçãà, íàðóøåíèå ãåìàòî-ýíöåôàëè÷åñêîãî áàðüåðà è ñâÿçàííûå ñ íèì ïîâðåæäåíèå ÐÍÊ $Í_1$ âêñòàíèíâûõ ðåöåïòîðîâ ìîçãà.

ՊՐՈԼԻՆՈՎ ՀԱՐՈՒՏՍ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻԴԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԻ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎ ՃԳՄՄԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Գևորգյան Գ.Ա., Կանայան Ա.Ս., Հայրապետյան Հ.Լ., Գևորգյան Ա.Գ., Գալոյան Ա.Ա.

Երկարատև ճգմման համախտանիշը (ԵՃՀ) բարդ ախտածին պրոցես է, որը առաջանում է տարաբնույթ բնական կամ տեխնածին աղետների ժամանակ փափուկ հյուսվածքների ճգմման հետևանքով և բնութագրվում է օրգանիզմի ընդհանուր թունավորմամբ, տարբեր սթրեսներով, վնասված մկանի

մազանոթների NO-կախյալ վազոդիլյատացիայի հետևանքով առաջացած հիպովոլեմիկ շոկով և էլեկտրոլիտիկ կազմի խանգարմամբ: Առաջանում է երիկամների կառուցվածքի և ֆունկցիաների խանգարում, միոգլոբինուրիա, կալիում իոնների հեռացում, կալցիումի կուտակում, ացիդոզ և այլն: ԵՃԴ-ի պաթոգենեզում առանձնահատուկ տեղ է գրավում կենտրոնական նյարդային համակարգի ախտահարումը: ԵՃԴ փորձարարական մոդելի վրա պարզաբանվել են ուղեղի զգալի կենսաքիմիական տեղաշարժեր և մորֆոլոգիական փոփոխություններ: Առաջին անգամ պարզաբանվել են նեյրոդեգեներատիվ վնասվածքներին նմանվող ուղեղի կառուցվածքի խանգարումներ, հիստամինային ՎՀծԽ ծ1 ռեցեպտորների գործունեության խանգարմամբ ուղեկցվող հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշի վնասում:

УДК 615.322(479.25)

Comparative analyses of oil of Milk thistle, which grows in Artsakh

Vilen A. MNATSAKANYAN,
Doctor of Chemical Sciences
Professor (Bioorganic Chemistry)
Head of the Plant drag chemistry laboratory of the Institute of Fine Organic Chemistry (IFOC of NAS RA)

A. Shakaryan, V. Mnatsakanyan, L. V. Revazova, K. L. Khurshudyan
Institute of Fine Organic Chemistry after A. L. Mnjoyan, NAS RA, Yerevan

Key words: Milk thistle, oil, fatty acids
Ключевые слова: Расторопша пятнистая, масло, жирные кислоты

Background As it is known Milk thistles` fruits contain about 32% oil (3), which consists of triglicerides of fatty acids, vitamins B_2, E, F, carotinoids, phytosterins, calcium, magnesium, copper, selenium (2,5,6,8). It has anti- inflammatory, antioxidant and hepatoprotective activities (5,6,8).
It improves cholestherin oxydation processes in liver and is used to prevent atherosclerosis, as it contains linoleic acid in nonsaturated fatty acids fraction (5,6).

Purpose Taking into consideration the stocks of Milk thistle in Artsakh and possibilities of manufacturing processes (7), we had a purpose to compare chemical composition of oil of Milk thistles, which grows in Artsakh with the oil of Milk thistle, growing in other regions.

Material and methods Raw material: fruits of Milk thistle collected from place Nngi of Artsakh, in July, when fruits were totally riped. After drying and crushing fruits were disoiled with heptane, the solvent was eliminated totally. Then for oil solubility, density, test of Bellier, acidic coefficient were determined (2). Oil was soapening (4), then was methylated (1) for qualitive and quantitive definition. Obtained methylestheric mixture was analysed with the HEWLETT PACKARD GS/MSD System. Except this one, the obtained fatty acid fraction was divided in saturated and nonsaturated fractions with carbamide method (4).

Results Fruits of Milk thistle are elipsoid smooth semen, with 5-7mm length, 3mm width, 1.5mm thickness. They are brown, black or grey, with specific slight smell and bitter oilly taste. Process of disoiling had been realised during 3 days, periodically added new portion of solvent and removed the extract. After total elimination of heptane, output of oil was 28 %.
The obtained oil is yellow or light orange, clear, oily liquid with specific pleasant slight smell and bitter oilly taste. It traces oily spot on paper, which doesn`t disappear from heating, on the contrary, it becomes larger in diameter. It is insoluble in water, moderate soluble in ethylalcohol 1:81, well soluble in ether, chloroform, petrolean ether.

It gives positive reaction in Bellier test, which is specific reaction for semen oils. Density is 0.925 and acidic coefficient is 4.4.
There are triglycerides of linoleic acid-55%, oleinic acid-10.12%, palmitinic acid-8.1%, stearic acid-3.55%, behenic acid-10.7%, arachidic acid-8.1%.
According to the data of analyses there are arachidic and begenic acids, which are specific for Milk thistle oil.
Division of fatty acids with carbamide method have shown that 36.9% of fatty acids are saturated and the other 63.1% are nonsaturated.
Discreapansy between data of GS/MSD and carbamid methods explains that the part of oleic acid transformed to saturated fatty acids fraction.

Conclusion Oil of milk thistle, which grows in Artsakh, is equivalent Milk thistles oil growing in other places and is a perspective sourse of hepatoprotective preparations.

Literature

1. Кейтс М. Техника липидологии «Мир» 1975, 86
2. Ковалев В. Н. Практикум по фармакогнозии НФау ‘ Золотые страницы’ ‘ МТК-книга’ 2004, 69
3. Кузнецова М.А. Лекарственное растительное сырье и препараты ‘ Высшая школа’ 1987,156
4. Лазурьевский Г. В. Терентьев И.В. Практикум по химии природных соединений, 68-69
5. Соколов С.Я. Фитофармакология и фитотерапия ‘ Медицинское информационное агенство’ Москва 2000, 154
6. Справочник Видаль Лекарственные препараты в Азербайджане, Армении и Грузии 2001-2002гг,Б-319
7. Глобус науки т.6 2006 Расторопша пятнистая, произрастающая на территории Арцаха, как перспективный источник гепатопротекторов, 58
8. Фармаком 2-2004 Разработка методик контроля качества препарата «Силицетин», 1-6

Արցախում աճող կաթնափուշ բծավորից ստացված ճարպային յուղի համեմատական վերլուծությունը

Ա.Կ.Շաքարյան, Վ.Հ. Մնացականյան, Լ.Վ. Ռևազովա, Ք.Լ.Խուրշուդյան
Ա.Լ.Մնջոյանի անվան Նուրբ Օրգանական Քիմիայի Ինստիտուտ, ՀՀ ԳԱԱ, Երևան

Հաշվի առնելով, Արցախում՝ կաթնափուշ բծավորի արտադրական մասշտաբներով մթերելու հնարավորությունը, նպատակ դրվեց ուսումնասիրել Արցախի տարածքում աճող կաթնափուշ բծավորից ստացված ճարպայուղը և համեմատել այն այլ վայրերում աճող կաթնափուշի յուղի հետ: Կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ Արցախի տարածքում աճող կաթնափուշի ճարպայուղը իր ցուցանիշներով համապատասխանում է այլ վայրերում աճող կաթնափուշ բծավորի ճարպայուղի՝ գրականության մեջ նշված տվյալներին:

Сравнительный анализ масла расторопши, произростающей на территории Арцаха

А. К. Шакарян, В. А. Мнацаканян, Л. В. Ревазова, К. Л. Хуршудян
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, НАН РА, Ереван

Учитывая, возможность заготовки расторопши пятнистой в промышленных масштабах на территории Арцаха, целью данной работы было изучение состава масла расторопши, произрастающей на территории Арцаха и её сравнение с маслом расторопши, произрастающей в других ареалах.

Исследования показали, что масло расторопши, произрастающей на территории Арцаха, соответствует литературным данным масла расторопши, произростающей в других регионах.

УДК: 612.6.05

ÏÐÎÃÐÀÌÌÀ “ÃÅÍÅÒÈ×ÅÑÊÎÅ ÐÀÇÍÎÎÁÐÀÇÈÅ ×ÅËÎÂÅÊÀ” È ÅÅ ÏÐÀÊÒÈ×ÅÑÊÎÅ ÈÑÏÎËÜÇÎÂÀÍÈÅ
(Обзорная статья)

Н.А.Аванян
Гаварский Государственный Университет, Армения;
Медицинский Институт им.Меграбяна, Армения

Ключевые слова *- ãåíîì ÷åëîâåêà, ìîëåêóëÿðíàÿ ìåäèöèíà, ãåíåòè÷åñêèé ïîëèìîðôèçì, ãåíû äåòîêñèêàöèè, ãåíû-òðèããåðû, ìåìáðàííûå ðåöåïòîðû, ïðîôèëàêòè÷åñêàÿ ìåäèöèíà, ãåíåòè÷åñêèé ïàñïîðò*

Key words *- human genome, molecular medicine, genetical polymorphism, detoxification genes, trigger genes, membran`s receptors, preventive medicine, genetical passport*

Äîñòèæåíèÿ íàóêè â èçó÷åíèè ñòðóêòóðû è ôóíêöèè ÄÍÊ â íà÷àëå 90-ûõ ãîäîâ ïðîøëîãî ñòîëåòèÿ ïîñëóæèëè ôóíäàìåíòîì äëÿ ñîçäàíèÿ Ìåæäóíàðîäíîé íàó÷íîé ïðîãðàììû “Ãåíîì ÷åëîâåêà”. Îñíîâíàÿ çàäà÷à ýòîé ïðîãðàììû – èçó÷åíèå âñåãî ãåíîìà, ñîñòîÿùåãî, ïðèáëèçèòåëüíî, èç 3,3 ìëðä. ïàð íóêëåîòèäîâ è îïðåäåëåíèå èõ ïîñëåäîâàòåëüíîñòè â ìîëåêóëå ÄÍÊ. Èìåííî òàêàÿ ãèãàíòñêàÿ ìîëåêóëà, ïðåäñòàâëåíèÿ â êàæäîé ñîìàòè÷åñêîé êëåòêå 23 ïàðû õðîìîñîì, íåñåò èíôîðìàöèþ îôèëîãåíåçå è îíòîãåíåçå ÷åëîâåêà. Åñòåñòâåííî, ÷òî ðåøåíèå çàäà÷ ýòîé ïðîãðàììû ÿâëÿåòñÿ ðåøàþùåé ïðåäïîñûëêîé äëÿ ïîëíîé èäåíòèôèêàöèè è âûÿñíåíèÿ ôóíêöèé âñåõ ãåíîâ ÷åëîâåêà, ÷èñëî êîòîðûõ îöåíèâàåòñÿ ïðèáëèçèòåëüíî â 60-70òûñ.(16, 17). Èçó÷åíèå ãåíîìà ÷åëîâåêà ñòàëî ïðåäïîñûëêîé äëÿ áûñòðîãî ðàçâèòèÿ íîâîãî íàïðàâëåíèÿ ìåäèöèíñêîé íàóêè – ìîëåêóëÿðíîé ìåäèöèíû. Èäåíòèôèêàöèÿ ìíîãèõ òûñÿ÷ ñòðóêòóðíûõ è ðåãóëÿòîðíûõ ãåíîâ, âûÿñíåíèå ãåíîìíîé ïðèðîäû è ìîëåêóëÿðíûõ ìåõàíèçìîâ áîëåçíåé, ðîëè íàñëåäñòâåííûõ ôàêòîðîâ â ýòèîëîãèè è ïàòîãåíåçå ðàçëè÷íûõ áîëåçíåííûõ ñîñòîÿíèé, äîêàçàòåëüſòâî ãåíåòè÷åñêîé íåïîâòîðèìîñòè êàæäîãî ÷åëîâåêà – âîò îñíîâíûå ðåçóëüòàòû è äîñòèæåíèÿ, ñîñòàâëÿþùèå íàó÷íóé ôóíäàìåíò ìîëåêóëÿðíîé ìåäèöèíû (5, 6, 8). Òàêèì îáðàçîì, “ãåíåòèçàöèÿ” ìåäèöèíû ñòàëà îñíîâîïîëàãàþùèì óñëîâèåì äëÿ ïîÿâëåíèÿ åå êà÷åſòâåííî íîâîãî íàïðàâëåíèÿ – ìîëåêóëÿðíîé ìåäèöèíû. ãëàâíûì äîſòèæåíèåì êîòîðîé ÿâëÿþſÿ:

1. Ðàçðàáîòêà òî÷íûõ è ýôôåêòèâíûõ ìåòîäîâ äèàãíîſòèêè íàñëåſòâåííûõ áîëåçíåé íà ëþáîé ſòàäèè îíòîãåíåçà (6, 10) .

2. Çàêëàäêà ýêñïåðèìåíòàëüíûõ è êëèíè÷åñêèõ îñíîâ ãåíåòè íàñëåäñòâåííûõ è íåíàñëåäñòâåííûõ áîëåçíåé (5, 6, 8) .
3. Ðàçðàáîòêà ìîëåêóëÿðíûõ ïîäõîäîâ äëÿ àáñîëþòíî òî÷íîé èäåíòèôèêàöèè ëè÷íîñòè – ãåíîìíàÿ äàêòèëîñêîïèÿ (6) .
4. Ïðîâåäåíèå èññëåäîâàíèé ïî ôàðìàêîãåíåòèêå è ôàðìàêîãåíîìèêå íà îñíîâå äàííûõ íá èíäèâèäóàëüíîì áèõèìè÷åñêîì ïîëèìîðôèçìå (19) .
5. Ðàçðàáîòêà ìîëåêóëÿðíûõ îñíîâ ïðîôèëàêòè÷åñêîé ìåäèöèíû (6, 8,10) .

Íå âûçûâàåò ñîìíåíèé, ÷òî èìåííî ìîëåêóëÿðíîé ìåäèöèíå ïðèíàäëåæèò áóäóùåå, êîòîðàÿ âìåñòå ñ ãåíîìíîé òåðàïèåé ñòàíåò ôóíäàìåíòîì ìåäèöèíû ÕÕI âåêà.

Èñïëåäîâàíèÿ ãåíîìà ÷åëîâåêà ñïîñîáñòâóþò âîçíèêíîâåíèþ íîâûõ íàó÷íûõ ïðîáëåì: ”Ôóíêöèîíàëüíàÿ ãåíîìèêà”, “Ãåíåòè÷åñêîå ðàçíîîáðàçèå ÷åëîâåêà” è “Ýòè÷åñêèå, ïðàâîâûå è ñîöèàëüíûå àñïåêòû èññëåäîâàíèé ãåíîìà ÷åëîâåêà”. Ýòè íàïðàâëåíèÿ àêòèâíî ïðîíèêàþò âî âñå ñôåðû æèçíè ÷åëîâåêà è ïîçâîëÿþò óæå ñåé÷àñ ãîâîðèòü î áûñòðîì íàðàñòàþùåé “ãåíåòèçàöèè” ìåäèöèíû è áèîëîãèè (14) .

Ï î ìåðå ñòðåìèòåëüíîãî óâåëè÷åíèÿ ÷èñëà êàðòèðîâàííûõ ãåíîâ ÷åëîâåêà, âñå áîëåå î÷åâèäíî íåâîñòàòî÷íûìè äàííûõ îá èõ ôóíêöèÿõ è ôóíêöèîíàëüíîé çíà÷èìîñòè òåõ áëèçêî, êîòîðûå îíè êîäèðóò. Ï îñëåäíåå îáñòîÿòåëüñòâî âàæíóþ ñòðàòåãè÷åñêóþ çàäà÷ó ñòàâèò ïåðåä ãåíåòèêîâ “Ôóíêöèîíàëüíàÿ ãåíîìèêà”. Ñîçäàíèå áàíêîâ êÄÍÊ ðàçëè÷íûõ òèïîâ è îðãàíîâ íà ðàçíûõ ñòàäèÿõ îíòîãåíåçà, ðàçðàáîòêà ìåòîäîâ èçó÷åíèÿ ôóíêöèé èíòðîíîâ - ó÷àñòêîâ ÄÍÊ, íå êîäèðóþùèõ áëîê, ñðàâíèòåëüíîé àíàëèç ýêñïðåññèè ãåíîâ, ìåòîäû íàïðàâëåííîãî ìóòàãåíåçà ýíäîíóêëåàçíûõ ñèñòåì – âñå ýòî ðàçðàáîòàííûå ïîäõîäû ê ðåøåíèþ îñíîâíûõ çàäà÷ ôóíêöèîíàëüíîé ãåíîìèêè (12, 14) .

Ðåøåíèå ìíîãèõ ïðîáëåì ïðîíèêíîâåíèÿ ÷åëîâåêà, ýòîãî åùå íåäàâíî ôàíòàñòè÷åñêîãî ïðîåêòà - ïåðâîíà÷àëüíîå çàäà÷è íàïðàâëåíèÿ “Ãåíåòè÷åñêîå ðàçíîîáðàçèå ÷åëîâåêà”. Â îñíîâå ýòîãî íàïðàâëåíèÿ ëåæàò ïðåäñòàâëåíèÿ î ãåíåòè÷åñêîì ïîëèìîðôèçìå (ÄÌ) , êîòîðûé îáóñëîâëåí ðàçëè÷íûìè ìóòàöèÿìè. Ñîãëàñíî ìíåíèþ èçâåñòíûõ ñïåöèàëèñòîâ (15), ðàçíèöà ìåæäó ÄÏ è ïàòîëîãè÷åñêèìè ìóòàöèÿìè âåñüìà óñëîâíà. Èçâåñòíî, ÷òî íåêîòîðûå ìóòàöèè, îáóñëîâëåííûå ëåòàëüíûìè ãåíàìè ó ãîìîçèãîò ïðèâîäÿò ê òÿæåëûì, íåðåêî ñìåðòåëüíûì çàáîëåâàíèÿì, òîãäà êàê â åòåðîçèãîòíîì ñîñòîÿíèè çàùèùàþò îðãàíèçì îò íåáëàãîïðèÿòíûõ âíåøíèõ ôàêòîðîâ. Òàê ìóòàöèè ãëîáèíîâîãî åãíà ó ãîìîçèãîò ââäóò ê ñåðïîâèäíîêëåòî÷íîé àíåìèè, íî çàùèùàþò åãòåðîçèãîò îò ìàëÿðèè. Åñòåñòâåííî, ÷òî ïîïóëÿöèîííûå ÷àñòîòû òàêèõ ìóòàöèé â ñòðàíàõ, äãå ðàñïðîñòðàíåíà ìàëÿðèÿ, âûøå 1% è ôîðìèðîâ ìîãóò ðàññìàòðèâàòüñÿ êàê ÃÏ (15). Â òîæå âðåìÿ ÃÏ äàëåêî íå âñåãäà íîñÿò õàðàêòåð íåéòðàëüíûõ ìóòàöèé. Çíà÷èòåëüíî ÷àùå ÃÏ ïðèâîäÿò ê ñèíòåçó áåëêîâ ñ íåñêîëüêî èçìåíåííé ñòðóêòóðîé è, êàê ñëåäñòâèå ýòîãî, ñ èçìåíåííûìèôèçèêî-õèìè÷åñêèìè ñâîéñòâàìè ýòèõ áåëêîâ. Â ïîðåäåëåííûõ óñëîâèÿõ ýòè áåëêè ìîãóò ïðåäðàñïîëàãàòü ëëè, íàïðîòèâ, ïðåïÿòñòâîâàòü ïðîÿâëåíèþ ðàçëè÷íûõ çàáîëåâàíèé. Ãåíû, êîòîðûå ïðåäðàñïîëàãàþò ê ïîðàæåíèþ ñåðäå÷íî-ñîñóäèñòîé ñèñòåìû, ñâÿçàííûå ñ ôîæäåíèåì è æèçíüþ. Îäíàêî, ïðè îïðåäåëåííûõ íåáëàãîïðèÿòíûõ óñëîâèÿõ îíè ìîãóò ñïîñîáñòâîâàòü ðàçâèòèþ çàáîëåâàíèé (3). Åñëè ïðîâîöèðóþùèé ôàêòîð ýêçîãåííîé ïðèðîäû, òî çàïóñêàåìûå èìè ãåíû íàçûâàþòñÿ ãåíàìè äåòîêñèêàöèè èëè ãåíàìè âíåøíåé ñðåäû. . Åñëè íåáëàãîïðèÿòíûé ôàêòîð íîñèò ýíäîãåííûé õàðàêòåð, òî îí âêëþ÷àåò òàê íàçûâàåìûå ãåíû-òðèããåðû (3) . Ï îñëåäíèå çàïóñêàþò ïàòîëîãè÷åñêèé ïðîöåññ òîëüêî ïðè ñî÷åòàíèè â îðãàíèçìå ðÿäà íåáëàãîïðèÿòíûõ óñëîâèé. Âñå çàíèìàþùèé ñïðîâîöèðîâàííûå ãåíàìè ïðåäðàñïîëàãàíèå òîíîñÿòñÿ ê ìíîãî÷èñëåííûì ìóëüòèôàêòîðíûì çàíèìàþùèì çàáîëåâàíèÿì, â âîçíèêíîâåíèè êîòîðûõ ó÷àñòâóþò êàê ãåíåòè÷åñêè, òàê è ýíäîãåííûå è ýêçîãåííûåôàêòîðû. Â íàñòîÿùåå âðåìÿ èçâåñòíî

áîëåå 200 ãåíîâ-äåòîêñèêàöèè, ïðè÷åì, äëÿ ìíîãèõ èç íèõ âûÿâëåíû ïîëèìîðôèçìû. Ì îëåêóëÿðíûå èññëåäîâàíèÿ òàêèõ ãåíîâ ñâèäåòåëüñòâóþò î íàëè÷èè ó íèõ çíà÷èòåëüíûõ ìåæïîïóëÿöèîííûõ è ìåæýòíè÷åñêèõ îñîáåííîñòåé äëëåëüíîãî ïîëèìîðôèçìà, îòðàæàþùèõ îñîáåííîñòè ïðîæèâàíèÿ, ïèòàíèÿ è îáðàçà æèçíè ëþäåé â ðàçëè÷íûõ ðåãèîíàõ ìèðà (19). Â íàñòîÿùåå âðåìÿ èìåþòñÿ óáåäèòåëüíûå äàííûå îá àññîöèèðóþùèì, âîçìîæíî, íåïîñðåäñòâåííî ó÷àñòâóþùèõ îò äåíèñêèâàöèè â âîçíèêíîâåíèè ðÿäà îíêîëîãè÷åñêèõ - ðàê ìîëî÷íîé æåëåçû, ðàê ëåãêèõ, ðàê òîëñòîé êèøêè, ðàê ìî÷åâîãî ïóçûðÿ è äð., è íåìíîãèõ äðóãèõ - ýíäîêðèíîç, ýìôèçåìà, õðîíè÷åñêèé îáñòðóêòèâíûé áðîíõèò, áîëåçíü Ïàðêèíñîíà è äðóãèõ çàáîëåâàíèé è äàæå ïðèâû÷íûõ âûêèäûøåé.

Ïîëîìêè ãåíåòè÷åñêèõ ìåõàíèçìîâ, ïðèâîäÿùèå ê òÿæåëûì ìóëüòèôàêòîðèàëüíûì çàáîëåâàíèÿì, ìîãóò áûòü ñïðîâîöèðîâàíû, êàê îòìå÷àëîñü âûøå, ãåíàìè-òðèããåðàìè, èãðàþùèìè êëþ÷åâóþ ðîëü â ïîäâåðæåíèè êëåòî÷íîãî ãîìåîñòàçà. Èìåííî ê ïîñëåäíåì îòíîñÿòñÿ íîâîîáðàçîâàíèå îêîíîí÷àòåëüíûõ îêîãåíîâ, à òàêæå ãåíû-ñóïðåññîðû, íàïðèìåð ð53, ïðèâîäÿùèå, â êîíå÷íîì ñ÷åòå, ê îíêîëîãè÷åñêîé òðàíñôîðìàöèè êëåòîê. ×èñëî èçâåñòíûõ åíîâ-òðèããåðîâ ñåãîäíÿ ñîñòàâëÿåò áîëåå 50 è ïðîäîëæàåò ðàñòè. Ñðåäè ñïðîâîöèðóþùèõ èìè ìóëüòèôàêòîðèàëüíûõ çàáîëåâàíèé òàêâ êàê ìèîòîíè÷åñêàÿ äèñòðîôèÿ, áîëåçíü Àëüöåéìåðà, áîëåçíü Êåíäåëè, ðàê ìîëî÷íîé æåëåçû, ñàìåíîé àäåíîìàòîçíûé ïîëèïîç è ò.ä. Òàêèì îáðàçîì, öåíîñòü äèàãíîñòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ “ãèàâíûõ” ãåíîâ, îòâå÷àþùèõ çà òî èëè èíîå çàáîëåâàíèå ñ ïîçäíåå ìàíèôåñòàöèåé áîëåå çíà÷èòåëüíà, ÷åì òåñòèðîâàíèå ãåíîâ ïðåäðàñïîëàãàþùèõ.

Èçó÷åíèå ïîëèìîðôèçìà ãåíîâ, îòâå÷àþùèõ çà ìåòàáîëèçì êñåíîáèîòèêîâ – ëþáûõ ÷óæåðîäíûõ âåùåñòâ, ïîñòóïàþùèõ â îðãàíèçì èç îêðóæàþùåé ñðåäû: ïðîìûøëåííûå çàãðÿçíåíèÿ, ñäëüñêîõîçÿéſòâåííûå ÿäû, ôàðìàêîëîãè÷åñêèå ïðåïàðàòû è äð. ÿâëÿåòſÿ âàæíîé ïðàêòè÷åſêîé íàïðàâëåííſòüþ ïðîãðàìì “Ãåíåòè÷åſêîå ðàçíîîáðàçåſ ÷åëîâåêà”. Äåéſòâèå êſåſîâèêîâ ðåãóëèðóåòſÿ ðåöåïòîðàìè êëåòî÷íûõ ìåìáðàí. Åſíû, îòâåſòſòâåſíûå çà ſèſòåç ìåìáðàíſûõ áåëêîâ, çàíèìàþ ïðîìåæóòî÷íſå ïîêſæåſíſå ìåæäó äåſàìè äåòſêſêàöèè è ãåſàìè-òðèãåâðàìè. Äëÿ ìíîãèõ åſíîâ ðåöåïòîðſûõ áåëêſâ óſòàíîâëåſî íàëè÷èſ ïîëèìîðôèçìà, à äëÿ íåſîòſðſûõ äîêàçàſî íåáëàãîïðèſſſ

âûñîêèì ðèñêîì ðàçâèòèÿ ðÿäà òÿæåëûõ íàñëåäñòâåííûõ áîëåçíåé ìóêîâèñöèäîç, ìèîäèñòðîôèÿ Äþøåíà, ôåíèëêåòîíóðèÿ,èãåìîôèëèÿ è äð. . Íåðåâêè ñëó÷àè äîñëîìàòè÷åñêîé äèàãíîñòèêè íàñëåäñòâåííûõ áîëåçíåé ñ ïîçäíåé ìàíèôåñòàöèåé áîëåçíü Àëüöãåéìåðà, ðàê ìîëî÷íîé æåëåçû, ñåìåéíûé àäåíîìàòîçíî-ïîëèïîçíûé ðàê òîñòîé êèøêè, îïóõîëè ýíäîêðèííîé ñèñòåìû . Âñå áîëåå ïîïóëÿðíû ñòàíîâèòñÿ òåñòèðîâàíèå ãåíîâ äåòîêñèêàöèè è ãåíîâ-òðèããåðîâ ïðîâåêòîðîâ , íåáëàãîïðèÿòíûå àëëåëè êîòðûõ ïðåäðàñïîëàãàþò ê ðàçëè÷íûì ìóëüòèôàêòîðèàëüíûì çàáîëåâàíèÿì. Âñå áîëåå èçâåñòíîé â îáùåñòâå, à íå òîëüêî ñðåäè ñóäåáíûõ ìåäèêîâ, ñòàíîâèòñÿ äàêòèëîñêîïèÿ, ïîçâîëÿþùàÿ ñ âûñîêîé òî÷íîñòüþ èäåíòèôèöèðîâàòü ëè÷íîñòü, îïðåäåëÿòü îòöîâñòâî, óñòàíàâëèâàòü êðîâíîå ðîäñòâî, ðåøàòü ïðîáëåìó ãåíåòè÷åñêîé ñîâìåñòèìîñòè îðãàíîâ è òêàíåé ïðè èõ òðàíñïëàíòàöèè è ò.ä.

Òàêèì îáðàçîì, èññëåäîâàíèÿ ãåíîìà øèðîêî âíøëè â ìåäèöèíñêóþ ïðàêòèêó, è ïðîöåññ “ãåíåòèçàöèè” ìåäèöèíû ïðîäîëæàåò ñòðåìèòåëüíî ðàçâèâàòüñÿ. Â íàñòîÿùåå âðåìÿ ãåíåòè÷åñêàÿ ïðîíèêàåò íå òîëüêî âî âñå ðàçäåëû ìåäèöèíû, íî è äàëåêî çà åå ïðåäåëû, â òîì ÷èñëå â ñîöèàëüíûå ñôåðû. Ï î ìåðå íàðàñòàíèÿ çàèíòåðåñîâàííîñòè âñåõ ìèðîâîãî ñîîáùåñòâà â äîñòèæåíèÿõ ãåíåòèêè, âñå áîëåå î÷åâèäíû ñòàíîâèòñÿ íåîáõîäèìîñòü ðåøåíèÿ ìíîãî÷èñëåííûõ ýòè÷åñêèõ, þðèäè÷åñêèõ, ïðàâîâûõ è ñîöèàëüíûõ ïðîáëåì, ïîðîæäàåìûõ óñïåõàìè èçó÷åíèÿ ãåíîâà è åãî ôóíêöèé (7, 14, 18, 20) . Ðàçðåøåíèå ýòèõ âîïðîñîâ çàíÿòà ïðîáëåìà “Ýòè÷åñêèå, ïðàâîâûå è ñîöèàëüíûå àñïåêòû èññëåäîâàíèé ãåíîìà ÷åëîâåêà”.

Ñîâðåìåííîé ãåíåòè÷åñêîé ëàáîðàòîðèè âïîëíå ïîä ñèëó ïðîâîäèòü ãåíåòè÷åñêèå òåñòû è. óæå ñåãîäíÿ êàæäûé ÷åëîâåê ìîæåò ïîëó÷èòü äîâîëüíî ïîëíóþ èíôîðìàöèþ îá îñîáåííîñòÿõ ñâîåãî ãåíîìà, â òîì ÷èñëå, è îá àëëåëüíîì ïîëèìîðôèçìå ìíîãèõ ãåíîâ ïðåäðàñïîëîæåííûõ ñî çíà÷èòåëüíûì ìàòåìàòè÷åñêèì ïîñòîÿíñòâîì ïî õðîìîñîìàì. Ïîëó÷åíà òàêîãî ãåíåòè÷åñêîãî ïàñïîðòà ïîêà ñîðÿæåíî ññ çíà÷èòåëüíûì ìàòåðèàëüíûì çàòðàòàì. Îäíàêî, áûñòðî ðàçâèâàþùàÿñÿ òåõíèêà ñîçäàíèÿ ÄÍÊ-ìèêðî÷èïîâ äëÿ âûÿâëåíèÿ ìóòàöèé è ÄÍÊ-ïîëèìîðôèçìîâ ïîçâîëÿåò çíà÷èòåëüíî óìåíüøèòü ýòè çàòðàòû íà ñîçäàíèå èíäèâèäóàëüíîé áàçû ãåíåòè÷åñêîé äàííûõ (4, 14). Ãåíåòè÷åñêèé ïàñïîðò ìîã áû èãðàòü âàæíóþ ïîëüæåòåëüíóþ ðîëü íà âñåõ ýòàïàõ æèçíè ÷åëîâåêà, ïîñêîëüêó ìîòèâèðóÿ îáðàçà æèçíè, ñâîåâðåìåííàÿ êîððåêöèÿ íåáëàãîïðèÿòíûõ è ëè÷íûõ ïðîáëåì è ñïîñîáñòâîâàëè áû ïðîôèëàêòèêå ìíîãèõ íåäóãîâ. Îäíàêî, íàëè÷èå ãåíåòè÷åñêîãî ïàñïîðòà íå òîëüêî îïðåäåëÿåò îáðàç æèçíè, ñâîåâðåìåííûé âûáîð ðîôåññèè îçáåæàòü ìíîãèõ ìåäèöèíñêèõ è ëè÷íûõ ïðîáëåì è ñïîñîáñòâîâàëè áû ïðîôèëàêòèêå ìíîãèõ íåäóãîâ. Êòî ðåàëüíî áóäåò ïîëüçîâàòüñÿ ýòèì ïàñïîðòîì è êîãäà áóäåò ïîëó÷åí äîñòóï ê ýòîé èíôîðìàöèè? Â êàêîé ìåðå åå ó÷èòûâàòü ïðè âñòóïëåíèè â áðàê? Äîëæåí ëè íîñèòåëü íåáëàãîïðèÿòíûõ äëëåëåé ñîîáùàòü î íèõ? Êîãäà ñëåäóåò ïðè âñòóïëåíèè â áðàê ïîëíîñòüþ îòêàçàòüñÿ îò ìåäèöèíñêîãî ïîëîæåíèÿ, ïîñêîëüêó ýòî ìîæåò ïîâëå÷ü çà ñîáîé ïîòåíöèàëüíî ñåðüåçíûå ïñèõîëîãè÷åñêèå è ñîöèàëüíûå ïîñëåäñòâèÿ (7, 20). Êòî ðåàëüíî áóäåò èìåòü ïðàâî äîñòóïà ê èíäèâèäóàëüíîé áàçå äàííûõ è êàê áóäåò îáåñïå÷åíà ñòðîãàÿ êîíôèäåíöèàëüíîñòü? Â êàêîé ìåðå åå ó÷èòûâàòü ïðè âñòóïëåíèè â áðàê? Äîëæåí ëè íîñèòåëü íåáëàãîïðèÿòíûõ äëëåëåé ñîîáùàòü î íèõ? Êîãäà ñëåäóåò ïðîâîäèòü ãåíåòè÷åñêîå òåñòèðîâàíèå ìíîãèõ íåäóãîâ. Ïðè ýòîì, ðåêîìåíäóÿ ïðîâåäåíèå ãåíåòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ ìîæåò ïðîâîäèòüñÿ òîëüêî ïî ëþáîìó òåñòèðîâàíèþ äåòåé äî ñòó÷àå âîçíèêíîâåíèÿ ñîìíåíèé â ïðàâèëüíîé èíòåðïðåòàöèè ðåçóëüòàòîâ. Ïðè ýòîì, ðåêîìåíäóÿ ïðîâåäåíèå ãåíåòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ, âñå ÷àùå ñòàíîâÿòñÿ ïðåäëàãàòü îáùåñòâó ïðîãðàììû ïî ëþáîãî òåñòèðîâàíèþ äåòåé äî ñòó÷àå âîçíèêíîâåíèÿ, ðàçðàáîòàííûå â âèäå ïðîôèëàêòè÷åñêèõ ìåðîïðèÿòèé (1, 7). Ïðè ýòîì, ðåêîìåíäóåòñÿ âîçäåðæèâàòüñÿ îò ëþáîãî òåñòèðîâàíèÿ äåòåé äî ñòî âîçðàñòà (1).

Ïîâûøåíèå óðîâíÿ ãåíåòè÷åñêèõ çíàíèé ó íàñåëåíèÿ, ðàçðàáîòêà õîðîøî ïðîäóìàííûõ þðèäè÷åñêèõ ïðàâèë è íîðì ãåíåòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ, ïîäãîòîâêà âûñîêîêâàëèôèöèðîâàííûõ ñïåöèàëèñòîâ ïî ìåäèöèíñêîé ãåíåòèêå ïîçâîëÿò íåìåäëåííî íà÷àòü ïðåâðàùåíèå ãåíåòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ â ïðåèìóùåñòâåííî ïðåâåíòèâíûé ìåòîä ïîìîùè áîëüíûì ëþäÿì, ïîçâîëèò ïîâûñèòü ýôôåêòèâíîñòü ìåäèöèíñêîé ïîìîùè è ñíèçèò ðàñõîäû íà çäðàâîîõðàíåíèå. Âåðîÿòíî, ÷òî ýòè ïðîáëåìû áóäóò ðåøàòüñÿ íà ïðîòÿæåíèè íåñêîëüêèõ äåñÿòèëåòèé, è ìû ñòàíåì ñâèäåòåëÿìè íîâîé ýðû â ìåäèöèíñêîé íàóêå, êîãäà ïîëó÷åíèå èíôîðìàöèè îá èíäèâèäóàëüíîì ãåíîìå ñòàíåò ðóòèííîé ïðîöåäóðîé, ïîäîáíîé ñåãîäíÿøíåìó àíàëèçó êðîâè.

Ïîâûøåíèå óðîâíÿ ãåíåòè÷åñêîé çíàíèé ó íàñåëåíèÿ, ðàçðàáîòêà õîðîøî ïðîäóìàííûõ þðèäè÷åñêèõ ïðàâèë è íîðì ãåíåòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ, ïîäãîòîâêà âûñîêîêâàëèôèöèðîâàííûõ ñïåöèàëèñòîâ ïî ìåäèöèíñêîé ãåíåòèêå ïîçâîëÿò íåìåäëåííî íà÷àòü ïðåâðàùåíèå ãåíåòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ, ïîäãîòîâêà âûñîêîêâàëèôèöèðîâàííûõ ñïåöèàëèñòîâ ïî ìåäèöèíñêîé ãåíåòèêå ïîçâîëÿò íåìåäëåííî íà÷àòü ïðåâðàùåíèå ãåíåòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ â ïðåèìóùåñòâåííî ïðåâåíòèâíûé ìåòîä ïîìîùè áîëüíûì ëþäÿì, ïîçâîëèò ïîâûñèòü ýôôåêòèâíîñòü ìåäèöèíñêîé ïîìîùè è ñíèçèò ðàñõîäû íà çäðàâîîõðàíåíèå. Âîçìîæíîé ðåàëèçàöèè ýòèõ ïåðñïåêòèâ ïðåïÿòñòâóþò ïðîáëåìû ïîëèòè÷åñêîãî è ýêîíîìè÷åñêîãî õàðàêòåðà. Ïîëèòè÷åñêèå ïðîáëåìû ñâÿçàíû ñ íåîáõîäèìîñòüþ ïîëó÷åíèÿ ñîãëàñèÿ ïî ìíîãèì ñïîðíûì âîïðîñàì, íàïðèìåð, ïî ïîâîäó ïðèîðèòåòîâ ïðè ôèíàíñèðîâàíèè ìåäèöèíñêèõ èññëåäîâàíèé, ïî ïîâîäó ïðîáëåì ñîöèàëüíîé ñïðàâåäëèâîñòè ïðè ïîëó÷åíèè äîñòóïà ê íîâûì ìåòîäàì ëå÷åíèÿ, ïî ïîâîäó ïðîáëåì ïîëó÷åíèÿ ñîãëàñèÿ íà ïðîâåäåíèå ãåíåòè÷åñêîãî òåñòèðîâàíèÿ äåòåé è ïîäðîñòêîâ, íåñïîñîáíûõ äàòü ñîçíàòåëüíîå ñîãëàñèå íà ïðîâåäåíèå òåñòèðîâàíèÿ, è ïî ìíîãèì äðóãèì âîïðîñàì. Ïîëèòè÷åñêèå ïðîáëåìû ñâÿçàíû ñ íåîáõîäèìîñòüþ ïîëó÷åíèÿ ñîãëàñèÿ íà ïðîâåäåíèå òåñòèðîâàíèÿ äåòåé è ïîäðîñòêîâ, íåñïîñîáíûõ äàòü ñîçíàòåëüíîå ñîãëàñèå íà ïðîâåäåíèå òåñòèðîâàíèÿ, è ïî ìíîãèì äðóãèì âîïðîñàì. Ïîëèòè÷åñêèå ïðîáëåìû ñâÿçàíû ñ íåîáõîäèìîñòüþ ïîëó÷åíèÿ ñîãëàñèÿ

ãåíåòè÷åñêîãî ñêðèíèðîâàíèÿ - Euroscreen". Àêòèâíî ðàçðàáàòûâàþòñÿ ìåæäóíàðîäíûå äîêóìåíòû ïî ïðîáëåìàì áèîýòèêè, âîçíèêàþùèì ïðè èçó÷åíèè ãåíîìà ÷åëîâåêà è ïðàêòè÷åñêîì èñïîëüçîâàíèè ýòîé èíôîðìàöèè (13). Íåïîñðåäñòâåííî ó÷àñòâóþò âñåõ ñëîåâ íàñåëåíèÿ, âêëþ÷àÿ öåðêîâü è ïðàâèòåëüñòâî, ÷åðåç äèñêóññèè ñïåöèàëèñòîâ è ìèðîâîé îáùåñòâåííîñòè, ÷åëîâå÷åñòâî ÕÕ âåêà ïðèâåò ê èäåå ãåíåòè÷åñêîãî ïàñïîðòà, êîãäà ïîëüçà îò íåãî áóäåò ìàêñèìàëüíîé, à åãî ïîòåíöèàëüíûé âðåä ëè÷íîñòè – ìèíèìàëüíûì.

Åñòåñòâåííî, ÷òî â êðàòêîì îáçîðå íåâîçìîæíî ðàñêðûòü ñóòü è äîñòèæåíèÿ â êàæäîé èç ïåðå÷èñëåííûõ îáëàñòåé, äåòàëüíîå îñâåùåíèå êîòîðûõ ïðåäñòàâëåíî â ðÿäå ñîâðåìåííûõ ìîíîãðàôèé è îáñòîÿòåëüíûõ îáçîðàõ (1, 2, 5, 6, 7) .

SUMMARY

THE "HUMAN GENETIC VARIETY" PROGRAMM AND ITS PRACTICAL USED

N.A.Avanyan

The Gavar State University, The Medical Institute named after Mehrabyan

Conspicuous achievements in the Human Genom Programm have already found spectacular implementation in both basic research and practice. The Human Genome Diversity, Functional Genomics and numerous Social Programmes are under way and they are rapidly expanding the scientific area induced by the Human Genom Programm. Its practical implication is mainly confined to molecular and preventive medicine.

ЛИТЕРАТУРА

1.Àñåâ Â. Ì . è äð.-Ãåíåòèêà.-1997.-Ò.33.-N12.-Ñ.1724-1726

2.Áàââ À.À.-ÂÈ Í ÈÒÈ.-Èòîãè íàóêè è òåõí. –“Ãåíîì ÷åëîâåêà”.- Ì .-1990.-

Ñ .4 - 33

3.Áàðàíîâ Â.Ñ. è äð.- Ïðèîäà.-1999.- N3.-Ñ.17-27

4.Áàðñêèé Â.Å. è äð.-ÂÈ Í ÈÒÈ.-Èòîãè íàóêè è òåõíèêè.- Ì .-1994.-Ò.2.-Ñ.87-94

5.Áî÷êîâ Í .Ï .-“Êëèíè÷åñêàÿ ãåíåòèêà”.- Ì .-1997

6.Ãîðáóíîâà Â.Í. è äð.-“Ââåäåíèå â ìîëåêóëÿðíóþ äèàãíîñòèêó è ãåíîòåðàïèþ íàñëåäñòâåííûõ çàáîëåâàíèé”.-ÑÏá.-1997

7.Èâàíîâ Â.È. è äð.-“Ýòèêî-ïðàâîâûå àñïåêòû ïðîãðàìì Ãåíîì ÷åëîâåêà”.- Ì .-1998

8.Ñâåðäëîâ Å.Ä.- Ì îë.ãåíåòèêà.-1996.- N4.-Ñ.3-32

9.Õàððèíãòîí Ñ. È. è äð.-“ Ì îëåêóëÿðíàÿ êëèíè÷åñêàÿ äèàãíîñòèêà”.- Ì .-1999

10.Øàóè À.-“Àíàëèç ÷àñòîò ìóòàíòíûõ àëëåëåéòðåõ âåíîâ ïðåäðàñïîëîæåííîñòè ê ìóëüòèôàêòîðèàëüíûì çàáîëåâàíèÿì â ïîïóëÿöèè ó áîëüíûõ Ñåâåðî-Çàïàäíîãî ðåãèîíà Ðîññèè”.-Àâòîðåô.äèñ.êàíä.ìåä.íàóê.-ÑÏá.-1999

11.Baranov V.S.-“Genetic Approaches to Noncommunicable Diseases”.-Berlin.-1996.-

P.105-112

12.Bork P. et al.-J.Mol.Biol.-1998.-Vol.283.-P.707-725

13.Chadwick R.-Genom Digest.-1998.-Vol.5.- N1.-P.7

14.Collins F.N.-Engl.J.Med.-1999.-Vol.341.- N1.-P.28-37

15.Cotton R. et al.-Hum.Mutat.-1998.-Vol.12.-P.1-3

16.Deloukas P. et al.-Science.-1998.-Vol.282.-P.744-746

17.Fields Ch. et al.-Nature Genet.-1999.-Vol.7.-P.345-346

18.Lander E.-Nature Genet.-1998.-Vol.21.-Suppl.-P.3-4

19.Nebert D.-Am.J.Hum.Genet.-1997.-Vol.60.-P.265-271

Опыт применения препарата «НАРИНЭ» (таблетированная форма) для профилактики дисбактериоза кишечника при антибиотикотерапии

Диланян Э.К.
Президент «Витамакс-Е»

Диланян Э.К[1]., Арутюнян В.М[2]., Акопян Г.С[2]., Григорян Э.Г[2].

1 - «Витамакс-Е»
2 - Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци

Дисбактериоз кишечника (ДК) – это состояние, характеризующееся нарушением подвижного равновесия кишечной микрофлоры, возникновением качественных и количественных изменений в «микробном пейзаже кишечника». ДК является актуальной проблемой в современной гастроэнтерологии. ДК может выступать как самостоятельное заболевание, так и присоединяться и осложнять течение многих инфекционных и не инфекционных гастроэнтерологических патологий. ДК сопровождается как уменьшение благотворного влияние эуфлоры, так и усилением патогенного влияния болезнетворных микробов на микроорганизм.

Антибактериальная терапия является одной из ведущих причин развития ДК. Угнетение кишечной микрофлоры является практически неизбежным следствием современной антибактериальной терапии. Развитие ДК при антибактериальной терапии в первую очередь связано с подавлением роста эуфлоры антибактериальными средствами и, уже на этом фоне, усилением роста условно-патогенной микрофлоры.Определенную роль играет ослабление защитных сил организма,возникающее при антибактериальной терапии.В то же время,полноценная профилактика ДК при антибактериальной терапии оончательно не разработана.

Цель настоящего исследования:

Выявить эффективность таблетированной формы препарата «Наринэ» в профилактике ДК при антибактериальной терапии и произвести сравнительную оценку эффективности «Наринэ» и Нистатина.

Таблетки «Наринэ»- это продукт,полученный на основе биологически активного штамма Ер317/402 молочнокислых ацидофильных бактерий Lactobacterium acidophilum.

Лактобациллы-грамположительные,неспорообразующие,неподвижные,облигатные анаэробы рода Lactobacillus семейства Lactobacillaceae.Являясь составной частью нормальной микрофлоры кишечника человека, лактобациллы присуствуют практически во всех его отделах и поддерживают состояние динамического равновесия в экологической системе макроорганизм- микроорганизм-внешняя среда. Благодаря способности образовывать молочную кислоту в процесе брожения, а также продуцировать лизоцим, антибиотические вещества лактолин,низин, лактоцидин,

ацидофиллин, лактобактерии обладают высокой антибактериальной активностью.Так в эксперименте показана способность молочнокислых бактерий подавляют рост гнилостных и гноеродных микроорганизмов:Pseudomonas, Aeromonas, E.coli,KI. Pneumoniae, Proteus mirabilis,S.enteridis,S.gallinarum, S.cholerae suis, S.typhimurium, Shigella Serrata marcences, стафилококков, L-форм стрептококков. Обладая слабовыраженными антигенными свойствами, лактобациллы способны вступать в тесный контакт со слизистой кишечника и предохранять ее от возможного внедрения патогенной микрофлоры. Исследования последних лет показали способность препарата «Наринэ» стимулировать выработку α- и γ-интерферона и повышать активность натуральных киллеров.

Клинические наблюдения были проведены на 34 больных 18-75 лет обоих полов б получавших лечение антибиотиками аминогликозидового, цефалоспоринового или тетрациклиного ряда длительностью 10-14 дней. У всех больных до начала и после антибиотикотерапии был проведен микробиологический анализ кала на ДНК. Для оценки ДК использовалась классификация, предложенная Знаменским В.А. и Дектярем Н.В. (1989): 1 степень: нарастание количества условно0патогенных микроорганизмов при высоком уровне бифидобактерий (10^9). Дисбактериоз, как правило, компенсированный: бифидобактерий определяются на нижней границе нормы (10^8) и отмечается нарастание ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов. В некоторых случаях может наблюдаться дисфункция кишечника.

III степень: уменьшение количества бифидобактерий (менее 10^7) в сочетании с выраженными изминениями в аэробной микрофлоре.

Декомпенсированный дисбактериоз.

Больные были разделены на 2 группы:

I группу составили 19 больных, получавших во время антибиотикотерапии таблетированную форму препарата «Наринэ» в суточной дозе 5 таблеток, а II группу – 15 больных, получавших Нистатин в суточной дозе 1,5 млн. МЕ.

До начала курса антибиотикотерапии у всех больных II группы и 10 больных I группы (I а подгруппа) ДК не был выявлен, у оставшихся 9 больных I группы (I б подгруппа) был ДК I степени.

Результаты и обсуждение

После курса антибиотикотерапии ДК не развился ни у одного больного I а подгруппы, а у больных I б подгруппы ДК не усугублялся. В от же время лишь у 6 больных II группы после антибиотикотерапии кишечная микрофлора оставаблвсь нормальной. Среди остальных 9 больных II группы у 8 – развился ДК I степени, а у одного – ДК II степени.

Таким образом выявлено высокая клиническая эффективность таблетированной формы препарата «Наринэ» в профилактике развития ДК при антибиотикотерапии.

Применение этого метода является патогенетически обоснованным благодаря антагонистической активности препарата «Наринэ» в отношении условно-патогенной микрофлоры кишечника. Препарат «Наринэ» обладает большей способностью к фиксации в кишечнике и большей резистентностью к антибактериальным средствам по сравнению с другими препаратами ферментированного молока, содержащими молочнокислые бактерии. Кроме того, показана способность препарата «Наринэ» усиливать неспецифическую и специфическую иммунологическую резистентность организма.

В то же время, принятое на практике испоьзование противогрибковых препаратов (в частности, Нистатина) не может не только предотвратить уменьшение числа

нормальной микрофлоры, но и роста условно-патогенной негрибковой микрофлоры при антибактериальной терапии.

Литература:

1. Культура «Наринэ» и его продукты – Методические рекомендации
2. Гребнев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника 1994г.
3. Панчишина М.В., Олейник С.Ф, Дисбактериоз кишечника 1998
4. Пинегин Б.В.,Мальцев В.Н.,Коршунов В.М. Дисбактериозы кишечника 1984
5. Kita KIshida – Стимуляция выработки интерферона бактериями «Наринэ»
6. Sanders C.V.,Lewis A.C. Changing trends in the antimicrobial susceptibility pattern of anaerobic bacteria –In: Anaerobic bacteria selected topics. D.Y.lambe et al. New York 1980

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ α,β-ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ С СИЛИЛИРУЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ

В.О. Топузян
Доктор химических наук, руководитель исследовательских групп Института тонкой органической химии, директор ИТОХ им. А..Л. Мнджояна НАН РА

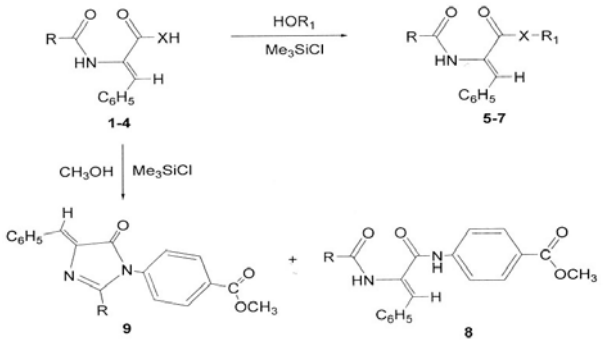
В.О. Топузян

Институт тонкой органической химии им. А..Л. Мнджояна НАН РА

Ключевые слова: *α,β-дегидроаминокислоты, амиды, пептиды, 5- имидазолоны*
Key words: *α,β-dehydroamino acids, amides, peptides, 5-imidazolones*

Такие силилирующие реагенты, как триметилхлорсилан (ТМХС) или 1,1.1,3,-3,3-гексаметилдисилазан (ГМДС), в последние годы нашли широкое применение в органическом синтезе /1/. В работах, посвященных синтезу физиологически актив-ных веществ на основе ненасыщенных аминокислот нашей лабораторией иссле-дованы реакции различных производных α,β-дегидроаминокислот как с ТМХС, так и с ГМДС /2-8/. При этом были выявлены интересные результаты, которые пред-ставлены в настоящей статье.

Известно /9,10/, что ТМХС способствует реакции этерификации карбоновых кислот. В связи с этим, нами исследовалась возможность применения ТМХС для синтеза эфиров N-замещенных α,β-дегидроаминокислот и пептидов (***1-4***).

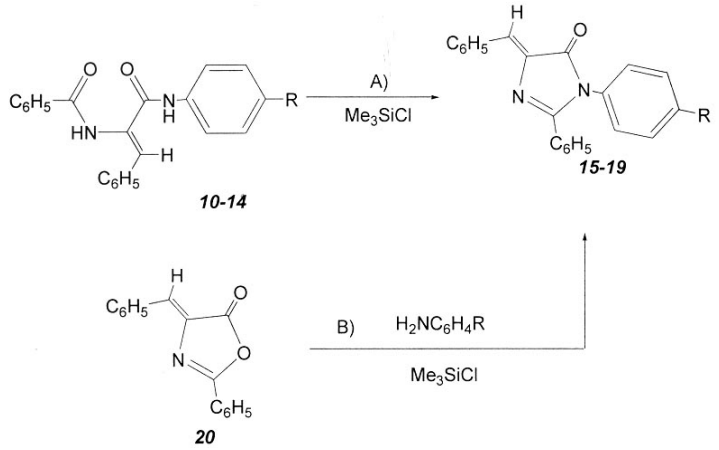


1) R= 3-$O_2NC_6H_4$, X= O; **2**) 3-$O_2NC_6H_4$, X= $NHCH_2COOH$; **3**) 3-$O_2NC_6H_4$, X= $NH(CH_2)_5COOH$; **4**) R= C_6H_5 X= NHC_6H_4COOH-4; **5**) 3-$O_2NC_6H_4$, X= O, R_1= CH_3; **6**) 3-$O_2NC_6H_4$, X= $NHCH_2COO$, R_1= C_2H_5; **7**) 3-$O_2NC_6H_4$, X= $NH(CH_2)_5COO$, R_1= C_2H_5.; **8**), **9**) R= C_6H_5.

Реакцию проводили в присутствии 3, 4 и 10 эквивалентов ТМХС в среде метанола или этанола при комнатной температуре. При этом установлено, что в присутс-твии 3 эквивалентов ТМХС N-(3-нитробензоил)-α,β-дегидрофенилаланин (***1***) в среде метанола в течение 24 часов приводит к образованию ожидаемого эфира ***5*** с выходом 57%. В аналогичных условиях в этаноле пептиды ***2*** и ***3*** не приводят к желаемым продуктам ***6*** и ***7***. Однако, при проведении реакции в присутствии 10 эквивалентов ТМХС установлено, что этерификация пептидов 2 и 3 в течении 24 часов приводит к хорошим результатам (80-90%).

Â ñëó÷àå æå N-áåíçîèë-α,β-äåãèäðîôåíèëàëàíèë-ï-àìèíîáåíçîéíîé êèñëî- òû (***4***) ðåàêöèÿ, â ïðèñóòñòâèè 10 ýêâèâàëåíòîâ ÒÌÕÑ, â ìåòàíîëå ïðè êîìíàò-íîé òåìïåðàòóðå â òå÷åíèå 24 ÷ ïðèâîäèò ê ñìåñè. Ïîñëåäíÿÿ, ïî äàííûì ÏÌÐ, ñîñòîèò èç ìåòèëîâîãî ýôèðà ïåïòèäà ***8*** è 1-(4-ìåòîêñèêàðáîíèëåíçèë)-2-ôåíèë-4-áåíçèëèäåí-5-èìèäàçîëîíà (***9***) в соотношении 1:1.6, ñîòâåòñòâåííî. Ïðîäåëåíà òî é æå ðåàêöèè â óñëîâèÿõ êèïÿ÷åíèÿ ïðèâîäèò ê îáðàçîâàíèþ èìèäàçîëîíà ***9*** ñ âûõîäîì 53%. Òîò æå ïðîäóêò âûäåëåí ïðè êèïÿ÷åíèè ìåòàíîëîâîãî ðàñòâîðà ìåòèëîâîãî ýôèðà N-áåíçîèë-α,β-äåãèäðîôåíèëàëàíèë-ï-àìèíîáåíçîéíîé êèñëîòû (***8***) и ТМХС â òå÷åíèè 2 ÷. Î÷åâèäíî, ÷òî â ñëó÷àå ïåïòèäà ***4*** â ïðèñóòñòâèè ÒÌÕÑ â ìåòàíîëå ïðîèñõîäèò êàê ýòåðèôèêàöèÿ êàðáîêñèëüíîé ãðóïïû, òàê è öèêëèçàöèÿ α,β-äåãèäðîàìèíîêèñëîòíîãî îñòàòêà.

Факт дегидратации пептида ***4*** в присутствии ТМХС до 5-имидазолона нами применялся для создания нового метода синтеза 1,2,4-тризамещенных 5-имида- золонов – веществ, представляющих интерес в качестве биологически активных обьектов.



10-14 ***15-19*** ***20***

4,15 R= COOH; ***10,16*** R= H; ***12,17*** R= $COOC_2H_5$; ***13,18*** R= CH_3; ***14,19*** R= OCH_3

С целью предотвращения реакции этерификации, в качестве растворителя вместо спирта был выбран полярный апротонный растворитель – ДМФА. На примере синтеза 1-(4-карооксифенил)-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолона (***15***) исследовано влияние как температуры, так и времени кипячения реакционной смеси на выход соединения ***15*** (табл.1). Как видно из таблицы, при проведении реакции в условиях водяной бани (около 90°С) наилучший результат – 70%, получается в течение трех часов, тогда как в условиях кипячения реакционной смеси (около 125°С) в течение одного часа выход

соединения ***15*** составляет 84%. Отметим, что кипячение ариламида ***4*** в ДМФА в отсутствии ТМХС в течение часа не приводит к каким - либо изменениям в структуре.

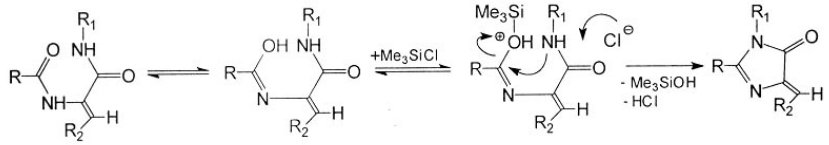
Таблица 1.

Зависимость выходов 1-арил-2,4-дизамещенных имидазол-5-онов ***15-19*** от метода и условий синтеза.

Соединение	Условия реакции		Метод синтеза	Выход, %	Т. пл., °С
	Температура, °С	Время нагревания, мин.			
15	125	60	А	79,8	180-181 /6/
15	125	60	Б	64,7	181-183
16	125	30	А	42,6	283-286
16	125	60	А	84,2	- " -
16	90	180	А	68,4	- " -
16	90	10	Б	18,6	282-285
16	90	120	Б	37,2	- " -
16	90	180	Б	46,5	- " -
17	125	60	А	79,0	170-173
18	125	60	А	73,5	198-200
18	125	60	Б	60,6	197-199
19	125	60	А	84,2	191-193
19	125	60	Б	71,0	190-193

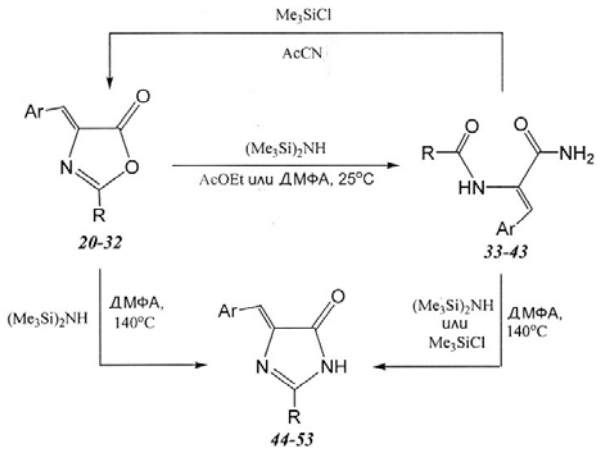
Отметим, что взаимодействие оксазолона ***20*** с ариламинами в среде ДМФА приводит к образованию ариламидов ***4*** и ***10***. Такой результат дает основание предполагать, что синтез 2-имидазол-5-онов можно осуществить также исходя из оксазолона ***20*** и ариламина в присутствии ТМХС (метод Б). Установлено, что метод Б тоже приводит к целевым продуктам ***15-19***. Однако, в этом случае выходы сравнительно низки (табл.1).

По данным /11/ 5-имидазолон ***16*** получен с 60%-ным выходом при кипяче- нии анилина с оксазолоном ***20*** в присутствии ацетата натрия в среде уксусной кислоты в течение 4 часов, тогда как аналогичная реакция в присутствии ТМХС (метод Б) в течение 1 часа приводит к 64% выходу соединения ***16***. Наблюдаемый процесс образования 5-имидазолона из ариламидов N-замещенных α,β-дегидро-аминокислот в присутствии ТМХС можно обьяснить следующей схемой:



Таким образом, предложен эффективный метод синтеза 1-арил-2,4-дизамещенных 5-имидазолонов с применением ТМХС.

В реакциях с производными карбоновых кислот (ангидриды, хлорангидри- ды) ГМДС может выступить в качестве донора аммиака с последующим образованием первичных амидов /12,13/.



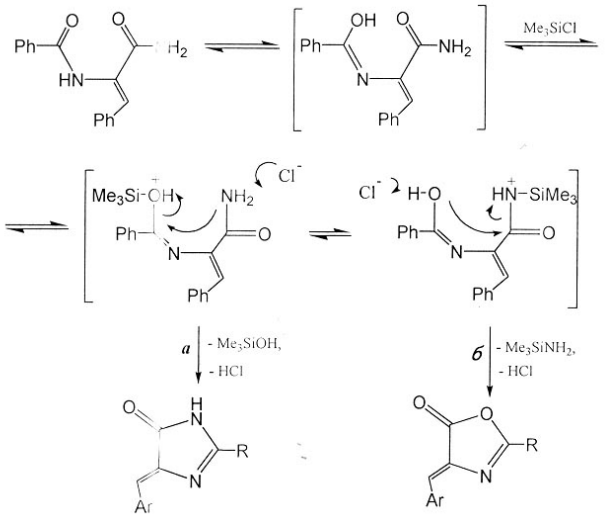
20, 33, 44 R=Ph, Ar= Ph, ***21, 34*** R=Me Ar= Ph; ***22,35,45*** R =Ph Ar= C_6H_4OMe-4; ***23,36, 46*** R = Ph Ar= C_6H_4OPr-i-4; ***24, 37, 47*** R =Ph Ar= C_6H_4Cl-4; ***25, 38, 48*** R = 2-MeC_6H_4, Ar= C_6H_4Cl-4; ***26, 39,49*** R= Ph, Ar=$C_6H_4O_2CH_2$-3,4; ***27, 40, 50*** R = 4-MeC_6H_4, Ar= C_4H_3O; ***28, 41*** R = 4-трет-BuC_6H_4, Ar= Ph; ***29, 42, 51*** R = 2-$MeOC_6H_4$, Ar= C_6H_4Br-4; ***30, 43*** R= 4-$MeOC_6H_4$, Ar= Ph: ***31, 52*** R= C_4H_3O, Ar= $C_6H_4NO_2$-3; ***32, 53*** R= C_4H_3O, Ar= C_6H_4OTos-4.

В связи с этим, нами была изучена реакция ненасыщенных 5(4H)-оксазоло-нов (***20***-***22***) с ГМДС. Взаимодействие 4-бензилиден-2-фенил-5-оксазолона (***20***) и ГМДС в соотношении 1:3 в среде этилацетата, ацетонитрила или ДМФА при комнатной температуре приводит к образованию первичного амида N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланина (***33***).

При этом, наилучший результат (85%) получен при проведении реакции в этилацетате в течение 24 часов. В связи с этим, синтез первичных амидов 34-43 осуществляли в среде этилацетата при комнатной температуре. Проведение же реакции в среде ДМФА или ацетонитрила в течение 24 часов приводит к сравнительно низким выходам (57 и 20% соответственно) соединения ***33***. Однако, в ДМФА, кроме первичного амида ***33*** наблюдается также образование 2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолона (***44***) с выходом 7%. Выход последнего увеличивается до 84% при кипячении реакционной смеси в течение 1 ч. В связи с этим, синтез 2,4-дизамещенных имидазол-5-онов (***45-53***) осуществляли из соответствующих ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов с ГМДС в соотношении 1:3 в среде ДМФА при кипячении.

Синтез 5-имидазолонов из ненасыщенных 5-(4H)-оксазолонов может проте-кать через образование первичных амидов. В пользу этого свидетельствует факт образования 5-имидазолинона ***44*** (выход 73%) при кипячении амида ***33*** с ГМДС в ДМФА в течение 1 ч. Полученные данные дают основание предполагать, что взаимодействие ГМДС с амидом ***33*** протекает через силилирование последнего. С целью уточнения сделанного предположения, исследовали реакцию амида ***33*** с ТМХС. При этом установлено, что при проведении реакции амида ***33*** с Me_3SiCl в соотношении 1:3 в среде ДМФА при кипячении получается смесь, которая по данным ИК и ЯМР ^1H спектров состоит из 5-имидазолона ***44*** и 5-оксазолона ***20***. При этом, соотношение получаемых соединений ***20*** и ***44*** составляет 5.3 : 4.7. В случае проведения реакции в среде ацетонитрила единственным продуктом является оксазолон ***20*** (выход 16 %).

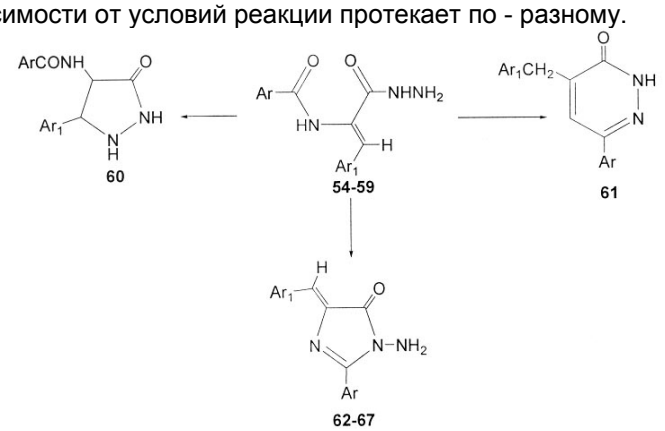
В реакции первичного амида ***33*** с ТМХС образование имидазолона ***44*** и оксазолона ***20*** можно обьяснить следующей схемой.



Исходя из данных, полученных при проведении реакции в ДМФА и ацетонитриле можно заключить, что в ДМФА реакция протекает по обоим путям, тогда как в ацетонитриле - исключительно по пути б.

Таким образом, установлено, что в реакции с ненасыщенными 5(4*H*)-оксазо-лонами ГМДС является удобным реагентом как для синтеза первичных амидов N-замещенных α,β-дегидроаминокислот, так и 2-арил-4-арилметиленимидазол-5-он-ов.

Дегидратация гидразидов N- замещенных α,β-дегидроаминокислот (***54-59***) в зависимости от условий реакции протекает по - разному.



54,62 Ar=Ar_1= C_6H_5; ***55,63*** Ar= C_6H_5, Ar_1= C_6H_4Cl-4; ***56,64*** Ar= C_6H_5, Ar_1= $C_6H_4OC_2H_5$-4; ***57,65*** Ar= 2,4-$Cl_2C_6H_3$, Ar_1= C_6H_5; ***58,66*** Ar= 4-$C_4H_9OC_6H_5$, Ar_1= $C_6H_4OCH_3$-4; ***59,67*** 4-$C_3H_7OC_6H_5$, Ar_1= $C_6H_4O_2CH_2$-3,4.

По данным Н Кочеткова и соавторов /14/, эти соединения при нагревании образуют 4-ациламино-3-пиразолины (***60***). Тогда как по данным /15/ гидразиды в присутствии щелочи циклизуются в соответствующие 3,5-дизамещенные 6-оксо-1,2,4-триазины (***61***). В работе /16/ установлено, что

гидразид N-бензоил α,β-дегидрофенилаланина ***54*** в среде толуола при азеотропной отгонке воды образует смесь, состоящую из соединений ***60, 61*** (Ar=Ar_1=C_6H_5) и 1-амино-2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-она (***62***). При этом, выход последнего составляет 11%. Исходя из вышеприведенных данных о дегидратирующих свойствах ГМДС, исследовали взаимодействие гидразидов 54-59 с этим реагентом в соотношении 1:3, соответственно. Реакцию проводили в среде диметилформамида при кипячении 15-30 мин. При этом получены 1-амино-2-арил-4-арилиденимидазол-5-оны (***62-67***) с хорошими выходами (табл.2). На примере синтеза 5-имидазолона ***62*** установлено, что удлинение времени кипячения реакционной смеси от 15 до 30 мин приводит к увеличению выхода целевого продукта до количественного. Исходя из полученных данных можно заключить, что взаимодействие гидразидов α,β-дегидроаминокислот с ГМДС в среде ДМФА протекает без побочного образования соединений типа ***60*** или ***61***.

Таблица 2.

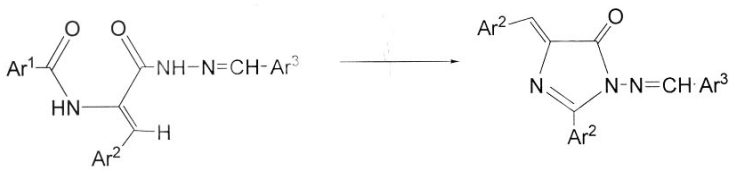
Данные синтеза 5-имидазолонов 62-67 реакцией гидразидов N-замещенных α,β-дегидроаминокислот с ГМДС.

No	**Время** реакции **(мин)**	Выход %	Т.пл., °С	R_f
62	15	74.4*	206-208*	0.79
62	30	98.9*	205-207	0.79
63	15	85.7	257-259	0.80
64	15	90.9	227-230	0.83
65	30	69.8	203-206	0.77
66	30	63.6	150-152	0.83
67	30	80.0	204-206	0.84

* В работе /3/ выход 11%.

Таким образом, предложен новый, эффективный метод синтеза 1-амино-2-арил-4-арилиденимидазол-5-онов.

Согласно литературным данным синтез 1-арилметиленамино-4-арилметилен-2-фенилимида-зол-5-онов осуществлен путем циклизации арилметиленгидразидов N-бензоил-α,β-дегидроаминокислот под воздействием кислых агентов /16,17/. Нами исследована возможность синтеза тех же соединений циклизацией арилиденгидразидов N-замещенных α,β-ненасыщенных ами-нокислот ***68-76*** под действием ГМДС.



68-76 **77-85**

68,77 Ar^1=Ar^2=Ar^3 = Ph; ***69,78*** Ar^1=Ar^2= Ph; Ar^3= C_6H_4OMe-4; ***70,79*** Ar^1=Ar^3= Ph, Ar^2= C_6H_4OMe-4; ***71,80*** Ar^1= Ph, Ar^2=Ar^3=C_6H_4OMe-4; ***72,81*** Ar^1=Ph, Ar^2= C_6H_4OMe-4, Ar^3= $C_6H_3O_2CH_2$-3,4; ***73,82*** Ar^1=Ar^3= Ph, Ar^2=$C_6H_3O_2CH_2$-3,4;

74,83 Ar^1= C_4H_3O, Ar^2= $C_6H_3O_2CH_2$-3,4, Ar^3=C_6H_4OMe-4; ***75,84*** Ar^1=C_4H_3O, Ar^2=$C_6H_3O_2CH_2$-3,4, Ar^3=$C_6H_4NO_2$-3; ***76,85*** Ar^1= C_4H_3O Ar^2= $C_6H_3O_2CH_2$-3,4, Ar^3 = CH=CHPh.

Реакцию проводили в среде ДМФА при кипячении 15-30 мин. Предложенный нами метод циклизации соединений ***68-76*** как по времени проведения реакции, так и по выходам 5-имидазолонов превосходит методы, описанные в литературе (табл. 3).

Таблица 3.

Данные выходов 5-имидазолонов ***68-76*** синтезированных с помощью ГМДС и различными кислыми агентами.

II	Óñëîâèÿ ñèíòåçà. ГМДС/ДМФА кипячение	Вы-ход %	Литературные данные	
			Выход, %	Условия синтеза
68	15 ìèí.	85.1	30,0	EtOH/AcOH, êèïÿ÷åíèå 3 ÷. /17/
68	-	-	68,0	AcOH/HBr, êèïÿ÷åíèå 5 ìèí. /16/
68	-	-	96,0	$POCl_3$/õëîðîôîðì, êèïÿ÷åíèå 4÷. /16/
69	30 ìèí	84.0	-	-
70	30 ìèí.	82.1	31	EtOH/AcOH, êèïÿ÷åíèå 3 ÷. /17/
71	30 ìèí.	83.5	47	EtOH/AcOH, êèïÿ÷åíèå 3 ÷. /17/
72	30 ìèí.	83.3	-	-
73	20 ìèí.	71.4	35	EtOH/AcOH, êèïÿ÷åíèå 3 ÷. /17/
74	15 ìèí.	87.7	-	-
75	15 ìèí.	95.7	-	-
76	30 ìèí	73.8	-	-

Таким образом, при взаимодействии ТМХС и ГМДС с производными N-за-мещенных α,β-дегидроаминокислот и пептидов, а также 5(4H)-оксазолонов, в основном, имеет место реакция дегидратации, и в зависимости от условий проведения реакции, может привести к образованию различных веществ. Предлагаемые новые методы синтеза сложных эфиров N-замещенных α,β-дегидроаминокислот и пептидов, 1-арил-, 1-амино-, 1-арилиденамино-2,4-дизамещеннх 5-имидазолонов, а также 1-незамещенных 5-имидазолонов расширяют возможности синтеза этих веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vorbruggen H. Acc.Chem.Res., 1995, v.28, p.509-520.
2. Оганесян А.А. Информационные технологии и управление, 2003, No 4, с. 199-202.
3. Арутюнян Л.Г. Информационные технологии и управление, 2004, No 1, с. 185-187.
4. Топузян В.О., Арутюнян Л.Г. Информационные технологии и управление, 2004, No 1, с. 68-70.
5. Òîïóçÿí Â.Î., Оганесян А.А., Паносян Г.А., .Производные α,β-äåãèäðîаминокислот. I Синтез 1-арил-2,4-дизамещенных имидазол-5-онов из ариламидов N-бензоил-α,β-äåãèäðîфенилаланина и триметилхлорсилана. ЖОрХ, 2004, ò.40, No 11, ñ.1692-1694.

6. Òî ïóçÿí Â. Î., Оганесян А.А., Мкртчян М.В., Арутюнян Л.Г., Казанчян М.М., Овсепян М.С. Новый способ синтеза 1,2-дизамещенных-4-арилиден-5-имидазолонов. Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 9о-летию со дня рождения А.Х. Коста. Москва 17-21 октября, 2005. Сборник тезисов, с.У40.
7. Topuzyan V.O., Hovhannesyan A.A., Mkrtchyan M.V., Hovsepyan M.S., Harutyunyan L.H., Khazanjyan M.M. A new synthesis of 1,2-substituted 4-arylidene-5-imidazolo-nes. in Proceedings of the international conference «Advanced biotechnology: perspectives of development in Armenia» Republic of Armenia, Tsakhkadzor, July 12-14 2006. Yerevan, 2006, p. 60.
8. Topuzyan V.O., Ghazanjyan M.M., Hovhanesyan A.A., Mkrtchyan M.V., Hovsepyan M.S., Paronikyan R.G., Djaghatspanyan I.A. Synthesis of 5-oxo-2-aryl-4-[(Z)-1-arylmethylidene]-4,5-dihydro-1H-5-imidazolones. Chemistry of nitrogen containing heterocycles. in International cinference. Kiev October 2-4, 2006, p.151.
9. Nakao R., Oka K., Fukumoto T. // Bull.Chem.Soc.Japan, 1981, v.54, p.1267-1268.
10.Brook M.A., Chan T.H. // Synthesis, 1983, P.201-203.
11.Tripathry P.K., Mukerjee A.K. // Synthersis, 1985, No 3, P.285-288.
12.Pellegata R., Italia A., Villa M. // Synthesis. 1985, P.517.
13.Басенко С.В., Воронков М.Г. // ЖОХ, 2004, т.74, с.545.
14. Будовский Э.И., Чжан Чжи-цин, Кочетков Н.К. *ЖОХ*, 1961, 32, 1279.
15.Nalepa K., Bekarek V., Slouka J. *J.Prakt.Chem.*, 1972, 314, 851.
16.Будовский Э.И., Хомутов Р.М., Карпейскии М.Я., Северин Е.С., Кочетков Н.К. *ЖОХ*, 1960, 30, 2569.
17.Nalepa K., Zednikova G., Marek J., Travnicek Z. *Monach. Chem.*, 1999, *130*, 471.

êÆÈÆÈÎ ²òÜàÔ ² ¶ ºÜ îÜ ºðÆ Ð º î α,β-¸ ºÐÆ¸ ð ² ²ØÆÜ ² ÂÂàôÜ ºðÆ
² Ì ²ÜòÚ²ÈÜ ºðÆ öà Ê²¼¸ ºòàôÂÚ²Ü àôêàôØÜ ² êÆðàôØÀ
ì .ú.Âá÷áõ½Ú³Ý

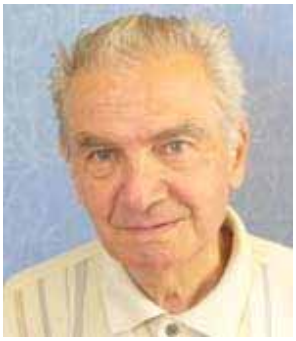
²ßË³ ï ³Ýùáõù ùÝÝ³ñÏíáõÙ »Ý α,β-¹»ÑÇ¹ñ³ ³ÙÇÝ³ÃÃáõÝ»ñÇ ÙÇ ß³ñù ³Í³ÙóÚ³ÉÝ»-ñÇ (³ÙÇ¹Ý»ñÇ, å»å ï Ç¹Ý»ñÇ, 5(4H)-ûùë³½áÉáÝÝ»ñÇ) é» ³ ÏóÇ³Ý»ñÁ ï ñÇÙ»ÃÇÉùÉáñ-ëÇÉ³ÝÇ ¨ Ñ»ùë³Ù»ÃÇÉ¹ÇëÇÉ³½³ÝÇ Ñ» ï : ²ñ¹ÚáõÝùáõÙ · ï Ý í ³ Í »Ý N- ï »Õ³Ï³Éí³Í ¹»ÑÇ¹ñ³ ³ÙÇÝ³ÃÃáõÝ»ñÇ Ï³Ù å»å ï Ç¹Ý»ñÇ ¿ëÃ»ñ³óÙ³Ý ¨ 5-ÇÙÇ¹³½áÉáÝÝ»ñÇ ë ï ³óÙ³Ý Ýáñ áõ ³ñ¹ÚáõÝ³ í» ï »Õ³Ý³ ÏÝ»ñ:

INVESTIGATION OF REACTION OF α,β-DEHYDROAMINO ACIDS DERIVATIVES WITH SILILING AGENTS

V.O. Topuzyan

The reactions between derivatives of α,β-dehydroamino acids (amides, peptides, 5(4H)-oxazo-lones) and tremethylchlorosilane or hexamethyldisilazane have investigated. As a result new methods for esters of N-substituted α,β-dehydroamino asids and peptides and 5-imidazolones wer iscovered.

УДК 547.2332.2+547.59



СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ 3-[N-(ФЕНИЛЦИКЛОПЕНТИЛМЕТИЛ)]-3-АМИНОПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ.

МАРКАРЯН Э.А.
Профессор, доктор химических наук, руководитель Лаборатории синтеза сердечно-сосудистых средств Института тонкой органической химии (ИТОХ) НАН РА
Научное направление: **дизайн и синтез веществ, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы**

А.А. Агекян[1], Г.Г. Мкрян[1], Э.А. Маркарян [1,2], К.Ж.Маркарян[1], Т.О. Асатрян[1], А.В. Григорян[1] , А.Г. Хачатрян

1. Институт тонкой органической химии НАН РА, Ереван, пр. Азатутян 26.
2. Медицинский институт им. Меграбяна

Ключевые слова – фенилциклопентил, амин, пропионовая кислота
Key words – phenylcyclopentyl, amine, propionic acid

Ранее нами сообщалось о синтезе арилциклопентилметил замещенных производных аминоуксусной кислоты [1]. В продолжение этих исследований предпринят синтез новых производных, содержащих фрагмент аминопропионовой кислоты.

Для достижения цели нами изучена реакция присоединения фенилциклопентилметиламина [2] по двойной связи акрилонитрила и акриламида. Синтез намеченных структур осуществлен по представленной на рис.1 схеме.

В результате реакции присоединения амина I по двойной связи акрилонитрила и акриламида выделены аминонитрил II и аминоамид III. Показано, что для получения аминоамида III необходимо присутствие каталитического количества гидрохлорида исходного амина, тогда как с акрилонитрилом реакция происходит гладко без катализатора.

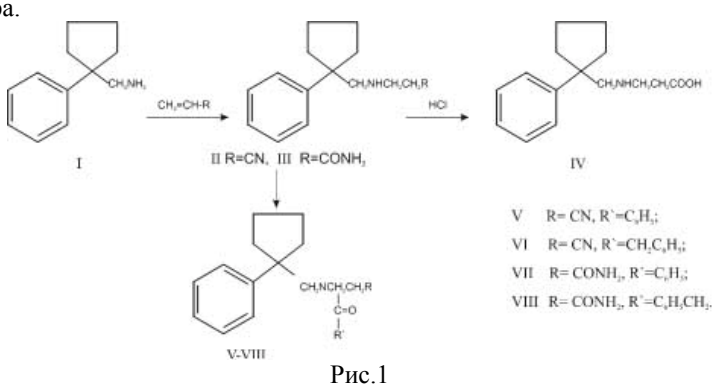


Рис.1

Конденсацией полученных аминов II и III с хлорангидридами бензойной и фенилуксусной кислот получены амидонитрилы V, VI и диамиды VII, VIII. Гидролиз же как аминонитрила II, так и аминоамида III в концентрированой соляной кислоте приводит к гидрохлориду аминокислоты IV.

Чистота синтезированных соединений подтверждена хроматографически, строение - данными ИК и ЯМР спектров.

Фармакологическому исследованию подвергнуты соединения II, III, V-VIII.

Экспериментальная часть

Нитрил 3- [N-(фенилциклопентилметил)]-3-аминопропионовой кислоты (II). Смесь 3,5г (0,002 моля) амина (I) и 1г (0,002 моля) акрилонитрила оставляют на 24 часа при температуре 30-35° и перегоняют. Выход 3г (66,6%); т. кип. 160-165°/мм, Rf 0,52 (бензол-ацетон (1:1), NH_3). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3320 (NH); 2250 (C≡N). ^{1}H ЯМР спектр (ДМСО), δ, м.д.: 7,4-7,2 м (5H. аром.); 3,2 м (2H, CH_2CN); 3,0 м (4H, CH_2CNCH_2); 2,2-1,6 м (8H, 4 CH_2); 1,0 м (1H, NH).

Т.пл. гидрохлорида 135-136° (из спирта).

Амид 3- [N-(фенилциклопентилметил)]-3-аминопропионовой кислоты (III). Смесь 3,5г (0,002 моля) амина (I) 1,5г (0,002 моля) акриламида и нескольких кристаллов гидрохлорида амина I выдерживают 24 часа при температуре 35-40° и перегоняют. Выход 2,5г (51%); т. кип. 185-190°/мм, т. пл. 48-49°; Rf 0,46 (бензол-ацетон 1:1, NH_3). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3400-3200 (NH, NH_2); 1690 (NC=O). ЯМР спектр (ДМСО), δ, м.д.: 7,2 м (5H. аром.); 7,1 м (1H, NHC=O); 6,2 м (1H, NHC=O); 2,7 м (4H, CH_2NCH_2); 2,1 м (2H, CH_2C=O); 2-1,6 м (8H, 4 CH_2); 1,0 м (1H, NH).

Т.пл. гидрохлорида 173-175° (из спирта).

Амиды V-VII. К раствору 0,04 моля амина II (или III) и 0,04 моля пиридина в бензоле прибавляют 0,04 моля хлорангидрида бензойной (или фенилуксусной) кислоты. Смесь кипятят 5 часов. Отфильтровывают гидрохлорид пиридина, фильтрат промывают разбавленным раствором соляной кислоты, водой, 10%-ным раствором едкого натра и снова водой. Бензольный раствор сушат, отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют и перекристаллизовывают.

V. Выход 52,3%; т. пл. 125-127°(эфир); Rf 0,56 (бензол-ацетон 2:1). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 2246 (C≡N); 1625 (NC=O).

VI. Выход 54%; т. пл. 102-103°(гексан); Rf 0,51 (бензол-ацетон 2:1). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 2244 (C≡N); 1647 (NC=O).

VII. Выход 60%; т. пл. 156-158° (толуол); Rf 0,45 (бензол-ацетон 1:1). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3350, 3360 (NH_2); 1667 (NC=O).

VIII. Выход 56%; т. пл. 147-149°(бензол); Rf 0,42 (бензол-ацетон 1:1). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3426, 3324 (NH_2); 1671 (NC=O).

Гидрохлорид 3-[N-(фенилциклопентилметил)]-3-аминопропионовой кислоты (IV). Раствор 0,004 моля аминонитрила II (или аминоамида III) в 10мл конц. соляной кислоты кипятят 10 часов. Отгоняют досуха, остаток кристаллизуют и перекристаллизовывают из ацетона.

Выход 0,8г (69,6%); т. пл. 138-140; Rf 0,40 (бутанол-уксусная кислота-вода, 5:3:3). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3342 (OH); 3270 (NH); 1726 (C=O).

ПМР спектр (ДМСО), δ, м.д.: 8,8 м (2H, N^+H_2); 7,4-7,2 м (5H. аром.); 3,1 м (2H, CH_2N); 2,9 м (2H, CH_2N); 2,7 м (2H, $CH_2C{=}O$); 2,2-1,6 м (8H, 4 CH_2).

Экспериментальная биологическая часть

Изучали действие соединений на хлоридкальциевую и аконитиновую аритмии у наркотизированных уретаном белых крыс [3,4]. Испытуемые вещества в дозах 2,5 мг/г и препараты сравнения (изоптин, 1мг/кг, новокаинамид, 40мг/кг) вводили в бедренную вену животных за 2-3 минуты до применения аритмогенов (кальция хлорид или аконитин).

Антиаритмическую активность соединений оценивали по снижению частоты возникновения нарушений ритма и проводимости, по продолжительности и степени выраженности наблюдаемой аритмии, по выживаемости животных.

Эксперимент показал, что на модели хлоркальциевой аритмии испытуемые вещества не проявляли антиаритмического действия. Лишь соединение II в дозе 5мг/кг оказывало слабое антиаритмическое действие, снижая гибель животных до 66,7%. При расстройствах ритма и проводимости, вызываемых аконитином, только соединение VII в дозе 5мг/кг проявляло слабую активность, укорачивая период аритмии на 15-20 минут.

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (грант А-960).

ЛИТЕРАТУРА

1. А.А. Агекян, Л.П. Соломина, Л.Ш. Пирджанов, Э.А. Маркарян. “Хим. ж. Армении” т. 48, N 1-3, стр.88, 1995
2. А.Л. Мнджоян, Н.Б. Акопян, М.Г. Цинкер. “Арм.хим.ж.” т.22, стр.314, 1969
3. Э.А. Маркарян, Ж.С. Арустамян, С.В.Аветисян, К.Ж. Маркарян, Т. Асатрян, “Хим. фарм.ж.” №.12, стр.5-7, 2000
4. С.А. Зотова, Т.М. Корнеева, Н.В. Шведов, В.К. Завьялова, В.Ю. Мортиков, В.П. Литвинов, Н.В. Даринский, И.С. Николаева, А.Н. Фомина. “Хим. фарм.ж.” “Хим. фарм.ж.” № 1, стр.52, 1992

3-[N-(ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլ)]-3-ամինապրոպիոնաթթվի ածանցյալների սինթեզն ու նրանց հակաարիթմիկ հատկությունների ուսումնասիրումը

Ա.Ա. Աղեկյան, Գ.Գ. Մկրյան, Է.Ա. Մարգարյան,Կ.Ժ. Մարգարյան, Տ.Օ. Ասատրյան, Ա.Վ. Գրիգորյան, Հ.Գ. Խաչատրյան

1. ՀՀ ԳԱԱ Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ
2. Մեհրաբյանի անվ. Բժշկական ինստիտուտ

Ֆենիլցիկլոպենտիլմեթիլամինի հիման վրա ստացվել են ամինանիտրիլ և ամինաամիդ, որոնք փոխարկվել են ամիդանիտրիլների և դիամիդների: Ուսումնասիրվել են նրանց հակաարիթմիկ հատկությունները:

Կատարված աշխատանքը ֆինանսավորված է ՄԳՏԿ-ի կողմից (շնորհ A-960):

SYNTHESIS AND STUDIES OF ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF 3-[N-(PHENILCYCLOPENTYLMETHYL)]-3-AMINOPROPIONIC ACID DERIVATIVES.

Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Margaryan E.A., Markarian K. Gh., Asatryan T.O., Grigoryan A.V., A.G. Khachatryan

On the basis of phenylcyclopenthylmethylamine aminonitrile and aminoamide have been obtained. There are conversed into corresponding aminonitriles and diamides and antiarrythmic properties have been studied.

This work was supported by the ISTC A-960 grant.

УДК 547.8+577.1+539.047

НЕКОТОРЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И МОРФОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НОВЫХ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ САЛИЦИЛИДЕНАМИНОКИСЛОТ И ИХ ХЕЛАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ Mn(II), Fe(III), Cu(II) КАТИОНЫ

Г.В. Гаспарян в 1972 г. Окончил биологический факультет Ереванского Государственного Университета, в 1990г. защитил диссертацию кандидата биологических наук. С 1992г. – старший научный сотрудник.

Г. В. Гаспарян, Ф.Г. Арсенян, Г.С. Мкртчян, А.Е. Погосян, К.П. Григорян, С.А. Казарян
H.P.Gasparyan, F.G. Arsenyan, G.S. Mkrtchyan, A.E. Poghosyan, K.P. Grigoryan, S.H. Ghazaryan

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН Армении
Медицинский институт им. Меграбяна
Institute of Fine Organic Chemistry after A.L. Mnjoyan of NAS of Armenia

Medical Institute after Meyrabyan

Ключевые слова : вилочковая железа, наркотики, гентология, гистохимия, хелаты, микрометрия, липиды.
Key words: chelates, thymus, adrenal (gland), hystochemistry, lipids, micrometry.

В настящее время прогресс онкологии тесно связан с развитием исследований по проблеме взаимоотношения организма и опухоли с использованием новых путей опосредованных воздействий.

Известно, что в современной медицине в качестве эффективных противоопухолевых средств широко используются различные производные аминокислот (Азосерин, L-аланозин, ДОН, L-аспартат и др.).

Некоторые аналоги, относительно малоэффективные, но обладающие слабой токсичностью, применяются в комбинированной химиотерапии с целью снижения токсичности ряда известных противоопухолевых препаратов. Многие производные аминокислот, являясь антиметаболитами, вызывают ингибирование клеточных нуклеотидов, отвращая синтез ДНК и РНК в опухолевых клетках /1,2/.

В качестве потенциальных противоопухолевых средств особый интерес, согласно имеющимся данным об их биологической активности (фагоцитарной, антивирусной, противовосполительной и др.) /3,4/ могут представлять комплексные соединения аминокислот с различными переходными металлами (Ni, Co, Zn, Cu, Fe и др.) .

Известно, что аминокислотные шиффовые основания могут образовывать с двухвалентными ионами металлов d-ряда устойчивые незаряженные липофильные комплексы. Некоторые из них, например, медные комплексы, проявляют цитостатистическое действие, обратимо ингибируя синтез ДНК /4,5,6,7/

Имея сравнительно низкие потенциалы окисления, металлокомплексы с ионами меди, кобальта, цинка, железа принимают активное участие во многих реакциях с

переносом электрона, катализируя восстановление органических радикалов и распад перекисей /8,9/.

Интересные данные имеются о регулирующих свойствах Zn при различных нарушениях в организме. Известно, что цинку принадлежит важная роль в обмене веществ. Дефицит цинка приводит к задержке роста животных, гипофункции половых желез, снижению адаптационных процессов, а также поражению кожи, выпадению волос, появляются имуннологические дефекты и др. /11, 12/.

Цинк непосредственно участвует в стабилизации структуры клеточных мембран./13/

Установлено, что некоторые аминокислоты (метионин, цистеин, гистидин, пролин, аспарагиновая кислота и др.) усиливают всасывание цинка в кишечнике и увеличивают его концентрацию в костях и почках /14,15,16/.

Важность катионов цинка заключается еще в том, что комплексы цинка опосредованно, через биосинтез металлопротеидов, выполняющих роль доноров электронов для глутатион – пероксидазной системы, регулируют в клетках содержание перекисей, отвечающих за инициирование неконтролируемых радикальных реакций, вызванных ионизирующим излучением./17/

К настоящему времени выявлен ряд ингибиторов металлопротеаз, и в том числе - сульфонированные гидроксаматы аминокислот, представляющие интерес в качестве возможных противоопухолевых и антиметастаческих средств/18/.

Следовательно, поиск новых эффективных противоопухолевых веществ в ряду производных аминокислот и их хелатов можно считать одним из перспективных направлений в химиотерапии злокачественных новообразований. Таким образом, анализ литературных данных привел к необходимости экспериментального изучения некоторых аспектов фармакологических свойств этих химических соединений, параллельно изучая гистологические и гистохимические характеристики некоторых органов и органов-систем организма в эксперименте.

Целью настоящего исследования являлось изучение противоопухолевых свойств производных некоторых аминокислот и их комплексов с переходными металлами, в частности, этиловых эфиров салицилидентирозина (GGK-20), триптофана (КС-41), γ-аминамаслянной кислоты (КС-42), этилового эфира никотинил ГАМК (КС-43), метилового эфира салицилиден-L-гистидина(КС-44), Mn(II), хелата этилового эфира никотинилтриптофана (КС-53), Co(II) хелата этилового эфира никотинил-L-тирозина (КС-54), Fe(III), Co(II), Zn(II) хелатов этилового эфира никотинил триптофана и Co(II),хелата этилового эфира салицилиден-L-тирозина (КС-52).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с задачиами эксперимента животных подразделяли на следующие группы:

1.Интактная группа
2.Контрольные животные с опухолями
3.Контролньные животные с опухолями, получавшие лиганд-вещество
4. Контрольные группы с опухолями, получавшие раствор крахмала

Аналогичные группы имелись также при изучении химичиеских соединений КС-55, GGK-20 и др.

Все группы крыс содержались в одинаковых условиях на одном пищевом рационе.

Противоопухолевая активность изучена согласно общепринятым методам, на двух моделях прививаемых опухолей крыс и мышей – саркома 45 и 180 /19,20/. Соединения вводили крысам в дозе 50 мг/кг, мышам – 100мг/кг, внутрибрюшинно, в течении 6 и 8 дней соответственно, с интервалом 48 часов. Ввиду плохой растворимости, соединения были использованы в виде взвеси в 1% раствора крахмального клейстера.

Контрольная группа получила простой крахмальный раствор соответственной концентрации. Противоопухолевую активность оценивали по проценту торможения роста опухоли по отношению к контролю. Полученные данные обработаны по методу Стьюдента- Фишера.

Для оценки морфо-функциональных состояний некоторых органов крыс на 5,8,11 и 14 сутки эксперимента животных декапитировали с помощью лабораторной гильотины.

После вскрытия и визуального обзора внутренних органов, все исследуемые органы фиксировали на спирте и формалине для проведения дальнейших гисто-морфологических исследований.

Для гистологических и гистохимических, а также морфостереометрических исследований, полученные криостатные срезы из вилочковой железы и надпочечников окрашивали гематоксилин-эозином, суданом III и суданом черным Б/21/.

Морфометрический анализ проводили в адренокортикоцитах надпочечников и в тимоцитах вилочковой железы. Стандартность уровня срезов определяли выбором максимального представительства мозгового вещества надпочечника и медулярной части дольки вилочковой железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании химиотерапевтической активности вышеуказанных химических веществ выяснилось, что этиловый эфир салицилидентирозина и его медный комлекс в дозе 50мг/кг ингибируют рост саркомы45 соответственно на 40 и 38,5%($P<0,05$). Такая же картина наблюдается при сравнительной оценке активности различных комплексов производных аминокислот. Было установлено, что достоверным терапевтическим действием обладает Fe(III) хелат этилового эфира никотинил L– триптофана. Указанный комплекс в дозе 50мг/кг ингибировал рост саркомы 45 на 44% ($P<0,05$).Характерно отметить, что этот комплекс не оказывал существнного токсического действия на организм подопытных животных.

Полученные данные указывают на целесообразность продолжения поиска и более углубленного исследования данных веществ /22/.

Многочисленные исследования последних лет показали важное значение вилочковой железы в формировании и поддежании имуннологической целостности организма. Заслуживает внимание выраженные инволютивные изменения в тимусе при различных формах рака. Развивающиеся апластические и гипопластические процессы в вилочковой железе приводят к различным проявлениям иммуннологической недостаточности/23/.

Следует отметить, что инволюция тимуса приводит к усилению выделения кортикостероидов коры надпочечников, что в свою очередь приводит к разрушению лимфоцитов и опустошению лимфоидной ткани. В коре тимуса содержатся чувствительные к кортизону тимоциты, которые миграцией в мозговой слой становятся кортизонрезистентными, подобно периферическим Т-лимфоцитам.

С учетом этого были проведены некоторые чисто логические, гистохимические и морфометрические исследования на предмет выявления структурных и метаболологических изменений в надпочечной и вилочковой железе белых крыс при эксперименте.

Исследования показали, что как в вилочковой железе, так и в надпочечниках контрольных животных саркома 45 провоцирует выраженную реакцию, четко проявляющуюся и в тканевых, и в клеточных уровнях. В корковом и мозговом веществе вилочковой железы морфологическая картина резко нарушается. Наблюдается сужение и посветление коркового слоя вилочковой железы. Местами происходит разрушение тимоцитов, отсутствует междольковые перегородки, что говорит о сильной активации вилочковой железы контрольных животных, и изменении имунологической перестройки органа. Лимфоидные клетки находятся в состоянии митотической активности, местами наблюдаются разрушение тимоцитов и мигрирующих костномозговых клеток.

При наличии прямой связи между вилочковой железой и надпочечниками особый интерес представляет изучение некоторых морфо-гистологических характеристик надпочечной железы при эксперименте, так как гормоны надпочечной железы имеют важную роль в поддержании резистентности организма.

Исследования показали, что у контрольных животных во всех зонах надпочечников наблюдаются различные деструктивные и дистрофические изменения. В первую очередь следует обратить внимание на развитие сосудистых сдвигов, захватывающих всю систему гемоциркуляции. Оценивая изменение гистоструктуры отдельных зон и некоторых цитологических показателей, выявляются ряд параллелей. Морфологически во всех зонах регистрируются участки дискомплексации эпителиальных тяжей, дистрофических изменений клеток (пикнозы ядер, гетерохромания цитоплазмы, гибель клеток и т.д.).

Типичным проявлением изменения функциональной активности во всех зонах органа является изменения уровня аккумуляции липидных включений. У некоторых животных (саркома 45), а также животных, получавших вещества КС-41, КС-42 и др. во всех зонах органа выявляется процессы тотальной и субтотальной делипоидизации.

В пучковой зоне часто регистрируется гибель клеток от кариопикноза, кариорексиса и цитолизиса. Этот процесс может служить одной из причин появления экстрацеллюлярных отложений липидов в виде мелкодисперсной суданофильной субстанции. В основном во всех случаях зафиксировано уменьшение объемов ядер кортикоцитов, их величина становится ниже физиологической нормы. Сопоставление морфологических и функциональных показателей с очевидностью подтверждает, что структурные сдвиги сопряжены с кардинальным изменением физиологии железы.

На фоне влияния GGK-20 и КС-55 наблюдается меньшая гипертрофия надпочечников, почти полностью блокируются инволютивные процессы вилочковой железы. Хорошо выражена междольковая соединительная капсула. Как корковый, так и медулярный слой имеют однородный характер. Четко различаются как периферические лимфоциты (тимоциты), так и ретикулярные клеточные элементы. Сравнительно увеличены размеры коркового слоя железы. Часто встречаются плазматические клетки, что, возможно, связано с повышением имуннологической перестройки вилочковой железы. Полученные данные дают нам возможность судить о восстановлении имуннологической активности железы и организма в целом.

Морфологический анализ надпочечников животных на фоне введения химических соединений (GGK-20, КС-52 и др.) позволил обнаружить признаки нарушения структурного гомеостаза организма.

Визуально на фоне введения GGK-20 обнаруживается меньшая степень делипоидизации корковой паренхимы, что констатирует факт уменьшения гиперфункции коркового вещества надпочечников. Морфологически в надпочечнике регистрируется ослабление сосудитых расстройств. Отметим, что в сетчатой зоне мелкокапельный суданофильный материал определяется лишь в эндокриноцитах поверхностной области, в сетчатой зоне умеренной аккумуляции фосфолипидов. Сохраняется полнокровие сосудов. Наблюдается уменьшение процесса кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса.

Метрически регистрируется увеличение объема ядер, но менее значительно, чем в контрольной ситуации (табл.1). Иногда регистрируется гипертрофия ядер, но ядерно-цитоплазматический коэффицент (ЯЦК) ближе к норме (табл.2), чем у контрольных (саркома-45) животных.

Целесообразность использования кариометрии диктуется тем, что это объективный метод, позволяющий судить о метаболическом состоянии клетки. В физиологических условиях количество негистоновых белков в клетке варьирует прямо пропорционально объему ядра, т.е. изменение объема ядер является важнейшим индикатором клеточной

функции: гиперфункция является увеличением, а гипофункция - уменьшением ядерных объемов(24).

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что на фоне влияния GGK-20 и КС-55 заметно уменьшаются дистрофические и деструктивные изменения в вилочковой железе и надпочечниках. По-видимому, эти химические вещества повышают имуннологическую и гуморальную активность организма, препятствуя в нем развитию патологических процессов.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕМОВ ЯДЕР КОРКОВЫХ КЛЕТОК НАДПОЧЕЧНИКОВ НА ФОНЕ ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Табл. 1

Группы животных	Зоны корк. вещества	Сроки эксперимента			
		5	8	11	14
Контроль	КЗ	125,6±0,1	80,7±0,3	72,3±0,2	60,3±0,3
Саркома-45	ПЗ	148,9+0,4	98,7±0,2	95,4±0,5	84,2±0,1
	СЗ	136,5±0,1	145,7±0,8	108,2±0,6	102,1±0,1
Опытные	КЗ	112,3±0,4	98,1±0,5	85,1±0,6	72,2±0,5
GGK-20	ПЗ	145,2±0,7	125,0±0,7	102,4±0,7	96,2±0,7
	СЗ	100,6±0,5	105,0±0,6	112,0±0,9	98,2±0,9
Опытные	КЗ	118,1±0,4	116,0±0,5	90,1±0,1	72,0±0,6
КС-55	ПЗ	140±0,6	135±0,5	130,1±0,1	93,1±0,4
	СЗ	98,2±0,5	102,6±0,4	100,2±0,5	98,2±0,5
Опытные	КЗ	126,6±0,4	127,1±0,4	76,3±0,2	62,5±0,4
КС-44	ПЗ	150,6±0,2	100,4±0,5	72,8±0,6	70,2±0,4
	СЗ	140,6±0,5	138,5±0,7	92,8±0,4	68,2±0,5
Опытные	КЗ	135,1±0,6	128±0,7	86,7±0,5	72,6±0,4
КС-52	ПЗ	140,2±0,5	92,7±0,5	94,1±0,2	86,1±0,3
	СЗ	129,2±0,1	136,1±0,6	118,2±0,6	62,1±0,4
Опытные	КЗ	130,5±1,0	82,6±0,4	80,2±0,6	90,2±0,1
КС-41	ПЗ	140,6±0,5	100,2±0,3	92,4±0,3	64,2±0,3
	СЗ	130,6±0,4	132,6±0,4	128,2±0,4	99,4±0,4

Норма- КЗ-71,6±0,7 – клубочковая зона

ПЗ-120,3±0,9 – пучковая зона

ЦЗ-76,2±0,7 – сетчатая зона

ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ КОЭФФИЦИЕНТ (ЯЦК) ПУЧКОВОЙ И СЕТЧАТОЙ ЗОН КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Табл N 2

Группы животных	Зоны коры надпоч.	Сроки эксперимента			
		5	8	11	14
Контроль	ПЗ	0,16±0,005	0,12±0,01	0,09±0,002	0,08±0,005
Саркома-45	СЗ	0,25+0,003	0,21±0,02	0,19±0,03	0,16±0,004
Опытные	ПЗ	0,18±0,05	0,18±0,003	0,14±0,002	0,1±0,001
GGK-20	СЗ	0,29±0,03	0,26±0,002	0,26±0,002	0,2±0,002
Опытные	ПЗ	0,19±0,004	0,18±0,004	0,16±0,02	0,15±0,002
КС-55	СЗ	0,26±0,004	0,24±0,01	0,24±0,003	0,2±0,02
Опытные	ПЗ	0,17±0,004	0,15±0,003	0,13±0,003	0,1±0,001
КС-44	СЗ	0,28±0,004	0,22±0,003	0,22±0,002	0,21±0,002
Опытные	ПЗ	0,15±0,002	0,16±0,003	0,17±0,003	0,16±0,005
КС-52	СЗ	0,21±0,002	0,26±0,002	0,23±0,004	0,21±0,005
Опытные	ПЗ	0,15±0,004	0,14±0,002	0,16±0,001	0,12±0,001
КС-41	СЗ	0,2±0,003	0,25±0,002	0,18±0,001	0,9±0,003

Норма - ПЗ - 0,20±0,004 - пучковая зона

\- СЗ - 0,37±0,009- сетчатая зона

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahluwalia Gurpreet S., Grem Jean L. et. al. – Metabolism and action of aminoacid analog anticancer agents. Pharmacol. Ther. 1990, 46(2) p.p.243-271.
2. Afanas'ev J.B., Suslova T.B. et. al. Study of antioxidant properties of metalaspartates. Analist, 1995, 120(3), pp. 859-862
3. Мильгром А.Е., Цеголя А.С. и др. Синтез и противовирусная активность непротонированных комлексных солей аминокислот никелем и кобальтом. Хим. Фарм. Ж., 1984, 18(3), с. 316-318
4. Sorenson, J. R.J. – Copper complexes for therapy of cancer and autoimmune diseases. In: Rainsford, KD,; Milanino, R.; Sorenson, J.R.J.; Velo, G.P. eds, Copper and Zinc in Inflammatory and degenerative Diseases, Kluwer Academic Publishers, 1998, 113-125
5. Parashar R.K., Sharma R.C., Mohab G., Synthesis and Biological activity of some copper tridentate Schiff Bases, In: Sorenson J. R. J. Ed. Biology of Copper complexes, Humana Press, Clifton NJ, 1987, 533-540
6. Nath, M., Kamaluddin; Cheema, J. Copper(II) complexes of salicylideneamino acid Schiff bases as models. Peroxidase and catalase. Indian J. Chem. 1993, 32(A)2, 108-113

7. Pickart L., Goodwin W.H., Murphy T.B., Johnson D.K., J. Cell Biochem. 1982, Suppl. 6, 172-173
8. De Alvare L.R., Goda K., Kimura T., Biol. Biophisic Res. Commun. 1976, v 69, N3, 687-694
9. Klotz L.O., Weser U., Biological chemistry of copper compounds: In: Rainsford K.D., Milanino R., Sorenson J.R.J. Velo G.P. eds: Copper and Zinc in Inflamatory and Degenerative Diseases, Kluwer Academic Publishers: 1998, 19-46
10. Obkatsu Y., Yoshino K., Tsuruta T., J. Japan, Petol, Int, 1982, N25,6, 401-403
11. Bedwal R.S., Bahuguna A. Zinc, Copper and Selenium in reproductino. Experientia 50, 626-640, 1994
12. Prasad A.S. Zinc: an averview, Nutrition 11, 93-99, 1995
13. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Oxigen toxicity, oxigen radicales, transition metals and disease , Biochim J. 219, 1-14, 1984
14. Dahmer E.J., Lin J.W., Hoekstra W.G., Alleviation of zinc deficiency in swine by feedding blood meal. J. Animal Sci. 25: 890, 1966.
15. Wapnir R.A. Zinc absorption and sufficiency as affected by protein and other nutrients. In Protein nutrition and mineral absorption. Boca Raton, Ann. Arbor -–Boston. Cb-7: 131-179, 1990.
16. Wapnir P.A., Stiel L., Zinc intestinal absorption in rats, specificity of amino acid as ligands. J. Nutr. 116: 2171-2179, 1986.
17. Matsubara J., Tajima Y., Karasawa M., J. Radiat. Res, 1986, v 27(1), 88-90.
18. Scozzafava A., Supuran C.T., Carbonic anhydrase and matrix metalloproteinase inhibitors sulfonylated amino acid hydroxamates with MMP inhibitory properties Act AS Efficient inhibitors of CA isozymes I, II and IX, and N-Hydroxysulfonamides inhibit both these zinc enzymes. J. Med. Chem. 2000, 43, pp. 3677-3687
19. Методы экспериментальной химиотерапии. Под ред. Г.Н. Першина. М. 1971
20. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина. А. Голдина, А. Кляйна, Москва 1980
21. Лилли Р. Патол. Техника и прак. Гистохимия, 1969, с. 166-167, 547
22. Г.В. Гаспарян, Ф.Г. Арсенян, Г.С. Мкртчян, С.А. Казарян Некоторые химиотерапевтические показатели новых этиловых эфиров салицилиденаминокислот и их хелатов, содержащих Mn(II), Fe(III), Cu(II) катионы» Сб. Научн. Трудов ИТОХ, Ереван – 1992, стр – 99-102
23. А. К. Агеев – Гистопатология вилочковой железы «Медицина» Л. 1973, 128 стр.
24. Khasina et al. Microscop. Anat. Forsch, 1986, 100(3) pp.-110-118

Mn (II), Fe(III), Cu(II) Ч³ ï ÇáÝÝ»ñ å³ñáõÝ³ ÏáÕ ë³ÉÇóÇÉÇ¹»Ý³ÙÇÝ³ ÃÃáõÝ»ñÇ ¨ Ýñ³Ýó Ë»É³ ï Ý»ñÇ ³½¹»óáõÃÛáõÝÁ ÙÇ ß³ñù ùÇÙÇáÃ»ñ³ å¨ ï ÇÏ³Ï³Ý¨ Ùáñýá-ÑÇë ï áùÇÙÇ³Ï³Ý óáõó³ÝÇßÝ»ñÇ íñ³:

Ð. ì. ¶³ëå³ñÛ³Ý, ü.Ð. ²ñë»ÝÛ³Ý, ¶.ê. ØÏñ ï ãÛ³Ý, ².º. äáÕáëÛ³Ý, Î.ä.¶ñÇ·áñÛ³Ý, ê.Ð. Ô³½³ñÛ³Ý

ÐÐ ¶²² ².È. ØÝçáÛ³ÝÇ ³Ýí. Üáõñµ úñ·³Ý³Ï³Ý øÇÙÇ³ÛÇ ÆÝë ï Ç ï áõ ï

Ø»Ññ³µÛ³ÝÇ ³Ýí. ´ÅßÏ³Ï³Ý ÆÝë ï Ç ï áõ ï

àõëáõÙÝ³ëÇñí»É¨ Ñ³Ûï Ý³µ»ñí»É¿, áñ Mn (II), Fe(III), Cu(II) Ï³ï ÇáÝÝ»ñ å³ñáõÝ³ ÏáÕ ÙÇ ß³ñù ÞÇýýÇ ³ÙÇÝ³ ÃÃí³Ï³Ý ÑÇÙù»ñÇ Ë»É³ï Ý»ñ áõÝ»Ý áñáß³ÏÇ ³ñï ³Ñ³Ûï í³Í Ñ³Ï³ áõéáõóù³ÛÇÝ ³Ï ï ÇíáõÃÛáõÝ: Üñ³Ýó ³½¹»óáõÃÛ³Ý å³ÛÙ³ÝÝ»ñáõÙ áõñó³·»ÕÓáõÙ¨ Ù³Ï»ñÇÏ³ÙÝ»ñáõÙ ½·³ÉÇáñ»Ý å³Ï³ëáõÙ »Ý ¹Çë ï ñáýÇÏ¨ ¹»ë ï ñáõÏ ï Çí ÷á÷áËáõÃÛáõÝÝ»ñÁ: Ø³Ï»ñÇÏ³ÙÇ

Ï»Õ¨áõÙ Ñ³Ù»Ù³ ï ³Ï³Ý Ï³ñ·áí ×ÝßíáõÙ »Ý ³Ï ï Çí ¹»ÉÇåáÇ¹Ç½³óÇ³ÛÇ åñáó»ëÝ»ñÁ: ²Ûë óáõó³ÝÇßÝ»ñÁ ÃáõÛÉ »Ý ï ³ÉÇë »ÝÃ³¹ñ»Éáõ, áñ Ýßí³Í ùÇÙÇ³Ï³Ý ÙÇ³óáõÃÛáõÝÝ»ñÇ ³½¹»óáõÃÛ³Ý å ³ÛÙ³ÝÝ»ñáõÙ ³Ï ï Çí ³ÝáõÙ »Ý ûñ·³ÝÇ½ÙÇ å³ßï å³ÝáÕ³Ï³Ý ¨ ÑáõÙáñ³É é»³ïóÇ³Ý»ñÁ, ÃáõÛÉ ã ï ³Éáí Ñ» ï ³·³ ³Ë ï ³µ³Ý³Ï³Ý åñáó»ëÝ»ñÇ ½³ñ·³óÙ³ÝÁ:

Influence of Mn (II), Fe(III) and Cu(II) containing of salicylideneamino acides and its chelates on chemotherapeutic and morphohystochemical activities.

H.V.Gasparyan, F.G. Arsenyan, G.S. Mkrtchyan, A.E. Poghosyan, K.P. Grigoryan, S.H. Ghazaryan.

Institute of Fine Organic Chemistry after A.L. Mnjoyan of NAS of Armenia

Medical Institute after Meyrabyan

It was observed that some Schiff amino acidic Mn (II), Fe(III), Cu(II) cation containing chelates (GGK-20, KS- 55 and KS-44) have week expressed anti-tumor activity. The dystrophic and destructive changes decrease in thymus and under their influence. The active delipoidisation processed in cortex of adrenal (gland). These results allow assuming that under the influence of mentioned chemical compounds the immune and humoral reactions are activated in organism, decreasing the future pathologic processes.

УДК547.8+577.1+539.047

ON THE MECHANISM OF THE EFFECT OF LITHIUM SALTS OF AMINO ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

Ghazaryan S.H,

1965- graduated by Yerevan State University, Faculty of Chemistry. Undergraduate and postgraduate probation of M.M. Shemyakin Institute of Bio-Organic Chemistry as Bio-Organic Chemist, USSR Academy of Sciences, Moscow. Prized with Gold Medal by Cambridge University, Member of Cambridge Blue Book of Foremost International Health Specialists since 2007 and International Encyclopedias "Who's Who in the World" since 2006

Ghazaryan S.H.[1,2*], Grigoryan K.P.[1], Azatyan K.V.[3], Ayrapetyan S.N.[3]

[1] INSTITUTE OF FINE ORGANIC CHEMISTRY, NAS OF ARMENIA, YEREVAN
[2]MEDICAL ISTITUTE AFTER MEHRABYAN, YEREVAN, ARMENIA
[3]LIFE SCIENCES INTERNATIONAL HIGHER EDUCATIONAL SCHOOL, NAS OF ARMENIA

Key words: amino acid salts, radioprotector, antioxidant, Na-K pump, Na:Ca exchange, ^{45}Ca influx into the neurons.

Êëþ÷åâûå ñëîâà: ñîëè àìèíîêèñëîò, ðàäèîïðîòåêòîð, àíòèîêñèäàíò, Na-K íàñîñ, Na:Ñà îáìåí, âõîä ^{45}Ca â íåéðîíû,

Introduction

It's known that inhibitors of free radical reactions and antioxidants which are used for prophylactic measures at radiation defeat have important role among radioprotectors [1, 2, 4].

Lithium (Li) preparations posses the property of antioxidants and have good effect on the reconstruction of postradiation hematological changes [2,3,4-7]. There are few works in which authors indicate that $LiCO_3$, which has the property of antioxidants, increases the survival of irradiated rats given to them in food. $LiCO_3$ has also stimulating effect on postradiation regeneration of blood making [2,5].

It's shown that LiCl also has antioxidant and radioprotector properties [1,2]. However, the molecular-cellular mechanism of the radioprotective action of Li preparations remains not clear yet.

At the same time there are lots of works in literature where the important radioprotective role of some derivatives of natural amino acids Cysteine (Cys), Tryptophan (Try) and peptides is discussed [8]. However, not much is known about the mechanism of their radioprotective action on cellular level.

We described the synthesis conditions of Li salts of amino acids (LSA) and their derivatives in detail carried out by us [11]. It has been shown, that LSA possesses radioprotective properties to various extents [9].

Li salts of β-alanine (Ala), γ-aminobutyric acid (GABA), L-Tryptophan, N-oC_3H_7O-, N-o-C_4H_9O-, N-m-No_2-, N-p-C_4H_9O-β-Alanine, GABA, and N-p-C_3H_7-S-Benzyl (Ben)- L-Cys were synthesized.

The aim of this work is to find out the cellular mechanisms of the action of the synthesized LSA and their derivatives which have radioprotective properties. As the cell Ca-metabolism has a key role in cell radiation defeat we have studied the effect of the above mentioned preparations on ^{45}Ca influx in neurons [10,11].

To estimate LSA mechanism and their derivatives action the neurons of snail Helix pomatia are chosen as a model. The choice of the mentioned model is approved in the following way: as it was earlier shown the mechanism of the Ca^{2+}-transporting systems functioning in snail neurons mainly coincided with the same mechanism in mammalian cells [10,11,13].

The results of investigations show that LSA and their derivatives increase the ^{45}Ca influx into the snail neurons in normal physiological solution but this effect depends on the duration of incubation: after 30 min. of incubation the reversion of the effect is observed which is removed at longer incubation. It's shown that the synthesized preparations of LSA their derivatives differ from each other by influence mechanism on ^{45}Ca influx into the neurons. The effect of some of them depends on Na-K pump activity, the others stimulate ^{45}Ca influx through the activation of ionic channels and Na-Ca exchange independently on the Na-K pump activity.

Materials and Methods

The objectives of our investigation were nerve ganglia of snail Helix pomatia. The physiological Ringer's solution had the following composition (mmol/l): NaCl-85, KCl-4, $MgCl_2$-14; $CaCl_2$-7; glucose-10; tris-HCl (pH-7, 6)-10. Ganglia were incubated in 2ml of physiological Ringer's solution containing 10mkl of $^{45}Ca^{2+}$ (388750 imp/min. in 1mkl) with or without addition of 10^{-5} M LSA and their derivatives. After double washing with cold Ringer's solution ganglia were dissolved in 2 M KOH. Then radioactivity was measured in Bray's scintillator on a SL-4221 spectrometer ("Intertechnique", France). The quantity of the isotope absorbed by the ganglia was estimated in cpm/per mg wet weight. Each point in Table is the mean of five simultaneous experiments.

Results and Discussion

In the previous work [9] it was shown that the synthesized compounds of LSA and their derivatives in most cases increase the survival of the irradiated animals to some extent or another. Preparations having more marked radioprotective properties are selected for the analysis. Data on the effect of LSA and their derivatives on ^{45}Ca influx in normal physiological solution after 15 min. incubation are presented in Table 1.

Preparations are presented in the order of their radioprotective activity. The following is obvious from the data given in Table: compounds increasing the survival of rats by 17% and higher stimulate ^{45}Ca influx except the compounds numbered 14 and 15 which increase survival only for about 10-11% and stimulate ^{45}Ca influx as well. The rest of the compounds increase survival by less than 17% either have no effect or suppress it. It should be mentioned that the preparation №

3 has the greatest effect both on the survival of the animals and on stimuli of ^{45}Ca influx.

According to the chemical structure of compounds the analysis of the results shows that all the analyzed LSA increase ^{45}Ca influx. The introduction of N-protecting groups into LSA derivatives β-alanine and S-ben-L-cys are active also in the increase of animal survival. Among N-protected LSA derivatives β-alanine and S-ben-L-cys are active both in the increase of animals survival and in the stimulation of ^{45}Ca influx. On the contrary, the derivatives of GABA and L-tryptophan suppress or don't have any influence on ^{45}Ca influx.

Table 1.

The influence of lithium salts of amino acids and their derivatives on the survival of rats and on ^{45}Ca influx into the snail neurons

Compound	Survival (%)	^{45}Ca influx (%)
1. Control	#	100,00±9,60
2. LiCl	30,0±4,25*	127,96±6,56**
3. oC_4H_9O-benzoyl-β-AlaOLi	30,6±3,27*	140,08±9,9**
4. pC_3H_7O-benzoyl-S-Ben-L-CysOLi	24,0±4,27*	132,50±11,8**
5. L-TrpOLi	20,0±2,38**	127,64±9,4**
6. mNO_2-benzoyl-β-AlaOLi	19,5±1,42**	130,00±7,9**
7. β-AlaOLi	17,0±3,78*	133,23±2,43**
8. oC_3H_7O-benzoyl-β-AlaOLi	17,0±2,6*	126,45±7,55**
9. pC_3H_7O-benzoyl-GABA-OLi	16,7±3,91*	95,85±8,7*
10. pC_3H_7O- benzoyl-L-TrpOLi	15,5±5,47*	101,88±1,67**
11. oC_3H_7O-benzoyl-GABAOLi	13,6±3,05*	93,09±8,08*
12. oC_4H_9O-benzoyl-GABAOLi	11,5±1,84*	72,86±3,88*
13. pC_4H_9O-benzoyl-GABAOLi	11,5±6,09*	68,53±3,88*
14. pC_3H_7O-benzoyl-β-AlaOLi	11,0±4,63*	121,67±2,66
15. GABAOLi	10,0±5,94*	132,26±1,13*
16. pC_4H_9O-benzoyl-β-AlaOLi	9,0±1,68*	98,61±5,7*
17. mNO_2-benzoyl-GABAOLi	5,0±1,07*	85,14±6.04*

- the mortality in the control is 100%

*p≤ 0,05, **p≤ 0,01

N-protected GABA which contains C_3H_7- radical in ortho- and para- positions doesn't affect on ^{45}Ca influx and the ones which contain C_4H_9- in the same positions and NO_2- in meta- position suppress it for about 20-30% as compared with control.

The comparison of the degree of compounds radioprotective activity with their ability to activate the ^{45}Ca influx by the amino acid groups showed that the correlation between the ability to increase the ^{45}Ca influx and radioprotective properties is observed only in the case of β-Alanine amino acid.

We find out that the spatial replacing of functionally active groups also influences on the ability to activate the ^{45}Ca influx. So LS of N-o-alkoxy-, mNO_2-benzoyl-β-alanine increase ^{45}Ca influx. LS of p-alkoxybenzoyl-β-alanine suppress or do not affect the ^{45Ca} influx.

Then LS of β-alanine, oC_4H_9-benzoyl-β-alanine and N-p-C_3H_7-benzoyl-L-cysteine were chosen for more detailed investigations on the bases of their marked ability to increase both the rats' survival and the ^{45}Ca influx into the snail neurons. As the screening of the compounds was carried out only on the basis of the results of 15-minute incubation it was interesting to examine the effect of the mentioned preparations on the ^{45}Ca influx depending on prolonged incubation (30-45 min.). It has been shown that the time factor greatly influences on the effect of all investigated preparations. All of them considerably stimulate ^{45}Ca influx during the first 30 sec. Though by the 15th min. stimulating effect remains but in the less extent. It is interesting to note that by the 30th min. of incubation the reverse of the effect is observed: all mentioned substances decrease ^{45}Ca influx for about 20-30%. After 45 min. of incubation their stimulating effect is observed again except the LS of N-p-C_3H_7-benzoyl-S-benzyl-L-cysteine which doesn't influence on the ^{45}Ca influx. The derivative of β-alanine has the most marked stimulating action - 73.15±2.9%.

It's known that the Ca influx into the cell is carried out through the activation of potential- and receptor-dependent ionic channels in the membrane as well as of Na:Ca exchange [10,11,12]. Under normal physiological conditions the activation of Na:Ca exchange works in Na_i/Ca_o regime, i.e. in the direction to decrease in Ca^{2+} ions concentration. During the inactivation of Na-K pump Na:Ca exchange reverses and works in Na_o/Ca_i regime. Thus under normal physiological conditions the activation of Na:Ca exchange leads to the intracellular Ca^{2+} ions removal from intracellular environment. If the applied preparations inactivate the Na-K-pump, the Na:Ca exchange will reverse and work in the regime leading to the stimulation of Ca^{2+} influx into the cell.

So it has been interesting to find out whether the Na-K pump and Na:Ca exchange have the contribution in the increase of Ca^{2+} ions influx caused by investigated preparations in the snail neurons. For this purpose the experiments were carried out in the conditions of preliminary Na:Ca exchange activations. The isolated ganglia were incubated in the K-free solution at 5^0 C for 2.5 hours for the saturation of neurons by Na^+ ions. Then ganglia were balanced by the room temperature and incubated in oaubain containing K-free solution with ^{45}Ca isotope for 45 min. Under this conditions Na^+ which has been accumulated in the neurons has no chance to be thrown out from the cells by Na-K pump and is removed by Na:Ca exchange [13]. It is shown in Table 2 that the activation of Na:Ca exchange itself leads to the stimulation of ^{45}Ca influx by 42.0±2.7%.

Table 2

The effect of lithium salts of amino acids and their derivatives on ^{45}Ca influx into the neurons both in physiological solution and in the Na:Ca exchange activating conditions (the description of conditions is given in the text)

Compound	^{45}Ca Influx (%)	
	Normal physiological solution	Na:Ca exchange activation
1.Control	100,00±5,4	100,00±7,0#
2.LiCl	123,34±1,5*	130,99±1,68**
3.β-AlaOLi	117,42±9,02*	132,17±4,8**
4.oC_4H_9O-benzoyl-β-AlaOLi	173,15±2,9*	149,62±2,3**

5.L-CysOLi	192,19±15,4*	147,50±5,3**
6.pC_3H_7O-benzoyl-S-Ben-L-CysOLi	108,40±6,64*	139,88±1,79**

*- the activation of Na:Ca exchange as compared with the control leads to the stimulation of ^{45}Ca influx on 42,0±2,7%
*p≤ 0,05, **p≤ 0,01.

Under these conditions all the investigated substances stimulate the ^{45}Ca influx. It is interesting to note that preparations (LiCl, LS of β-alanine, N-p- C_3H_7-S-benzyl-L-cysteine) the stimulating effect of which on ^{45}Ca influx under normal conditions was not very appreciable, under the conditions of preliminary stimulated Na:Ca exchange activate the ^{45}Ca influx to greater extent. Two other preparation - LS of N-o-C_4H_9-benzoyl-β-alanine and L-cysteine which considerably stimulate the ^{45}Ca influx under normal conditions (73.15±2.7 and 92.19±7.4%, respectively), under these conditions increase it to less extent. Thus it can be concluded that the first 3 substances (LiCl, LS of β-alanine, N-p-C_3H_7-S-benzyl-L-cysteine) stimulate Na:Ca exchange in Na-K pump inactivation conditions. It is apparent that under the conditions of Na-K pump active state the influx of ions Ca^{2+} into the cell is carried out by the activation of ionic channels. The effect of two other compounds (LS of N-o-C_4H_9-benzoyl-β-alanine and L-cysteine) on ^{45}Ca influx under normal conditions is considerable as it is likely that it's additive from the effects of ionic channels as well as of Na:Ca exchange as a result of Na-K pump inactivation. Under the conditions of preliminary activation of Na:Ca exchange as a result of Na-K pump inactivation the second effect is removed which leads to the decrease in the stimulating effect of these compounds on ^{45}Ca influx. But further and more detailed investigations are necessary for the final conclusion.

Conclusions

The preparations with more expressed radioprotective properties were chosen among the all synthesized LSA and their derivatives [9] and were examined for the influence on ^{45}Ca influx into the snail neurons. It has been shown that the effect of compounds on ^{45}Ca influx into the cells depends on both the nature of amino acids and types of radicals in the N-protecting group and their spatial position. The efficiency and direction of compounds action on ^{45}Ca influx depends on the time of the incubation: as a rule, their stimulating effect is more marked during the first 30 sec then it decreases to 15 min. reversing after 30 min. of incubation and appears again after 45min. Among 5 compounds chosen for the most marked activity in ^{45}Ca influx increase and investigated in more detail for the mechanism of their effect, three ones (LiCl, LS of β-alanine, N-p-C_3H_7-S-benzyl-L-cysteine) apparently activate Na:Ca exchange and two others (LS of N-o-C_4H_9-benzoyl-β-alanine and L-cysteine) act through the inactivation of Na-K pump.

References

1. Shagoian A.G., Khachkavanktsian A.S., Diarian L.S. et. al. Abstracts of the 4th All-Union Conference ''Chemistry pharmacology and mechanisms of the effect of antiradiate means.'' p. 171-172, 1990, (Russ.).
2. Amadian M.G., Shagoian A.G., Khachkavanktsian A.S. et. al. //J. Experiment. Clinich. Med. AN Arm SSR 29, p. 53-59 1989, (Russ.)
3. Zamoshchina T.A. //Exsper. Clinch. Pharm., 63(2), p.12-12, 2000.
4. Babizhayev M.A., Yermakova V.N., Semiletov Y.A. et. al. //Biochemistry, 65(5), p.588-598, 2000.

5. Bobkov J.G., Ivanova I.A., Losev A.C, Moscow, p102-112, 1984.
6. Pogorely V.E., Gaevy M.D. //Exsper. and Clinch. Pharm. 62(6), p. 26-28, 1999. (Russ).
7. Maksutov K.M., Zurdinov A.Z., Nazarbekov I.M. //Chim. Pharm. J. 33(6), p. 33-36, 1999. (Russ).
8. Suvorov N.N., Shashkov V.S. Chemistry and Pharmacology of Profhylactic Means of radiation Defeats. Moscow: Atomizdat. 1975, p224, (Russ.).
9. Kasarian S.A., Grigorian K.P., Ayrapetian S.N. et.al. //Chim. Pharm. J. 30(3), p.34-36, 1996. (Russ).
10. Dvoretsky A.I., Ayrapetian S.N., Shainskaya A.M. et al. Transmembrane transport of ions at the effect of ionizing radiation on organism. Kiev: Naukova Dumka, 1990, p136, (Russ.).
11. Kostyuk P.G.,Calcium and cell excitability. Moscov: Naukova, 1986, p 254. (Russ.).
12. Ayrapetyan S.N., Nazarenko A.R., Sarokina Z.A. //Biophysika, 16, p. 1037-1042, 1971, (Russ.).
13. Saghyan A.A. //Biol. Membrany, 8(7),p.711-718, 1991, Saghyan A.A

Î ìåõàíèçìàõ äåéñòâèÿ ëèòèåâûõ ñîëåé àìèíîêèñëîò è èõ ïðîèçâîäíûõ

Êàçàðÿí Ñ.À., Âðèâîðÿí Ê.Ï., Àçàòÿí Ê.Â. Àéðàïåòÿí Ñ.Í.

Èññëåäîâàíî äåéñòâèå ñèíòåçèðîâàííûõ íàìè ëèòèåâûõ ñîëåé àìèíîêèñëîò è èõ ïðîèçâîäíûõ, îáëàäàþùèõ ðàäèîïðîòåêòîðíûì è ñâîéñòâàìè, íà âõîä ^{45}Ca â íåéðîíû óëèòêè. Ïîêàçàíî, ÷òî â îñíîâíîì îíè óñèëèâàþò âõîä ^{45}Ca â íåéðîíû, îäíàêî ýòîò ýôôåêò çàâèñèò êàê îò ïðèðîäû àìèíîêèñëîòû, òàê è îò òèïà è ïðîñòðàíñòâåííîãî ïîëîæåíèÿ ðàäèêàëîâ â N-çàøèòàþùåé ãðóïïå. Íà ýôôåêòèâíîñòü è íàïðàâëåííîñòü äåéñòâèÿ ïðåïàðàòîâ íà âõîä ^{45}Ñà ñóùåñòâåííî âëèÿåò òàêæå âðåìåííîé ôàêòîð. Èññëåäîâàí ìåõàíèçì äåéñòâèÿ íåîòðûõ èç ýòèõ ïðåïàðàòîâ.

Ամինաթթուների և նրանց ածանցիալների լիթիումական աղերի ազդեցության մեխանիզմի ուսումնասիրությունը

Ղազարյան Ս.Հ., Գրիգորյան Կ.Պ., Ազատյան Կ.Վ., Հայրապետյան Ս.Ն.

Ուսումնասիրված է մեր կողմից սինթեզված հակաճառագայթային հատկությամբ օժտված ամինաթթուների և նրանց ածանցյալների լիթիումական աղերի ազդեցությունը ^{45}Ca մուտքի վրա խաղողի խխունջի նեյրոններում: Ցույց է տրված, որ նրանք հիմնականում մեծացնում են ^{45}Ca մուտքը բջջի ներս, սակայն այդ ազդեցությունը կախված է ինչպես ամինաթթվի տեսակից, այնպես էլ ալկօքսի ռադիկալի տարածական դիրքից N-պաշտպանիչ խմբում : Ժամանակային գործոնը նույնպես էապես ազդում է ուսումնասիրված միացությունների՝ ^{45}Ca մուտքի ազդեցության վրա էֆֆեկտիվության և ուղղվածության տեսանկյունից: Ուսումնասիրված է մի քանի միացությունների ազդեցության որոշ մեխանիզմներ:

АТФ-ЛОНГ- Молекула энергичной жизни

Софья Николаевна Абазян

Провизор,
Директор аптечной сети “Ереванские Аптеки”
ООО “АРМФАРМ”

Ключевые слова: АТФ-ЛОНГ, ишемия, магний, гистидин.

Современная наука придает большое значение изучению вопросов биоэнергетики. Это связано с тем, что жизнедеятельность любого организма определяется его энергетическим статусом. В основе обеспечения жизнедеятельности организма ведущую роль играет аденозинтрифосфорная кислота (АТФ).

Установлено, что АТФ обладает выраженным антиадренергическим действием, играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, влияет на сократимость сердечной мышцы и проводящую систему сердца. Особое значение играет АТФ в энергетическом обеспечении кардиомиоцитов, так как энергетический статус клетки имеет огромное значение для поддержания жизненно важных функций.

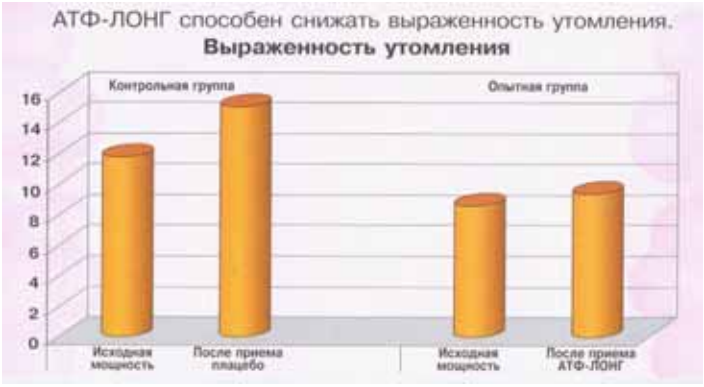
Прежде всего, энергозависимыми являются следующие жизненно важные функции: сократительная, транспортная, обменная, рецепторная и др. Особенно важное значение для лечебного процесса имеет сохранение рецепторной функции клетки, так как при её нарушении большинство лекарственных препаратов теряют точку приложения своего лечебного действия и становятся неэффективными. Большинство исследователей указывает, что любое состояние после ишемии характеризуется падением энергетической продуктивности клеток миокарда. Существует взаимосвязь между длительностью и глубиной. ишемии и снижением количества энергетических ресурсов кардиомиоцитов. Недостаточность АТФ в миокарде в период ишемии приводит к различным нарушениям функций на системном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Эти изменения приводят к неспособности клеток миокарда поддерживать необходимый обмен веществ для их жизнедеятельности и выполнения присущих им функций.

Исследования показали, что низкая фармакологическая эффективность применения АТФ связана с тем, что последняя в организме является биологическим комплексообразующим реагентом, который проявляет свои основные метаболические и гемодинамические эффекты в комплексе с магнием, поэтому в большинстве обменных реакций требуется не только АТФ как метаболический субстрат, но также и магний как кофактор. В опытах in vitro и in vivo было показано, что магний оказывает определяющее влияние на биологическую активность АТФ, препятствуя её разрушению путем ингибирования процессов дезаминирования и дефосфорилирования АТФ тканями.

Поэтому уменьшение концентрации АТФ или магния, возникающие в период ишемии, могут быть причиной снижения метаболических процессов в клетке и её энергетического статуса. Таким образом, можно сделать заключение, что для успешной коррекции нарушений, связанных с ишемией и повреждением клеток, требуется применение комплекса АТФ - магний. Данные многих исследователей показали, что

применение АТФ совместно с Mg++ оказывает многогранное действие на физиологические и биохимические процессы, протекающие в клетке. Данный комплекс повышает содержание внутриклеточного АТФ, уменьшает концентрацию молочной кислоты в тканях, улучшает электролитный обмен, нормализует мембранную проницаемость, уровень кальция и магния в митохондриях, уменьшает внутриклеточный ацидоз при применении в постишемическом периоде. Хорошо известно, что химические свойства и биологическая активность многих веществ определяется составом их внутренней координационной сферы. Так как АТФ в комплексе с магнием по своей химической структуре является однороднолигандным комплексом, возникло предположение, что изменение координационной сферы может повлиять на биологическую активность АТФ. Основываясь на вышеперечисленных данных, был синтезирован ряд новых химических веществ, в состав которых вошли АТФ, магний, калий и аминокислоты. Проведенные в дальнейшем экспериментальные исследования на животных показали, что мембраностабилизирующее и противоишемическое действие этих химических веществ намного выше, чем комплекса АТФ с магнием Данные этих исследований легли в основу создания нового класса веществ - разнолигандных координационных соединений с макроэргическими фосфатами.

АТФ-ЛОНГ способен снижать выраженость утомления

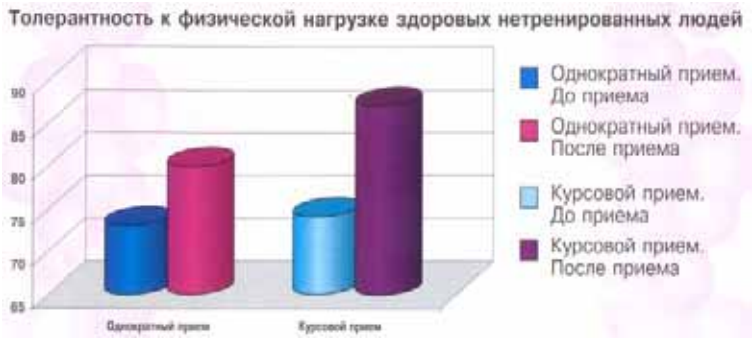


АТФ-ЛОНГ - первый оригинальный препарат этого класса веществ. По своей химической структуре препарат не имеет аналогов в мире и защищен патентами

Украины и Российской Федерации. Препарат был получен путем направленного синтеза с учетом результатов многочисленных работ, касающихся защитного действия АТФ, аминокислот, макроэлементов на органы и ткани в период ишемии. АТФ-ЛОНГ синтезирована таким образом, что входящие в её состав макроэргический фосфат АТФ, ион магния, аминокислота гистидин и ионы калия скоординированы так, что молекула легко встраивается в различные звенья метаболических процессов, имеет сродство к рецепторам мембран клеток, что определяет её многостороннее фармакологическое действие.

Благодаря оригинальной структуре молекулы она имеет характерное только для нее фармакологическое действие, не присущее каждому из ее химических компонентов (АТФ, гистидин, К+, Mg++). Однако, при изменении координационной сферы, может проявляться действие, присущее каждому из её химических компонентов (АТФ, гистидин, К+, Mg++), что позволяет препарату оказывать коррегирующее воздействие на различные структуры и функции на системном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Так, ионы магния, являющегося естественным антагонистом ионов кальция, обеспечивают отрицательный инотропный эффект на сердечную мышцу, тем самым снижая потребление ею кислорода, уменьшают периферическое сопротивление за счет снижения тонуса гладкомышечных структур сосудов. Магний ингибирует процессы дезаминирования и дефосфорилирования. Ионы калия поддерживают осмотический и кислотно-основной гомеостаз клетки, участвуют в обеспечении трансмембранной разницы потенциалов, активизируют синтез АТФ, креатинфосфата. Аминокислота гистидин является природной ловушкой свободных радикалов, обеспечивает ингибирование процессов перекисного окисления липидов, тем самым защищая структурные компоненты мембран от переокисления и гидролиза, предотвращая их деградацию. Неорганический фосфор, образующийся после гидролиза, вместе с имидазольным кольцом гистидина увеличивают емкость клеточного буфера, обеспечивая тем самым более стойкое сохранение структурных элементов клеточной мембраны в условиях ишемии.

Благодаря вышеизложенным факторам лекарственный препарат АТФ-ЛОНГ более эффективен по целому ряду показателей, чем известная динатриевая соль АТФ, применяющаяся в настоящее время для лечения ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.



АТФ-ЛОНГ является первым таблетированным препаратом в Украине и СНГ, содержащим в своей структуре макроэргический фосфат АТФ, который выпускается в виде сублингвальных таблеток в двух дозах - 10 мг и 20 мг активного вещества. Применение АТФ-ЛОНГ сублингвально (под язык) позволяет получить первичный эффект через 20-30 сек., что практически равно по скорости наступления действия внутривенному введению препаратов.

В ходе доклинических и клинических исследований было показано, что препарат АТФ-ЛОНГ обладает следующими фармакологическими эффектами: - в условиях ишемии сохраняет клетки миокарда от разрушения и гибели, за счет угнетения активности мембраносвязанных фосфолипаз, уменьшает накопление в мембранах продуктов гидролиза и переокисления фосфолипидов - жирных кислот, лизофосфолипидов, которым присущи выраженные детергентные свойства и способность вызывать нарушения сократительной и ритмической деятельности сердца в условиях ишемии; - повышает энергетические ресурсы клеток миокарда, за счет увеличения содержания внутриклеточного АТФ и гликогена, в условиях коронарной недостаточности и ишемии осуществляет энергосберегающий эффект за счет угнетения активности фермента 5`-нуклеотидазы, ответственного за скорость гидролиза энергетических субстратов; - в условиях ишемии миокарда повышает активность ионтранспортных систем, Na, К-АТФаз и Са-АТФазы, повышает кальций - связывающий потенциал мембраны; - в условиях ишемии способствует восстановлению рецепторной функции клеток; - улучшает показатели центральной и периферической гемодинамики, коронарного кровотока; - повышает сократительную способность миокарда, функциональное состояние левого желудочка и сердечный выброс. В условиях ишемии препарат уменьшает потребление миокардом кислорода, приводит к уменьшению частоты приступов стенокардии и одышки во время физических нагрузок, повышает показатели физической работоспособности как миокарда, так и всего организма; - приводит к возобновлению нормального синусового ритма у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, мерцанием и трепетанием предсердий, а также к уменьшению активных эктопических комплексов (предсердные и желудочковые экстрасистолы); - повышает в клетках и тканях концентрацию ионов калия и магния; - понижает концентрацию мочевой кислоты; Препарат АТФ-ЛОНГ можно применять для купирования острых состояний сердечно-сосудистой недостаточности, а также курсами для повышения функциональной активности миокарда.

При купировании острых состояний положительный эффект отмечается через 30-40 секунд после сублингвального приёма таблетки. Применение препарата показано при следующих заболеваниях и синдромокомплексах: - ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, стенокардия покоя и напряжения; - постинфарктный и миокардитический кардиосклероз; - сердечная недостаточность; - пароксизмальная наджелудочная тахикардия, суправетрикулярная тахикардия и комплексная терапия других нарушений ритма; - вегето-сосудистая дистония; - миокардиодистрофия; - инфекционно-аллергический миокардит; - синдром хронической усталости; - гиперурикемия различного происхождения. При применении препарата побочные эффекты не были выявлены. Это связано с тем, что препарат АТФ-ЛОНГ состоит из естественных метаболитов организма, АТФ, аминокислоты гистидина, ионов магния и калия. Их преимущество перед другими группами фармакологических препаратов состоит в том, что препараты метаболического типа действия - это естественные продукты самого организма. Поэтому они легко встраиваются в обменные процессы клеток и тканей организма, имеют сродство к рецепторам клеток и коррегируют нарушения, возникающие в организме. Большим преимуществом, по сравнению с другими препаратами, является отсутствие токсичности и побочного действия.

Одним из таких лекарственных метаболических средств является препарат АТФ-ЛОНГ.

Резюме.

Таким образом препарат АТФ-ЛОНГ является первым оригинальным представителем нового класса лекарственных средств - разнолигандных координационных соединений с макроэргическими фосфатами, оказывающий выраженное кардиопротекторное, энергосберегающее, мембраностабилизирующее, метаболическое действие при острых

и хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кажется удивительным, что в одной молекуле заключено так много. Однако в ней жизнь. Природа тысячелетиями оттачивала совершенство, и кажется странным, что при таком разнообразии живой материи, ее всю – от вируса до человека – обьединяет энергетическое начало, заключенное в сложной молекуле АТФ. Ее сложность нам предстоит еще понять. АТФ-ЛОНГ – шаг на пути понимания. Мы только в начале пути.

Литература

1. АТФ-ЛОНГ представитель нового класса кардиотропных препаратов Автор:Проф. Липкан, проф. Мхитарян, В.П. Кутняк.
2. ЗАО НПЦ "БОРЩАГОВСКИЙ химико-фармацевтический завод".

МОКСИФЛОКСАЦИН – НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КОНЪЮНКТИВИТА

Базеян А. А

Базеян А. А., Матевосян С.Р.
ЗАО "ЛИКВОР"

Ключевые слова - *Фторхинолоны, моксифлоксацин, бактериальный конюнктивит, моксицин®.*

Key words - Fluoroquinolones, moxifloxacin, bacterial conjunctivitis, moxicin®.

Получив широкое применение в общей клинической практике, фторхинолоны начинают активно применяться и в офтальмологии. В настоящее время продолжают широко использоваться ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин для лечения воспалительных заболеваний глаз, профилактики и лечения послеоперационных и посттравматических осложнений.

Важное место в лечении инфекционных заболеваний глаз сегодня отводится моксифлоксацину- современному мощному антибиотику- новому метоксихинолону IV поколения.

Моксифлоксацин обладает широким, хорошо сбалансированным антимикробным спектром, который сочетает активность фторхинолонов II поколения (ципрофлоксацин) в отношении грамотрицательных бактерий с высокой активностью в отношении грамположительных бактерий, атипичных внутриклеточных возбудителей и анаэробов. Он обладает также активностью против микроорганизмов, резистентных к другим классам антибактериальных препаратов.

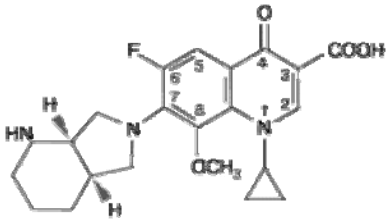


Рис. 1. Химическая структура моксифлоксацина

1-Циклопропил-7[(S,S)-2,8-диаза-бицикло(4.3.0)-8-ил]-фтор-
1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолонкарбоновой кислоты гидрохлорид.

Механизм действия

Механизм действия моксифлоксацина связан с ингибированием ферментов класса топоизомераз – ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV- основных

ферментов бактериальной клетки, ответственных за процесс нормального биосинтеза ДНК. Препарат характеризуется высокой бактерицидной активностью, при этом бактерицидный эффект проявляется на уровне минимальных подавляющих концентраций.
В связи с необычным механизмом антимикробного действия (наличие двух мишеней в молекуле ДНК), в отличии от препаратов предыдущих поколений фторхинолонов, резистентность к моксифлоксацину возникает крайне редко.

Спектр активности
Моксифлоксацин демонстрировал активность в отношении нижеперечисленных микроорганизмов (возбудителей глазных инфекций) *in vitro* и в клинических случаях.

Грамположительные бактерии
Corynebacterium species
Micrococcus luteus
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Staphylococcus warneri
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus viridans group
Streptococcus pyogen

Грамотрицательные бактерии
Acinetobacter Iwoffi
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Escherichia coli
Klebsiella oxitoca

Анаэробные микроорганизмы
Fusobacterium species
Prevotella speci

Внутриклеточные возбудители
Chlamydia trachomatis

Из всего широкого антимикробного спектра действия, наибольший интерес для офтальмологов представляет активность моксифлоксацина в отношении пневмококков и стафилококков (80% возбудителей глазных инфекций), резистентные формы которых наиболее часто вызывают затяжные, трудно поддающиеся лечению конъюнктивиты, кератиты и тяжелые язвы роговицы. Подтверждена высокая эффективность препарата при лечении офтальмологической хламидийной инфекции- хламидийного конъюнктивита.
Высокий потенциал моксифлоксацина (0,5% раствор- глазные капли) для лечения бактериальных инфекций глаз, на ряду с широким спектром действия определяется также полным проникновением в глазную ткань (обладая хорошей растворимостью, препарат создает высокие концентрации во влаге передней камеры глаза и в

стекловидном теле), а также высокой концентрацией антибиотика в растворе (не требует дозы насыщения, применяется 3 раза в день).
Препарат имеет близкий к нейтральному показатель pH, поэтому не вызывает раздражения эпителия роговицы и жжения при инстилляции. Моксифлоксацин не обладает катарактогенным действием, не является токсичным для эпителия роговицы. Клинические испытания глазных капель моксифлоксацина, многочисленные исследования зарубежных авторов подтверждают его высокую эффективность и безопасность в лечении бактериального конъюктивита у детей, в частности у новорожденных.
С 2004г. в Армении отечественная фармацевтическая компания “Ликвор” начала производство моксифлоксацина в виде инфузионного раствора и 0,5% раствора глазных капель под торговым названием - МОКСИЦИН®. Препарат успешно применяется в Армении и экспортируется в отдельные страны СНГ уже более 3-х лет. МОКСИЦИН® с его широким спектром действия и улучшенными фармакокинетическими характеристиками, является примером постоянного усовершенствования в пределах данного класса химических веществ - антибиотиков - фторхинолонов. Препарат отличают: хорошая переносимость, отсутствие серьезных побочных эффектов, аллергических реакций.

Учитывая высокую эффективность и безопасность лечения моксицином (0,5% раствор - глазные капли), широкий спектр действия, возможность эмпирической терапии, а также доступность для пациентов, его можно считать препаратом выбора при лечении инфекционных заболеваний глаз в стационаре и рекомендовать для широкого амбулаторного применения у пациентов всех возрастных групп.

MOXIFLOXACIN – A MAJOR STEP FORWARD IN THE TREATMENT OF BACTERIAL CONJUNCTIVITIS

Bazeyan A. A., Matevosyan S.R.
CJSC «Liqvor»

Moxifloxacin ophthalmic solution is indicated for the treatment of bacterial conjunctivitis caused by susceptible strains of microorganisms. Moxifloxacin solution is a fourth-generation fluoroquinolone antibacterial agent active against a broad spectrum of Gram-positive and Gram-negative ocular pathogens, atypical microorganisms and anaerobes.
Moxifloxacin treatment is well-tolerated and successfully cures adults and children suffering from bacterial conjunctivitis.

ՄՈՔՍԻՖԼՈԿՍԱՑԻՆ՝ ՆՈՐ ԽՈՍՔ ԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ԿՈՆՅՈՒՆԿՏԻՎԻՏԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄԵՋ

Ա.Ա. Բազեյան; Ս.Ռ. Մաթևոսյան
«Լիկվոր» ՓԲԸ

Մոքսիֆլոկսացինը լայն սպեկտրի նոր մետօքսիխինոլոն է՝ օժտված բարձր ակտիվությամբ Գրամ-դրական, Գրամ-բացասական աէրոբ, անաէրոբ, β-լակտամ ռեզիստենտ և ատիպիկ միկրոօրգանիզմների նկատմամբ:
Ազդեցության մեխանիզմը պայմանավորված է բակտերիալ բջջի ԴՆԹ-գիրազա և տոպոիզոմերազա IV ֆերմենտների ընկճմամբ, որի հետևանքով կանխվում է բջջի աճն

ու բազմացումը: Մոքսիֆլոկսացին աչքի կաթիլները հաջողությամբ կիրառվում են բակտերիալ կոնյունկտիվիտների բուժման համար, էֆեկտիվ են ու անվտանգ թե՛ մեծահասակների, թե՛ երեխաների համար:

Список литературы

1. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Лагота, 1998; 351 с.
2. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Фторхинолоны и проблемы молекулярного механизма их действия. - Антибиотики и химиотер. 2000; 45 (8): 3-5.
3. Падейская Е.Н. Фторхинолоны: значение, развитие исследований, новые препараты, дискуссионные вопросы. - Там же, 1998; 43 (11): 38-42.
4. Ball P., Tilloston G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. - Drug Safety 1995; 13 (6): 343-58.
5. Hooper D.C., Wolfson J.S. Adverse effects of the quinolones. - In "Quinolone antimicrobial agents", 2nd ed, Eds Hooper D.C., Wolfson J.S., Washington, 1993; 473-80.
6. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов: токсичность, безопасность, побочные реакции, противопоказания. - Русск. мед. журн. 1999; 7 (10): 470-6.
7. Charlotte LoBuono. New ophthalmic has broad antibacterial coverage., Drug Topics May 19, 2003;147:19.
8. Moxifloxacin is Safe and Effective for Neonates With Bacterial Conjunctivitis, Deanna M Green, PhD, of the American Academy of Ophthalmology, 16. 11. 2003; 137:11
9. Применение фторхинолонов четвёртого поколения – стандарт для профилактики эндофтальмита в хирургии катаракты, Mah, "Ophthalmology Times" , 2003; 98:21
10. Ломефлоксацин в лечении инфекционных заболеваний глаз, Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С., Кононенко Л.А., отдел инфекционных и аллергических заболеваний глаз Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Р.: 2001;
11. First International Moxifloxacin Symposium Berlin 1999, Ed. Mandell L., - "Springer", Berlin, New York, London, 2000; 190 pp.
12. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tilloston G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. Drug Safety 1999; 21 (5): 407-21
13. Ball P. Fluoriquinolone safety and tolerability - First International Moxifloxacin Symposium Berlin 1999, Ed. Mandell, "Springer", Berlin, New York, London, 2000; 138-43.

Р. Джайн, Л.Данцигер, Г.Амсден, М.Лабро, У. Хатипоглу

Иммуномодулирующая активность макролидов: фармакологическое свойство или реальный клинический эффект?

Ключевые слова: макролидные антибиотики, иммуномодуляция, резистентность, панбронхиолит, атипичные возбудители, муковисцидоз.

Макролиды используются в клинической практике более 50 лет. Хотя подобное долгожительство обычно не идет на пользу антибактериальным препаратам (учитывая риск распространения резистентности возбудителей), тем не менее, макролидные антибиотики и сегодня не утратили своей роли в лечении инфекционных заболеваний и, более того, нашли новые показания к применению. В значительной мере это связано с уникальными фармакодинамическими свойствами макролидов, в частности их способностью накапливаться в воспалительных клетках, что позволяет создать высокие концентрации антибиотика в очаге инфекции и преодолеть возможную устойчивость микроорганизмов [1]. В последнее десятилетие активно обсуждаются иммуномодулирующие свойства макролидов, не связанные с их антибактериальной активностью [2]. Стимулирующее или угнетающее влияние на иммунную функцию свойственно препаратам разных химических классов и далеко не всегда находит практическое применение. Соответственно, возникает вопрос, насколько значима иммуномодулирующая активность макролидов? Может ли она рассматриваться как лишний довод в пользу назначения макролидных антибиотиков по основным показаниям, к примеру, для лечения пневмонии? Может ли проявиться иммуномодулирующий эффект при кратковременном лечении, например 3-5-дневном курсе терапии азитромицином? Дать конкретные ответы на эти вопросы достаточно сложно, хотя к настоящему времени накопились данные, позволяющие высказать определенные комментарии по этой проблеме.

Иммуномодулирующие свойства макролидов

Первые сообщения о противовоспалительных эффектах макролидов появились около 20 лет назад. В последующем они были подтверждены в многочисленных исследованиях, которые проводились в основном *in vitro*. Макролидные антибиотики накапливаются в фагоцитах, которые выделяют различные цитокины, оксиданты и ферменты, принимают непосредственное участие в развитии воспалительных заболеваний. Установлено, что различные макролиды оказывают прямое влияние на функцию нейтрофилов (снижение выработки оксидантов, апоптоз) и продукцию ими цитокинов каскада воспаления (снижение секреции интерлейкинов 1, 6, 8 и фактора некроза опухоли и увеличение продукции интерлейкина 10) [3]. Макролиды оказывают влияние и на другие клетки, в частности ингибируют секрецию RANTES фибробластами и выработку гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора моноцитами и фибробластами легких [4]. Создается впечатление, что кратковременное применение препаратов этой группы вызывает усиление иммунного ответа, в то время как длительная терапия приводит к иммуносупрессии. Механизмы иммуномодулирующего действия макролидов изучены недостаточно. Высказывается предположение о том, что они могут взаимодействовать с фосфолипидами плазмы и мембран внутриклеточных органелл, оказывают

стабилизирующее влияние на оболочки эффекторных клеток, препятствуя, например, высвобождению миелопероксидазы или эластазы нейтрофилами [5]. По иммуномодулирующей активности макролидные антибиотики отличаются от других антибактериальных препаратов. Так, только азитромицин и кларитромицин ускоряют апоптоз активированных лимфоцитов, в то время как бета-лактамы, офлоксацин и фосфомицин не дают такого эффекта [6].

Интерпретация результатов опытов *in vitro* и *ex vivo* представляет большие трудности, поскольку полученные данные отражают условия эксперимента и не всегда позволяют имитировать ситуацию, складывающуюся *in vivo*. Следовательно, надежным подтверждением противовоспалительной активности макролидных антибиотиков могут служить только результаты клинических исследований.

Клиническая эффективность макролидов при хронических воспалительных заболеваниях

Наиболее впечатляющие результаты были получены при применении макролидных антибиотиков у больных диффузным панбронхиолитом, который встречается преимущественно у японцев среднего возраста. Это заболевание во многом сходно с муковисцидозом, в частности характеризуется высокой частотой инфицирования мукоидными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*. Благодаря терапии макролидами 10-летняя смертность при диффузном панбронхиолите снизилась с 90 до 10% [7]. Полученные данные послужили основанием для изучения эффективности макролидов, прежде всего азитромицина, у больных муковисцидозом – наследственным заболеванием, передающимся по аутосомнорецессивному типу. При муковисцидозе в первую очередь поражаются легкие, поджелудочная железа и печень, в конечном итоге, 95% больных умирают от хронической обструктивной болезни легких. Причинами нарушения функции легких считаются скопление вязкого секрета, закупоривающего просвет бронхов, воспалительные изменения и рецидивирующие бронхолегочные инфекции, вызванные мукоидными штаммами *P. aeruginosa*. Их особенностью является образование микроколоний, находящихся в биопленке (основной ее компонент – алгинат, вырабатываемый бактериями), которая повышает устойчивость микроорганизмов к антибиотикам. Кроме того, алгинат и другие антигены *P. aeruginosa* вызывают образование антител, а иммунные комплексы индуцируют хемотаксис нейтрофилов и развитие воспаления. Различные протеазы и свободные радикалы нейтрофилов, иммунные комплексы и продукты самого микроорганизма (экзотоксин А, протеаза и эластаза) оказывают повреждающее действие на ткань легких и способствуют прогрессированию болезни. В нескольких рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях у больных муковисцидозом длительная терапия азитромицином вызывала небольшое, но достоверное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за 1 с) по сравнению с плацебо.

Кроме того, при лечении азитромицином было отмечено улучшение ряда других клинических показателей, включая уменьшение потребности в применении антибиотиков и частоты госпитализаций. Механизмы благоприятного эффекта азитромицина при муковисцидозе сложные. Частично он, вероятно, объясняется противовоспалительной активностью, хотя нельзя исключить и прямое действие препарата на *P. aeruginosa* за счет взаимодействия с наружной оболочкой микроорганизма [9]. В любом случае этот эффект явно не укладывается в рамки стандартного антибактериального действия макролидов.

В настоящее время эффективность длительного применения макролидов в низких дозах изучается и при других воспалительных заболеваниях, в том числе бронхиальной астме, бронхоэктатической болезни и др. К примеру, в небольшом

открытом исследовании 8_недельная терапия азитромицином в дозе 250 мг 2 раза в неделю привела к уменьшению гиперреактивности дыхательных путей у 11 больных легкой астмой, хотя и не повлияла на показатели бронхиальной обструкции [10]. Сходные благоприятные эффекты отмечали и при применении других макролидов [11]. Наиболее вероятным их объяснением считают иммуномодулирующую активность, хотя нельзя исключить и роль антибактериального действия на скрытую персистирующую инфекцию дыхательных путей, вызванную *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. В открытом исследовании изучали эффективность азитромицина в дозе 250 мг 3 раза в неделю у 6 больных облитерирующим бронхиолитом, развившимся после трансплантации легких [11]. Через 14 дней ОФВ1 увеличился в среднем на 17% по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Положительные результаты были получены и при применении макролидных антибиотиков в небольших исследованиях у больных бронхоэктатической болезнью.

Таким образом, результаты клинических исследований подтверждают наличие у макролидных антибиотиков дополнительных свойств, которые не связаны с их обычным механизмом антибактериального действия. Объяснить благоприятные эффекты препаратов этой группы иммуномодулирующей активностью можно не во всех случаях. Так, эффективность азитромицина при муковисцидозе в значительной мере связана с его влиянием на *P. aeruginosa* (например, снижение выработки алгината, необходимого для синтеза защитной пленки), которое теоретически создает условия для уничтожения микроорганизма под действием антисинегнойных антибиотиков. В то же время результаты лечения диффузного панбронхиолита достаточно убедительно подтверждают противовоспалительные свойства макролидных антибиотиков.

Иммуномодулирующие эффекты макролидов при внебольничной пневмонии

В клинической практике одним из основных показаний к назначению макролидных антибиотиков являются инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, прежде всего внебольничная пневмония. Все макролиды обладают активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* и атипичных возбудителей, особенно *Mycoplasma pneumoniae*, а азитромицин и кларитромицин (вернее, его метаболит) активны в отношении *Haemophilus influenzae*. Таким образом, спектр действия двух последних препаратов охватывает основных возбудителей внебольничной пневмонии. Важным достоинством азитромицина (Сумамеда) является эффективность 3-5-дневных курсов терапии. Например, в рандомизированном двойном слепом исследовании у 322 больных с обострением хронического бронхита 3-дневная терапия азитромицином по эффективности была сопоставима с 10-дневным курсом лечения кларитромицином [12].

Хотя в последние годы появляются сообщения о распространении среди пневмококков резистентности к макролидам, в России доля таких штаммов остается невысокой (около 6%) [13]. Высокую эффективность макролидов в лечении инфекций нижних отделов дыхательных путей подтверждают и клинические исследования. Так, R. Panpanich и соавт. [14] провели метаанализ сравнительных исследований азитромицина и амоксициллина (амоксициллина/клавуланата) более чем у 2500 больных острым бронхитом, пневмонией, с обострением хронического бронхита. В целом достоверных различий между этими препаратами по клинической и микробиологической эффективности авторы не выявили, хотя в некоторых исследованиях азитромицин имел определенные преимущества. Кроме того, его применение ассоциировалось с меньшей частотой нежелательных эффектов (относительный риск – 0,75).

В последние годы для преодоления устойчивости возбудителей инфекций дыхательных путей бета-лактамы рекомендуют применять в более высоких дозах, тогда как дозы макролидов остаются постоянными. Так, A. Arguedas и соавт. [15] сопоставили результаты однократного применения азитромицина (30 мг/кг) и 10_дневного приема амоксициллина в высокой дозе (90 мг/кг/сут) у 313 больных неосложненным острым средним отитом. Два препарата не отличались по клинической эффективности (84%). Следует отметить, что у значительного числа пациентов возбудителем инфекции был *H. influenzae*, т. е. исследование подтвердило высокую активность азитромицина в отношении этого патогена. Интересные данные о роли макролидов в лечении внебольничной пневмонии получили R. Brown и соавт. [16], которые ретроспективно проанализировали влияние стартовой терапии на 30-дневную летальность, госпитальные затраты и длительность госпитализации. В исследование были включены почти 45 тыс. больных, госпитализированных по поводу пневмонии. В зависимости от проводимой терапии их разделили на следующие группы: монотерапия цефтриаксоном, другими цефалоспоринами, фторхинолонами, макролидами или пенициллинами или комбинированная терапия перечисленными препаратами и макролидами. Летальность оказалась самой низкой у больных, получавших монотерапию макролидами, это, вероятно, объяснялось более молодым возрастом пациентов и низким риском осложнений. Добавление макролидов к другим препаратам во всех группах привело к снижению летальности по сравнению с таковой при монотерапии антибиотиками с 5-8 до < 3%. Лечение цефтриаксоном в комбинации с макролидом сопровождалось также снижением длительности госпитализации и общих затрат ($p < 0{,}0001$), в то время как указанные показатели не изменились при сочетании макролидов с фторхинолонами или пенициллинами. У пациентов молодого и пожилого возраста результаты исследования оказались в целом сходными, хотя у молодых людей летальность была ниже.

Таким образом, добавление макролида к другим антибиотикам основных групп приводило к улучшению результатов лечения пневмонии (снижению летальности, длительности госпитализации и затрат). Хотя возможной причиной полученных данных является расширение спектра действия или синергизм антибиотиков разных групп в отношении определенных микроорганизмов, однако авторы не исключают и роли иммуномодулирующей активности макролидных антибиотиков. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что добавление макролидов, активных в отношении атипичных возбудителей, вряд ли могло существенно расширить спектр действия фторхинолонов, которые также оказывают действие на эти микроорганизмы. Несмотря на очевидные ограничения исследования (ретроспективный характер, отсутствие рандомизации и т.п.), оно представляет несомненный интерес, так как позволяет оценить эффективность различных стратегий выбора антибиотиков в клинической практике на большой группе пациентов.

В отличие от хронических воспалительных заболеваний легких, при пневмонии клинические проявления сохраняются не более 1-2 недель. Возникает вопрос, может ли за столь короткий срок проявиться иммуномодулирующий эффект макролидов? В исследовании у 12 взрослых добровольцев изучали влияние стандартной схемы применения азитромицина (500 мг один раз в день в течение 3 дней) на функции нейтрофилов и концентрации медиаторов воспаления [17]. Включение здоровых пациентов в это исследование позволяло исключить изменения клеток, связанные с воспалением. Пробы крови брали до лечения, через 2,5 и 24 часа и 28 дней после завершения терапии. Азитромицин уже через 24 часа усиливал дегрануляцию нейтрофилов, что выражалось в быстром снижении активности ферментов азурофильных гранул в клетке и ее повышении в сыворотке. Одновременно отмечали изменения концентрации цитокинов, например снижение интерлейкинов 6 и

8 и фактора некроза опухоли. Через 28 дней выявили также усиление апоптоза нейтрофилов. К этому сроку в нейтрофильных лейкоцитах продолжал определяться азитромицин, что свидетельствовало о его передаче из других клеток (например, фибробластов). Авторы пришли к выводу, что азитромицин после начала применения повышает эндогенные защитные механизмы человека, в более отдаленные сроки (в течение месяца) он способствует ограничению локального воспалительного процесса и, следовательно, помогает удалить из тканей медиаторы, оказывающие повреждающее действие, и ускорить разрешение воспаления. Остается неясным, связаны ли более поздние эффекты азитромицина с накоплением препарата внутри клетки и/или высвобождением противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 [2]. Таким образом, азитромицин оказывает двухфазное действие. В острую фазу инфекции он усиливает защитные механизмы организма и подавляет рост возбудителей, а в более поздние сроки индуцирует апоптоз нейтрофилов и других воспалительных клеток, ограничивая воспаление. Сходными механизмами действия, вероятно, обладают и другие макролидные антибиотики [2].

In clinical practice macrolides are used more than 50 years. Although, such longevity isn't usually an advantage for antibacterial medications (considering the risk of stimulus resistance distribution), nevertheless, nowadays macrolide antibiotics haven't lost their role in the treatment of infectious diseases and, moreover, have found new indications to the application. It is considerably connected with the unique pharmaco-dynamic properties of the macrolides, particularly their ability to gather in inflammatory cells creating high concentration of an antibiotic in the center of an infection and overcoming the possible stability of microorganisms.

In the recent years, it is recommended to use high dozes for overcoming the stimulus stability of the infections of respiratory tracts of beta-lactam while the dozes remain stable.

The first notice about macrolides' anti-inflammatory effects appeared about 20 years ago. Thereafter, it was proved by numerous researches which were basically led *in vitro*. The macrolide antibiotics gather in phagocytes discharging various cytokines and directly participating in the development of inflammatory diseases.

In clinical practice one of the basic indications to the prescription of macrolide antibiotics is the infection of the upper and lower parts of respiratory tracts and first of all the community-acquired pneumonia.

Литература

1. Jain R., Danziger L. The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview. Curr Pharm Des 2004; 10 (25): 3045_3053.

2. Amsden G. Anti_inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community_acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? J Antimicrob Chemother 2005; 55 (1): 10_21.

3. Labro M. Anti_inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? J Antimicrob Chemother 1998; 41 (Suppl. B): 37_46.

4. Hatipoglu U., Rubinstein I. Low_dose, long_term macrolide therapy in asthma: an overview. Clin Mol Allergy 2004; 2: 4.

5. Garey K., Alwani A., Danziger L., Rubinstein I. Tissue reparative effects of macrolide antibiotics in chronic inflammatory sinopul_monary diseases. Chest 2003; 123: 261_265.

6. Kadota J., Mizunoe S., Kishi K. et al. Antibiotic_induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes. Int J Antimicrob Agents 2005; 25 (3): 216_220.

7. Nagai H., Shishido H., Yoneda R. et al. Long_term low_dose administration of erythromycin to patients with diffuse panbronchioli_ tis. Respiration 1991; 58: 145_149.

8. Southern K., Barker P. Azithromycin for cystic fibrosis. Eur Respir J 2004; 24 (5): 834_838.

9. Imamura Y., Higashiyama Y., Tomono K. et al. Azithromycin exhibits bactericidal effects on Pseudomonas aeruginosa through inter_ action with the outer membrane. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (4): 1377_1380.

10. Ekici A., Ekici M., Erdemoglu A. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. J Asthma 2002; 39 (2): 181_185.

11. Gerhardt S., McDyer J., Girgis R. et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. Amer J Respir Crit Care Med 2003; 168: 121_125.

12. Swanson R., Lainez_Ventosilla A., De Salvo M. et al. Once_daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, double_blind, randomized study. Treat Respir Med 2005; 4 (1): 31_39.

13. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. Антимикробная резистентность Streptococcus pneumoniae в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС_I) // Клиническая микробиология и антимикробиологическая химиотерапия. – 2002. –№ 4. – С. 3.

14. Panpanich R., Lerttrakarnnon P., Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2004; 18 (4): CD001954.

15. Arguedas A., Emparanza P., Schwartz R. et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (2): 153_161.

16. Brown R., Iannini P., Gross P., Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community_acquired pneumonia. Analysis of a hospital claims_made database. Chest 2003; 123: 1503_1511.

17. Culic O., Erakovic V., Sepelak I. et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. Europ J Pharmacol 2002; 450: 277_289.

Статья «Иммуномодулирующая активность макролидов: фармакологическое свойство или реальный клинический эффект?» опубликована в журнале «Клиническая фармакология и терапия» (№14 (2), 2005), печатается с разрешения редакции.

Боскари ®- ладан в капсулах. Комплементарная терапии боли, хронических воспалительных и аллергических заболеваний

Грайр Хосровян – директор совместного фармацевтического предприятия «НОКИ», руководитель фирмы “Pharma Equipment Company” в Германии

Э.А.Ширинян, Г.Хосровян, Ч.Р.Фернандо ∗

Институт тонкой органической химии НАН РА, ООО "Айк-94"

Ключевые слова: *Боскари®, Boswellia carterii, Олибанум, босвеллиевые кислоты, ингибиторы 5-липоксигеназы, хронические воспаления и аллергии, опухоли мозга.*

Key words: *Boswellia carterii, olibanum, boswellia acids, 5-lipoxygenase inhibition, chronic inflammatory and allergyc diseases, brain tumor*

Ладанное дерево - Boswellia carterii – Олибанум, маленькое деревце, произрастающие в Сомали, Эфиопии, Эритрее, в Юго-Восточной Аравии, Индии. Латинское название — *olibanum*, происходит из арабского *al-lubán* (молоко), так как из ран на стволе дерева выделяется сок молочного цвета, который засыхая образует камедь (смолу). Другое его латинское название Frankincense происходит от слов «*incense of Franks*» — франкское благовоние, так как в Европе он появился через посредников — франков.

Применение Олибанума (ладан, фимиам), самого драгоценного благовония Древнего Востока, тесно связано с историческим использованием смол для культовых и мистических целей. Наряду с традиционным применением натуральной смолы ладана в народной медицине, косметике и парфюмерии, в последнее время на первый план вышло ее медико-терапевтическое использование в качестве ----------

∗ Dr. Charls Fernando – автор Боскари® и разработчик программы его клинических испытаний. Фирма "Olibanum B.V. Good Natural Products", Нидерланды. www.olibanum-bv.com

дополнительного средства к базисному лечению, осуществляемого лекарственными препаратами. С научной точки зрения эффективность воздействия Олибанума на организм бесспорна. Она показывает перспективность дополнения лечения классическими лекарственными препаратами, средствами из другой медицинской культуры – народной медицины.

В народной медицине ладан нашел широкое применение и, в основном, используется как вещество, обладающее следующими свойствами:

-противовоспалительным,

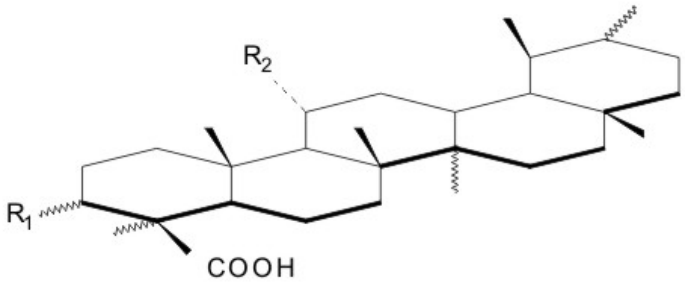
-противоотечным,
-обезболивающим,
-гепатопротективным и при нарушениях пищеварения,
-иммуномодулирующим,
-противоопухолевым,
-антисептическим, дезинфицирующим и раноочищающим,
-кардиотоническим,

С точки зрения современной медицины терапевтическая эффективность Олибанума из Boswellia carterii была однозначно доказана при его клинических испытаниях (Берлин, 1999-2000гг.), по утвержденной ВОЗ программе Good Clinical Practice, на группах больных с хронически воспалительными и аллергическими заболеваниями, а также с диагнозами мигрень, множественный склероз, опухоли головного мозга и др.

Химический состав

Характерными группами, образующими содержание олибанума, являются смолы естественного каучука, напоминающие млечный сок. После выпаривания водного содержимого (высушенная смолистая жидкость) остается смесь эфирных масел, смолистых веществ, слизи, протеинов и хининоподобных веществ (горечи).

Главными действующими веществами Олибанума являются пентациклические тритерпеноидные **кислоты босвеллии** (босвеллиевые кислоты), которые отличаются друг от друга по строению, биологическим свойствам и активности.



	R_1	R_2
Ацетил-11-кето-босвеллиевая кислота (АКВА)	– OAc	= O
11-Кето-β-босвеллиевая кислота (КВА)	– OH	= O
Ацетил- β- босвеллиевая кислота (АсВА)	– OAc	– H

Схема 1. Кислоты босвеллии, выделенные из Олибанума

До сих пор идентифицированно 14 первичных производных кислот босвеллии. В смеси эти кислоты босвеллии составляют α- и β-босвеллиевые кислоты. Некоторые из них приведены выше - на схеме 1. Вместе взятые АКВА, КВА и АсВА составляют более 90% смеси. Наиболее значимые – ацетилированные кислоты босвеллии.

Фармакология.

Согласно новейшим научным знаниям кислоты босвеллии являются в высшей степени интересными биоактивными веществами. Эти кислоты, полученные из

натурального продукта, являются селективными ингибиторами специфического фермента **5-липоксигеназы**, что в конечном счете приводит к избирательному блокированию образования (биосинтеза) воспалительно и бронхоспастически действующих лейкотриенов. Лейкотриены и простагландины образуются, посредством вызывающих воспаление веществ (наступающих при поражении ткани), из фосфолипидов клеточной мембраны, через так называемый каскад арахидоновой кислоты (см.схему 2).

Лейкотриены и простагландины участвуют в воспалительном процессе в качестве провоцирующих веществ. В современной лекарственной терапии главными ингибиторами воспаления выступают преимущественно те препараты, которые тормозят синтез простагландинов (ацетилсалицилат, диклофенак, индометацин и др.) или блокируют синтез как простагландинов, так и лейкотриенов (напр., глюкостероиды). Обе эти классы лекарств проявляют значительные побочные действия при длительном их применении, в частности при хронических заболеваниях.

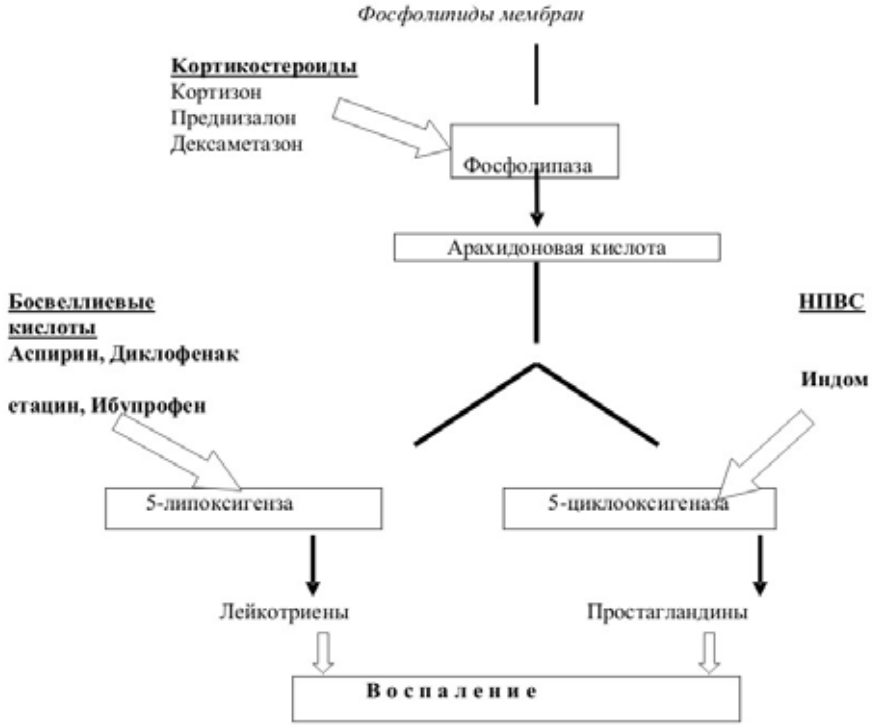


Схема 2. Каскад арахидоновой кислоты и точки приложения босвеллиевых кислот, кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС – ацетилсалицилат и др.)

Лекарственных веществ, специфически подавляющих исключительно образование лейкотриенов, сегодня на рынке не имеются. Хотя есть большой ряд хронических заболеваний, во время которых сверх нормы образуются лейкотриены, усугубляющие и поддерживающие воспалительный процесс.

Ниже приводятся заболевания орган-систем, при которых доказан повышенный уровень биосинтеза лейкотриенов:

- легочные – бронхиальная астма,.синдром острого удушья;
- желудочно-кишечные – язвенные колиты, острый панкреатит, цирроз печени;
- ревматические – ревматоидный артрит, красная волчанка, подагра, фибромиалгия;
- опухлевые и ЦНС заболевания–астроцитома, глиобластома, множественный склероз
- аллергические – аллергический ринит, конъюнктивит;
- кожные – псориаз, крапивница;
- кардиологические – ишемия миокарда.

Таким образом, кислоты босвеллии Олибанума представляются как особый класс природных противовоспалительных веществ, селективно ингибирующих синтез лейкотриеновых соединений. Этот исключительный механизм выдвигает совершенно новый подход особенно в комплексной терапии хронического воспаления, аллергических заболеваний и отеков ЦНС (индуцирующих опухоли).

Кроме свойства избирательной ингибиции 5-липоксигеназы, экспериментальные исследования указывают, что олибанум может угнетать воспаление также через повышение стабильности лизосом, уменьшение выделения гидроксипролина (и его метаболитов) и через угнетение распада гликозаминогликана.

In vitro изучение указывает на возможность торможения кислотами босвеллии пролиферации опухолевых клеток, подавления топоизомераз и инициации гибели клеток злокачественных опухолей (апоптоза). Этим и можно объяснить выраженный терапевтический эффект ладана при лечении опухолей мозга – астроцитомы, глиобластомы.

На модели гепатотоксикоза был выявлен гепатопротективный эффект составляющих олибанума посредством торможения биосинтеза холестерина.

Побочное действие

Токсикологические и широкие клинические исследования показывают, что Боскари® практически нетоксичен и при длительном его применении не обнаружено изменений в гематологических, биохимических, гистопатологических, а также в клинических параметрах. Кроме этого Олибанум не обладает мутагенностью, генотоксичностью и канцерогенностью.

Из побочных, нежелательных явлений редко возможно появление кожной сыпи, тошноты. Очень редко – диарея.

Из-за отсутствия данных его перехода в материнское молоко, не рекомендуется применение при беременности и в период лактации.

Взаимодействий с другими лекарствами не выявлено.

Рекомендации по применению Боскари®

Капсулы Боскари® рекомендуется использовать при всех хронических воспалительных и аллергических заболеваниях, а также состояниях, при которых доказан повышенный уровень биосинтеза лейкотриенов, в дополнение к основному лечению, проводимому классическими лекарственными средствами.

С точки зрения фитотерапии высокая эффективность "Боскари" является следствием синергизма действия естественных компонентов ладана.

Олибанум, и приготовленные из него капсулы Боскари®– это биологически активная добавка, поэтому ее не рекомендуется использовать в качестве средства базисной терапии или прекращать лечение назначенныеми лекарственными средствами и сразу переходить на Боскари®. Это надо делать постепенно, консультируясь с врачом.

Начальная доза взрослым по 1-5 капсул 3 раза в день. Курс приема – не менее 6-8 недель, после которого дозу можно снизить.

Принимать до или после еды с обильным количеством воды.

Заключение. Боскари® зарегистрирован и производится в Армении при содействии фирмы "Olibanum B.V. Good Natural Products", Нидерланды. При этом использовано стандартизированное биоактивное сырье смолы олибанума, полученное с деревьев Boswellia carterii, выращенных в охраняемых плантациях Эритреи (Эфиопия).

Каждая желатиновая капсула Боскари® содержит 400 мг порошка олибанума (ладана) без каких-либо вспомогательных веществ.

Abstract

Boscari® - olibanum in capsules.
Complementary pain, inflammention and allergy therapy.

E.A.Shirinyan, H.Khosrovian, R.C.Fernando

The resin of African incense (Olibanum), from the master plant Boswellia carterii, contains high concentrations of therapeutically effective boswellia acids (BA). The most important BA, acetyl-11-keto-β-boswellia acid (AKBA), 11-keto-β-boswellia acid (KBA) and acetyl-β-boswellia acid (AcBA) selectively inhibit the synthesis of leukotrien. Starting from the arachidonic acid, the inflammatory and pain cascade is interrupted without significant side effects. Even in the case of a long-term intake of Olibanum, the initial effect is maintained. Indications for an incense therapy with Boswellia carterii are all chronic inflammatory and allergic diseases. As an example for this, casuistries of patients with arthritis, colagenic colitis, and bronchial asthma are listed. A different effective level explains the therapeutic success in oncology. Research results show, that said BA inhibit topoisomerases and therefore initiate the apoptosis of malignant cells. In the treatment of brain tumors (astrocytoma, glioblastoma), impressive therapeutic results were achieved with incense.

The resin of Boswellia carterii has changed from a mystic remedy into an important therapeutic good in modern complementary medicine.

СОДЕРЖАНИЕ
CONTENTS

Bagrat Tiran Gharibjanyan **3**

Ю.П. Гичев.
Современные тенденции лечебно-профилактического применения микронутриентов и биологически активных добавок к пище …… **6**

А.Р. Оганесян.
Фолликулярный метод трансплантации волос **12**

М.О. Шатворян, А.В. Мангасарян.
Опыт лечения угревой сыпи **15**

А.Г. Восканян.
Красивая кожа – зримый признак хорошего здоровья …… **19**

Н. Пашалиев, И. Пашалиева.
Пластично-восстановительная хирургия при лечении трудно заживающих ран нижних кончностей ……... **28**

А.А.Пепанян. **34**
Использование антиоксидантов в косметологии(обзор) ……

E. Akopan. **41**
What is Hydrotherapy? ……

А.С.Манукян.
Увлажнение кожи и некоторые функциональные компоненты современных увлажняющих средств **45**

С.В. Арутюнян
Современные методы отбеливания кожи **48**

Л.Г. Умроян
Красота по рецепту **53**

М.В. Оганян
Виды глубоких шлифовок кожи **58**

А.С.Григорян.
Нелекарственное чудо – кислород - в косметологии ……..... **63**

A.F. Gharakeshishyan.
Gold weight implantation of upper eyelid for the treatment of lagophthalmos **69**

В. Г. Бабаян, Л. Г. Меграбян, Н. А. Гаспарян, А. К. Микаелян
Дистанционное обучение первой медицинской помощи …… **73**

Շուքուրյան Ա. Կ.,Միսակյան Հ. Վ.
OSAS -Ի ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ …… **78**

А. К. Шукурян; А. Г. Мартиросян
Организация аудиологического скрининга новорожденных в Армении …… **82**

Stefka Valcheva-Kuzmanova, Krasimir Kuzmanov, Anna Belcheva
LIPID-LOWERING EFFECT OF *DL*-ALPHA-TOCOPHEROL ACETATE IN RATS FED HIGH-CHOLESTEROL DIETS …… **85**

T. Chervenkov, D. Ivanova, D. Gerova, B. Galunska, V. Gerov, M. Simeonova and T. Yankova
COMPARISON BETWEEN THE TOXICITY OF DOXORUBICIN AND DOXORUBICIN-CONTAINING NANOPARTICLES IN RATS …… **92**

D. Stavrev, G. Marinov
USAGE OF LOWER LIMB VEINS IN THE RECONSTRUCTIVE VASCULAR SURGERY – AN ORIGINAL METHOD FOR QUANTITATIVE AND QUALITATIVE ASSESSMENT …… **97**

Майкл С. Блэйсс
Дополнительные доказательства в пользу медикаментозного лечения полипоза носа …… **106**

G.A. Kevorkian, A.S. Kanayan, H. L. Hayrapetyan, A. G.Guevorkian, A. A. Galoyan
INFLUENCE OF PROLINE RICH PEPTIDE (PRP) ON METABOLIC ACTIVITY OF BRAIN AT THE CRUSH SYNDROM. …… **114**

Н.А.Аванян
Программа «Генетическое разнообразие человека» и ее практическое использование (Обзорная статья) …… **129**

Диланян Э.К.

Опыт применения препарата « НАРИНЭ» (таблетированная форма) для профилактики дисбактериоза кишечника при антибиотикотерапии …… **135**

В.О. Топузян
ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ α,β-ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ С СИЛИЛИРУЮЩИМИ РЕАГЕНТАМИ …… **138**

А.А. Агекян, Г.Г. Мкрян, Э.А. Маркарян , К.Ж.Маркарян, Т.О. Асатрян, А.В. Григорян , А.Г. Хачатрян
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ 3-[N-(ФЕНИЛЦИКЛОПЕНТИЛМЕТИЛ)]-3-АМИНОПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ ……... **147**

Г. В. Гаспарян, Ф.Г. Арсенян, Г.С. Мкртчян, А.Е. Погосян, К.П. Григорян, С.А. Казарян
НЕКОТОРЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И МОРФОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НОВЫХ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ САЛИЦИЛИДЕНАМИНОКИСЛОТ И ИХ ХЕЛАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ Mn(II), Fe(III), Cu(II) КАТИОНЫ …….. **151**

Ghazaryan S.H., Grigoryan K.P., Azatyan K.V., Ayrapetyan S.N.
ON THE MECHANISM OF THE EFFECT OF LITHIUM SALTS OF AMINO ACIDS AND THEIR DERIVATIVES **159**

С. Н. Абазян
АТФ-ЛОНГ- Молекула энергичной жизни ……... **165**

Базеян А. А., Матевосян С.Р.
МОКСИФЛОКСАЦИН – НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КОНЪЮНКТИВИТА ……. **170**

Р. Джайн
Иммуномодулирующая активность макролидов: фармакологическое свойство или реальный клинический эффект? **174**

Э.А.Ширинян, Г.Хосровян, Ч.Р.Фернандо
Боскари ®- ладан в капсулах. Комплементарная терапии боли, хронических воспалительных и аллергических заболеваний …….. **180**

ՄԵՀՐԱԲՅԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏԻ ՏԵՂԵԿԱՏՈՒ

«**Մեհրաբյանի անվան բժշկական ինստիտուտի տեղեկատու**» – ն հանդիսանում է Մեհրաբյանի անվան բժշկական ինստիտուտի գիտական լրատվական ծառայողական միջոց, որում կարող են զետեղվել Հայաստանի Հանրապետության և այլ երկրների առողջապահական և բժշկակրթական բնագավառներին առնչվող տեսական և գործնական գիտակրթական և գիտամեթոդական մենագրություններ, հոդվածներ, աշխատություններ և առաջարկություններ:

"ВЕСТНИК МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА ИМ. МЕГРАБЯНА" является научно–информационным органом медицинского института им. Меграбяна, в котором могут быть представлены теоретические, практические, научно–образовательные и научно–методические монографии, статьи, работы и предложения армянских и иностранных ученых в областях здравоохранения и медицинского образования.

Տեղեկատուի խմբագրական խորհուրդը խնդրում է հոդվածները
ուղարկել հետևյալ հասցեով.
Редакционный совет вестника просит направлять статьи по адресу

375033,Երևան, Հր. Քոչարի 21 (374 10) 26–27–43, 28–95–54, 25–76–45 ՖԱՔՍ՝ 26–24–53	375033,Yerevan, 21 Kochari st. (374 10) 26–27–43, 28–95–54, 25–76–45 FAX: 26–24–53	375033, Åðåâàí, óë. Ãð. Êî÷àðà 21 (374 10) 26–27–43, 28–95–54 25–76–45 ÔÀÊÑ: 26–24–53

www.armmed.am
E-mail : med_mehrabyan@rambler.ru

Компьютерная верстка и дизайн – *Казарян Амазасп Седракович*
Гаспарян Нарине Ашотовна

Медицинский институт им. Меграбяна выражает глубокую благодарность послу Республики Болгария в РА господину Стефану Димитрову за содействие в осуществлении данного армяно – болгарского проекта.

Медицинский институт им. Меграбяна выражает свою признательность Председателю совета директоров компании "Кристалградъ" Геворкяну Сергею Георгиевичу за активное содействие в осуществлении армяно – болгарского проекта.