

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК АРМЕНИИ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF ARMENIA

Հայաստանի բժշկագիտություն
Медицинская наука Армении
Medical Science of Armenia

т. LVIII, № 4



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН•ԵՐԵՎԱՆ•YEREVAN
2018

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

Գլխավոր խմբագիր՝ Ս.Կ. Շուքուրյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ՝ Գ.Ա. Գևորգյան
Պատասխանատու քարտուղար՝ Ի.Գ. Ապկարյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Ադամյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան,
Յու.Թ. Ալեքսանյան, Մ.Բ. Աղաջանով, Հ.Մ. Գալստյան, Վ.Պ. Հակոբյան,
Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Ա. Մուրադյան, Մ.Զ. Նարիմանյան,
Հ.Վ. Սարուխանյան, Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան

Խմբագրական խորհուրդ՝ Վ.Պ. Այվազյան, Ե. Գարաբեդյան (Ֆրանսիա),
Ռ.Ն. Խուդավերդյան, Ն.Մ. Հովհաննիսյան, Ռ.Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան),
Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ), Մ.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Շ.Ա. Վարդանյան,
Գ.Ա. Տավարկիլաձե (Ռուսաստան), Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

Главный редактор А.К.Шукурян
Заместитель главного редактора Г. А. Геворкян
Ответственный секретарь И.Г. Апкарян

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян, А.В. Азнаурян,
В.П. Акопян, Ю.Т.Алексанян, А.М. Галстян, Л.М. Мкртчян, А.А. Мурадян,
М.З. Нариманян, О.В. Саруханян, З.А. Тер-Аветикян

Редакционный совет: В.П. Айвазян, Ш.А. Варданын, Е.Гарабедян (Франция),
Р.С. Мирзоян (Россия), Н.М. Оганесян, Р.Г. Оганов (Россия), С.Б. Середенин (Россия),
Г.А. Таварткиладзе (Россия), Д.Н. Худавердян, А.Чобанян (США)

Editor-in-Chief A.K.Shukuryan
Assistant Editor G. A. Kevorkian
Secretary-in-Chief I.G.Apkaryan

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanyan, Yu.T. Aleksanyan,
A.V. Aznauryan, H.M. Galstyan, V.P. Hakopian, L.M. Mkrtychian, A.A. Muradyan,
M.Z. Narimanyan, H.V. Sarukhanian, Z. A. Ter-Avetikyan

Editorial Council: V.P. Ayvazyan, A. Chobanyan (USA),
E.Garabedian (France), N.M. Hovhannisyan, D.N. Khudaverdyan, R.S. Mirzoyan (Russia),
R.G. Oganov (Russia), S.B. Seredenin (Russia), G.A. Tavartkiladze (Russia), Sh.A.Vardanyan

© Издательство “Титутион” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2018 г.

Обзоры

ՀՏԴ 614(479.25)

**Պատրաստի սննդամթերքում յոդացված կերակրի աղի
օգտագործման աստիճանի և այդ մթերքները
պատրաստող անձանց՝ յոդային սնուցման վերաբերյալ
գիտելիքների մակարդակի գնահատման մասին**

Հ.Յ.Ասլանյան, Ն.Է.Սերգենա, Ա.Ա.Զաքարյան

*Ակադեմիկոս Ս.Ավդալբեկյանի անվան
Առողջապահության ազգային ինստիտուտ,
0051, Երևան, Կոմիտաս պող., 49/4*

Բանալի բառեր. յոդային սնուցում, յոդի անբավարարությամբ պայմանավորված խանգարումներ (ՅԱԽ), աղի համընդհանուր յոդացում (ԱՀՅ), պատրաստի սննդամթերք

Կերակրի աղի համընդհանուր յոդացումը (ԱՀՅ) համարվում է յոդի անբավարարությամբ պայմանավորված խանգարումների (ՅԱԽ) կանխարգելման գերադասելի ռազմավարությունը և հաջողությամբ կիրառվում է աշխարհի ավելի քան 120 երկրներում [8, 21, 27]: Այն կոչ է անում յոդով հարստացնել մարդու և կենդանիների կողմից սպառվող ամբողջ կերակրի աղը, ներառյալ սննդի արդյունաբերության մեջ օգտագործվող աղի բաժինը [22, 23]: Սակայն ԱՀՅ-ի վերաբերյալ ընդունված օրենսդրական կարգավորումները հաճախ կենտրոնանում են միայն սեղանի աղի հարստացման վրա՝ շրջանցելով սննդի արտադրության համար օգտագործվող կերակրի աղը [11, 18, 24, 27]: Ներկայումս Հարավային և Արևելյան Եվրոպայի երկրներից շատերը ձգտում են կայունացնել ԱՀՅ-ի ազգային ծրագրերի ձեռքբերումները: Բնակչության պատշաճ յոդային սնուցման ապահովման հարցում առաջնային նշանակություն է ստանում պատրաստի սննդամթերքը, իհարկե, եթե այն արտադրվում է յոդացված աղի օգտագործմամբ [12]:

Այս աշխատանքի նպատակն է լուսաբանել ԱՀՅ-ի և յոդային սնուցման ապահովման արդի մոտեցումներն ու փորձը, գնահատել յոդացված կերակրի աղի կիրառման պրակտիկան սնունդ արտադրող-

ների փոքր ընտրանքում և տալ առաջարկություններ՝ ԱՀՅ ազգային ծրագրի նվաճումները կայունացնելու համար:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության համար ուսումնասիրության օբյեկտ են հանդիսացել.

ա) ԱՀՅ-ի վերաբերյալ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ), ՄԱԿ-ի Մանկական հիմնադրամի (ՅՈՒՆԻՍԵՖ) և Յողի հարցերով գլոբալ ցանցի (ՅԳՑ) ուղեցույցներն ու զեկույցները, ԱՀՅ-ի իրականացման և ՅԱԽ-ի կանխարգելման հիմնախնդիրներին նվիրված ակնարկները, ՀՀ Ժողովրդագրության և առողջության հարցերի հետազոտությունների (ՀԺԱՀ) զեկույցները, այլ կարևոր փաստաթղթեր: Կատարվել է ԱՀՅ-ի բաղադրիչների համեմատական վերլուծություն, արվել են եզրակացություններ, որոնք կարող են նպաստել ազգային ծրագրի ձեռքբերումների կայունացմանը:

բ) Յողացված կերակրի աղի օգտագործման աստիճանը պարզելու համար մշակվել է սեղմ հարցաշար, և իրականացվել է (աշուն, 2017 թ.) երես առ երես հարցազրույց լայն սպառման սննդամթերք արտադրող անհատ ձեռնարկատերերի, հիմնականում հացթուխների և մի քանի պանրագործների ու թթու դնողների հետ: Պատրաստի սննդամթերքի արտադրման վայրը (սեփական տուն կամ արտադրամաս) ընտրվել է պատահական, Երևանի և մոտակա մարզերի (Կոտայք, Արմավիր, Արարատ) համայնքներում: Յուրաքանչյուր օբյեկտ այցելելիս հարցվել է մեկ անձ՝ տեխնոլոգը կամ ձեռնարկատերը: Ընտրված 59 արտադրողներից հարցմանը համաձայնվել են մասնակցել 42-ը (17-ը հրաժարվել են մասնակցել հարցմանը՝ համարելով այն «ստուգում» կամ տեխնոլոգիայի «գաղտնագերծում»): Հարցաշար ներառվել են երկու խումբ հարցեր. առաջինը՝ պարզելու, թե ինչպիսի աղ է կիրառվում սնունդ արտադրողի կողմից (յողացված/չյողացված) և ինչու, երկրորդը՝ պարզելու հարցվողի իրազեկվածությունը յողային սնուցման կարևորության, յողի անբավարարության հետևանքների և դրանց կանխարգելման մասին:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Պատրաստի սննդամթերքը՝ որպես յողի ստացման կարևոր աղբյուր (ուսումնասիրված նյութերի ամփոփում): Վերջին տարիների հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ մարդիկ իրենց օրական կերակրի աղի մեծ մասը՝ 70-80%-ը, ստանում են պատրաստի սննդա-

մթերքից [4, 11, 18, 19, 20]: Հում ուտելի մթերքներից բնականորեն ստացվում է աղի ընդհանուր քանակի 10-12%-ը, իսկ սեղանից և տնային կերակուրներից՝ 10-15%-ը [11, 18]: Ուստի, միայն տնային տնտեսություններում օգտագործվող աղի յոդացումը չի կարող ապահովել բնակչության յոդային սնուցման ամենաբարենպաստ մակարդակ [18, 19, 27]: Բացի դրանից, սիրտ-անոթային հիվանդությունների բեռի կրճատման նպատակով նատրիումի սպառումը սահմանափակելու առաջարկները [13, 27] դրդում են շատերին նվազեցնել յոդացված սեղանի աղի ընդունումը: Այս միտումն առավել բնորոշ է տնտեսապես զարգացած երկրներին, թեև աստիճանաբար տարածում է ստանում զարգացող երկրներում, որտեղ յոդի անբավարարությունը դեռևս մնում է հանրային առողջապահության հիմնախնդիր [18]: Հետևաբար՝ նատրիումի սպառման սահմանափակումը պետք է համաձայնեցվի կերակրի աղի յոդացման ծրագրի հետ, այլապես չափից ավելի աղ (> 5 գ/օր) օգտագործելու դեմ ձեռնարկվող քայլերը կարող են բերել նաև յոդի ընդունման մակարդակի իջեցման և վատթարացնել բնակչության յոդային սնուցման վիճակը [19]:

Արևելյան Եվրոպայի 10 երկրներից 8-ում, ներառյալ Հայաստանում, ՅԱԽ կանխարգելման նպատակով ընդունված իրավական ակտերը պարունակում են դրույթներ ինչպես մանրածախ իրացման, այնպես էլ սննդի արտադրության համար օգտագործվող կերակրի աղի պարտադիր յոդացման վերաբերյալ [24]: Այնուհանդերձ, այս տարածաշրջանում սննդի արդյունաբերության մեջ յոդացված կերակրի աղի օգտագործման վերաբերյալ շատ քիչ տվյալներ կան [18, 23]: Թերևս, ուշագրավ է ԱՀԶ-ի ծրագրի փորձը Բելոռուսում, որտեղ ընդունված կանոնակարգը հստակորեն սահմանում է հիմնական սննդատեսակների՝ հացաբուլկեղենի, մսամթերքի, կաթնամթերքի և պահածոների արտադրության մեջ միայն յոդացված աղ կիրառելու պարտադիր պահանջ (բացառություն է արվում ծովամթերքի համար) [4, 5, 24]: ԱՀԶ-ի քարոզչությունը, մշտադիտարկումը և հետազոտությունները կենտրոնանում են հացաթխման վրա, քանզի հացը Բելոռուսի բնակչության սննդակարգի հիմնական բաղադրիչն է (200-300 գ/օր) և որակյալ յոդացված աղի կիրառման պարագայում կարող է ապահովել յոդի օրական պահանջի 40-70%-ը (յոդացված աղ կիրառում է երկրի փոքրի 90%-ը) [23]: Յոդի անբավարարության դեմ պայքարի ձեռքբերումները մի շարք այլ երկրներում (Դանիա, Բելգիա, Ավստրալիա, Նոր Զելանդիա) նույնպես բացատրվում են հացի և հացահատիկային ապրանքների արտադրության մեջ յոդացված կերակրի աղի օգտագործման հանգամանքով [19]: Ընդհանուր առմամբ հացաթխման մեջ յոդացված կերակրի աղի օգտագործումը համարվում է յոդային սնուցման առա-

վել արդյունավետ ռազմավարություն. յոդի կորուստները հացից աննշան են ($< 10\%$), հացամթերքը սպառվում է ամբողջ բնակչության կողմից և բավարար քանակությամբ՝ ապահովելով յոդի ստացման պատշաճ մակարդակ: Կոնկրետ սննդամթերքի արտադրության մեջ յոդացված աղի կիրառման պահանջի ամրագրումը թույլ է տալիս խուսափել զանազան անհիմն բացառություններից (պատճառաբանելով «ծախսը», «ապրանքի որակի հնարավոր փոփոխությունը», «արտադրության տեխնոլոգիան» և այլն) [11, 23]: Պատրաստի սննդամթերքի արտադրության մեջ յոդացված աղի կայուն օգտագործումն ապահովելու համար պահանջվում են լիարժեք գիտելիքներ յոդային անբավարարության վերաբերյալ, հստակ կանոնակարգեր և դրանց կիրարկման «մշակույթ», յոդային սնուցման վիճակի պարբերական գնահատում և շահագրգիռ կողմերի սերտ համագործակցություն [27]:

Կերակրի աղի յոդացման գործընթացն ու հիմնական արդյունքները Հայաստանում: Գործընթացը մեկնարկել է 1970 թվականին Ավանի աղի կոմբինատում «Էքստրա» յոդացված աղի արտադրությամբ: Հետագա 20-30 տարիներին կամավոր յոդացման աշխատանքներն ընթացել են ընդհատումներով և ստանդարտի փոփոխություններով [2, 23]:

Կերակրի աղի համընդհանուր յոդացման (ԱՀՅ) ռազմավարության ներդրման համար վճռորոշ նշանակություն ունեցավ «ԱՂՀ անդամ-երկրներում ՅԱԽ-ի կանխարգելման մասին» համաձայնագրի ստորագրումը (Մինսկ, 2001թ.), որի շրջանակներում ընդունվեցին յոդացման ընդհանուր ստանդարտ (40 ± 15 մգ/կգ) և համագործակցության մեխանիզմներ առևտրի խթանման և աղի պատշաճ որակի ապահովման համար [9]: 2004 թվականի փետրվարի 12-ին ՀՀ կառավարության N 353 որոշմամբ ընդունվեց ՅԱԽ-ի կանխարգելման ազգային ծրագիր և սահմանվեց, որ բնակչության սննդում օգտագործելու համար արտադրվող կամ ներմուծվող աղը պետք է լինի յոդացված, և կազմակերպություններն ու անհատ ձեռնարկատերերը պարտավոր են երկրում իրացման համար արտադրվող սննդամթերքի մեջ օգտագործել միայն յոդացված կերակրի աղ (բացառությամբ այն դեպքերի, երբ «յոդացված աղի օգտագործումը չի թույլատրվում արտադրության տեխնոլոգիայով»): Մեկ տարի անց ՅՈՒՆԻՍԵՖ աջակցությամբ իրականացված ազգային ներկայացուցչական հետազոտությունը ցույց տվեց, որ տնային տնտեսությունների 97,2%-ն օգտագործում է որակյալ յոդացված աղ, և բնակչության յոդային սնուցումը (մեզում յոդի խտության ցուցանիշով) ապահով սահմաններում է [2]: Այդպիսով, կերակրի աղի համընդհանուր յոդացման ծրագրի շնորհիվ հաջողվեց երկրում յոդի

անբավարարությունը վերացնել [2, 23]: Ավելի ուշ սեղանի աղում յոդի պարունակության և երեխաների մեզում յոդի մակարդակի հարաբերակցության խորացված վերլուծությունը պարզեց, որ սեղանի աղում յոդի պարունակության մեծ տատանումները չեն բացատրում երեխաների մեզում յոդի մակարդակի տարբերությունները: Ուստի եզրակացություն արվեց, որ յոդի սպառման ընդհանուր ծավալում յոդացված սեղանի աղից անմիջականորեն ստացվող յոդի քանակն ավելի քիչ է, քան յոդի այն մասնաբաժինը, որը ստացվում է յոդացված կերակրի աղի օգտագործմամբ արտադրված սննդամթերքից՝ հացից, մսամթերքից, պանրից և այլն [23, 25]: Սակայն յոդացված սեղանի աղից և յոդացված աղով պատրաստված սննդամթերքից ստացվող յոդի համամասնության վերաբերյալ ուղղակի տվյալներ կամ հաղորդումներ չկան [23]:

Ըստ ՀԺԱՀ հետազոտությունների արդյունքների՝ 2000 թվականին յոդացված կերակրի աղ սպառում էին մեր երկրի տնային տնտեսությունների 83,6%-ը, 2005-ին՝ 97,1%-ը և 2015/16-ին՝ 98,7%-ը [15-17]: Այսինքն, ԱՀԶ-ի ազգային ռազմավարությունը նվաճել է ծրագրի գործառնական շեմը. տնային տնտեսությունների ավելի քան 90%-ն օգտագործում է որակյալ յոդացված աղ: Դրա մասին են վկայում նաև Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոնի երկարամյա մշտադիտարկման արդյունքները: 2009-2013 թվականների ընթացքում հետազոտվել է կերակրի աղի 53136 նմուշ. ստանդարտին չեն համապատասխանել դրանցից միայն 22-ը (0,04%), իսկ 2014-2016 թվականներին հետազոտված 44818 նմուշների թվում ընդհանրապես որևէ չյոդացված կամ անհամապատասխան նմուշ չի հայտնաբերվել [1, 6]: Ակնհայտ է, որ Ավանի աղի կոմբինատը մշտապես և որակով յոդացնում է իր արտադրանքը: Պետք է նկատի ունենալ, որ եթե մատակարարման աղբյուրից ստացվող կերակրի աղի որակը հայտնի է, ապա վաճառքի կամ սպառման փուլերում այդ ապրանքի որակի հաճախակի վերահսկման անհրաժեշտությունը նվազում է [23]:

2017 թվականին իրականացվեց ՀՀ բնակչության յոդային սնուցման ազգային ներկայացուցչական հետազոտություն, որի արդյունքները հաստատեցին, որ մեր երկրի բնակչությունն ունի ադեկվատ յոդային սնուցում և պաշտպանված է յոդային անբավարարությունից. 8-10 տարեկան դպրոցականների մեզում յոդի խտության միջնաթիվը կազմում է 242 մկգ/Լ, իսկ հղի կանանց մեզում՝ 226 մկգ/Լ [12], այսինքն՝ ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվող սահմաններում [28]: Իրավիճակը գնահատվեց որպես կայուն հաջողություն յոդի անբավարարու-

թյամբ պայմանավորված խանգարումների (ՅԱԽ) վերացման գործում [12, 14]:

Յոդացված կերակրի աղի կիրառման պրակտիկան և յոդային սնուցման մասին սնունդ արտադրողների գիտելիքների մակարդակը (հարցազրույցի արդյունքները): Պատրաստի սննդամթերք արտադրողների կողմից յոդացված աղ կիրառելու վերաբերյալ հարցի պատասխաններն ամփոփված են ստորև բերված աղյուսակում: Թվերը ցույց են տալիս, որ հարցվածների մեծամասնությունը՝ 42-ից 34-ը (81%-ը), կիրառում է յոդացված, 5-ը՝ չյոդացված աղ, իսկ 3 արտադրողներ վստահ չեն, այսինքն՝ չգիտեն, թե ինչպիսի աղ են օգտագործում (աղի տեսակին նշանակություն չեն տալիս և մակնշմանն ուշադրություն չեն դարձնում): Անհրազեկ արտադրողները ենթադրաբար օգտագործում են յոդացված կամ չյոդացված աղ կամ էլ թե՛ մեկը, թե՛ մյուսը: Հետևաբար՝ յոդացված աղի օգտագործմամբ պատրաստի սնունդ արտադրող ձեռնարկատերերի խումբը կարող է համարվել նույնիսկ ավելի մեծ (> 81%): Այս արդյունքն, ըստ էության, հաստատում է նախկինում արված ենթադրությունն այն մասին, որ Հայաստանում պատրաստի սննդամթերք արտադրողները վճռորոշ ներդրում ունեն սննդակարգի միջոցով յոդի սպառման պատշաճ մակարդակ ապահովելու գործում [23]:

Աղյուսակ

Պատրաստի սննդամթերքում յոդացված կերակրի աղի օգտագործման վերաբերյալ հարցման արդյունքները

Պատրաստի սննդամթերքի տեսակը	Սննդամթերքն արտադրողների թիվը	Օգտագործում է յոդացված աղ		
		Այո	Ոչ	Չի կարող Ասել
հաց	34	27	4	3
պանիր	4	4	0	0
թթու	4	3	1	0
Ընդամենը՝ 42		34 (81%)	5 (12%)	3 (7%)

Հետազոտության մյուս արդյունքները.

- Պատրաստի սննդամթերքի արտադրության մեջ յոդացված աղ օգտագործող 34 անձանցից 23-ը (68%) պատճառաբանել են իրենց ընտրությունն առողջության համար յոդի օգտակարության հանգամանքով, 7-ը՝ յոդացված

«Էքստրա» աղի մշտական առկայությամբ և մատչելիությամբ, մեկը՝ բուժաշխատողի խորհրդով, մյուս երեքը որևէ պատճառ չեն նշել:

- Չյոդացված աղի օգտագործմամբ սնունդ արտադրող 5 ձեռնարկատերերից 4-ը սովորաբար գնել է չյոդացված և չփաթեթավորված քարաղ՝ նկատի ունենալով վերջինիս համեմատաբար էժան լինելը, իսկ մեկը պատճառաբանել է իր այդպիսի ընտրությունը «ավելի համով» հաց թխելու ցանկությամբ: Տնտեսելու նպատակով էժան չյոդացված աղ օգտագործող 4 հարցվողներից մեկը՝ գյուղում լավաշ արտադրող միակ հացթուխը, ուներ լավ գիտելիքներ վահանաձև գեղձի պատշաճ գործունեության համար բավարար քանակով յոդ ստանալու անհրաժեշտության մասին (հացթուխի դուստրը մանկաբարձուհի է, ունի խպիպ և ստանում է համապատասխան բուժում, բնականաբար ողջ ընտանիքը տեղյակ է յոդի անբավարարությամբ պայմանավորված խանգարումներից):
- Հարցված սնունդ արտադրողների ավելի քան կեսը (58-60%) չունեն որևէ կամ ուներ սխալ պատկերացում, որ յոդն անհրաժեշտ է վահանաձև գեղձի պատշաճ գործունեության համար, երբևէ չէր լսել օրգանիզմում յոդի անբավարարության հետևանքների մասին, չէր լսել կամ տեսել որևէ տեղեկատվություն Հայաստանում յոդի անբավարարության կանխարգելման և այդ նպատակով կերակրի աղի յոդացման կարևորության վերաբերյալ:
- Հետազոտության ընթացքում հարցված սնունդ արտադրողների կեսից պակասը (40-42%) ուներ որոշ տեղեկություններ յոդի անբավարարության մասին և կարծում էր, որ խնդիրը լուծելու ռազմավարություններ կան: Այս հարցվողները նշել են յոդի անբավարարության և դրա կանխարգելման վերաբերյալ տեղեկատվության ապահովման մեկից ավելի աղբյուրներ, հետևյալ նվազման կարգով՝ բարեկամներ/ընկերներ, հեռուստատեսություն, բուժաշխատողներ, տպագիր մամուլ, համացանց:

Նկատվում է որոշակի անհամապատասխանություն (բաց) յոդացված աղի օգտագործման աստիճանի և յոդի անբավարարության կանխարգելման վերաբերյալ սնունդ արտադրողների իրազեկվածության մակարդակի միջև: Ակնհայտ է, որ պատրաստի սննդամթերքի արտադրության մեջ յոդացված աղի կիրառման օգուտների վերաբերյալ քարոզչություն չի իրականացվում:

Հայտնի է, որ յոդացված աղի օգտագործումը հացի արտադրության մեջ յոդի մատակարարման ամենաարդյունավետ ռազմավարությունն է [11, 19]: Մեկ շնչին ընկնող հացահատիկային մթերքի քանակով Հայաստանը (373-428 գ/օր) առաջատար երկրների շարքում է [7, 10, 26], ուստի հացը՝ որպես հիմնական սնունդ, յոդացված աղի կիրառման պարագայում կարող է ապահովել յոդի օրական պահանջի առնվազն կեսը և անգամ կեսից ավելին: Բնական է, որ մեր երկրի բնակչությունն ունի աղեկվատ յոդային սնուցում և պաշտպանված է յոդի անբավարարությունից:

Այնուամենայնիվ, մեկուսի բնակավայրի պարագայում հացաթխման մեջ չյոդացված աղի կիրառումը կարող է սահմանափակել յոդի հասանելիությունը տվյալ վայրում բնակվող մարդկանց համար (համեմատած այն մարդկանց հետ, ովքեր ապրում են ավելի մեծ բնակավայրում, որտեղ կա այլընտրանք): ԱՀՅ-ի մշտադիտարկումը պետք է լինի զգայուն առողջությանն առնչվող անհավասարության նկատմամբ [27], այսինքն՝ հնարավորություն տա հայտնաբերելու և կանխելու հանրային առողջապահության նորարարական մոտեցումներից ստացվող օգուտների անհավասար բաշխումը:

Եզրակացություն

Մարդն իր օրական կերակրի աղի մեծ մասը ստանում է պատրաստի սննդամթերքից: Կերակրի աղի համընդհանուր յոդացման (ԱՀՅ) պարագայում յոդացված աղի օգտագործմամբ արտադրվող սննդամթերքը դառնում է բնակչության յոդային սնուցման հիմնական աղբյուրը: Այս հանգամանքը պետք է հստակորեն արտացոլվի ԱՀՅ-ի ծրագրային փաստաթղթերում և մշտադիտարկման պլաններում: Մեղանի կամ «տեսանելի» աղի մշտադիտարկումը հնարավոր է սահմանափակել (առնվազն 10 անգամ)՝ բարձրացնելով ԱՀՅ-ի ծրագրի ծախսարդյունավետությունը:

Հայաստանի բնակչության յոդային սնուցման պատշաճ մակարդակի ապահովման գործում կարևոր նշանակություն ունի յոդացված աղի օգտագործումը պատրաստի սննդամթերքի արտադրության մեջ: ԱՀՅ-ի կանոնավոր մշտադիտարկումը պետք է ներառի հավաստի տվյալների հավաքագրում սննդի արդյունաբերության, հատկապես հացաթխման մեջ յոդացված աղի կիրառման վերաբերյալ: Կերակրի աղի համընդհանուր յոդացման ծրագրի ընդլայնման ու կայունացման և ՅԱԽ-ի արդյունավետ կանխարգելման համար անհրաժեշտ է ապահովել յոդի հասանելիությունը բոլորին, ներառյալ մեկուսի բնակա-

վայրերի բնակչությունը: Անհրաժեշտ է նաև իրականացնել նպատակային քարոզչություն՝ պատրաստի սննդամթերքի արտադրության մեջ յոդացված աղի կիրառման օգուտների վերաբերյալ իրազեկվածության բացերը լրացնելու համար:

Поступила 14.05.18

**Об оценке степени использования йодированной соли
в готовых пищевых продуктах и уровня знаний о йодном
питании их изготовителей**

Г.Ц.Асланян, Н.Э.Сергеева, А.А.Закарян

На основе обзора материалов ВОЗ, ЮНИСЕФ, ГСЙ и других важных документов об универсальном йодировании соли (УЙС) и с учетом результатов оценки (методом опроса) уровня знаний о йодном питании среди 42 изготовителей пищевых продуктов (хлеба и др.) вырабатаны следующие выводы и рекомендации.

Большая часть поваренной соли (70–80%) поступает в организм человека с готовыми пищевыми продуктами. Производимые с использованием йодированной соли продукты становятся основным источником йода для людей. Это обстоятельство должно быть отражено в программе УЙС и в планах мониторинга. Мониторинг столовой (“видимой») соли можно ограничить (по меньшей мере в 10 раз): это будет способствовать повышению экономической эффективности программы УЙС.

В Армении использование йодированной соли в выпуске готовых к употреблению продуктов имеет важное значение в обеспечении адекватного уровня йодного питания населения. Регулярный мониторинг УЙС должен включать сбор достоверных данных об использовании йодированной соли в пищевой промышленности, в особенности в производстве хлебобулочных изделий. Меры по обеспечению доступности этой продукции для всех, включая жителей уединенных поселений, будут способствовать расширению и устойчивому выполнению программы универсального йодирования соли и эффективной профилактике йоддефицитных нарушений. Необходимо проведение целевой коммуникативной работы по устранению нехватки знаний о пользе применения йодированной соли в производстве готовых пищевых продуктов.

**About Assessment of the Extent to Which Iodized Salt is
Used in Processed Foods and Food Processors’ Level of
Knowledge on Iodine Nutrition**

H.Ts.Aslanyan, N.E.Sergeeva, A.A.Zaqaryan

Review of the WHO, UNICEF, IGN materials and other important documents and the results from assessment (through direct interviewing) of the level of knowledge on iodine nutrition among 42 food processors allow us to draw up the following conclusions and recommendations.

Most of the total eatable salt intake comes from processed foods (70–80%). The food manufactured with iodized salt in recipe is becoming the main source of iodine for consumers. This fact has to find its reflection in the national USI programme and monitoring plans. The need for frequent control/monitoring of table salt (“visible») will diminish (at least, 10 times), thus increasing cost-effectiveness of the USI programme.

In Armenia, the use of iodized salt in formulating processed foods plays apparently an important role in ensuring adequate iodine nutrition of the population. USI regular monitoring should ensure collection of reliable data on the use of iodized salt in food manufacturing, particularly in bread baking. Ensuring equal access to this production for all people, including inhabitants of secluded settlements, will facilitate the mainstreaming and sustaining the implementation of the national USI programme and prevention of IDD.

Targeted communication work is required to address gaps in awareness of benefits of using iodized salt in food processing.

Գրականություն

1. *Բակունց Ն.* Յոդի անբավարարության պատմությունը Հայաստանում: Շնորհանդես «Յոդի հազեցվածության հիմնախնդիրը Հայաստանում» կոնֆերանսում, Երևան, 10 հոկտեմբերի 2017թ.:
2. ՀՀ առողջապահության նախարարություն, ՀՀ ազգային վիճակագրական ծառայություն, Գերասիմով Գ.Ա. Հայաստանում յոդային սնուցման և աղի համընդհանուր յոդացման ծրագրի իրականացման վերաբերյալ ազգային ներկայացուցչական հետազոտության արդյունքները: Հաշվետվություն, Երևան, Յունիսեֆ, 2005թ., 15 էջ:
3. ՀՀ կառավարության որոշում, 12 փետրվարի 2004 թ. N 353-Ն «ՀՀ բնակչության սննդում յոդի անբավարարության հետևանքների դեմ պայքարի և կանխարգելման ազգային ծրագիրը, ազգային ծրագրով նախատեսված առաջնահերթ (2004-2007 թթ.) միջոցառումների իրականացման ժամանակացույցը հաստատելու և ՀՀ կառավարության՝ 2000 թ. դեկտեմբերի 31-ի N 902 որոշման մեջ լրացում կատարելու մասին», Երևան, 29 մարտի, 2004 թ.:
4. *Герасимов Г.* Лечить добрым словом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2015, т. 11, 3, с. 6-10 (DOI: 10.14341/ket2015367-10).
5. *Герасимов Г., Петренко С., Мохорт Т.* De gustibus. Назад в будущее. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2013, т. 9, 4, с. 4-10. [*Gerasimov G, Petrenko S, Mokhort T.* De gustibus. Back to the future. Clinical and experimental thyroidology. 2013;9(4):4-10. (In Russ)] doi: 10.14341/ket2013944-9.
6. Опыт Армении по выполнению программы всеобщего йодирования поваренной соли для профилактики йоддефицитных заболеваний (Минздрав РА, докл. Асланян Г.Ц.), презентация на «Субрегиональном семинаре по повышению устойчивости программ профилактики йодного дефицита путем всеобщего йодирования соли», ЮНИСЕФ/ГСЙ, Алматы, Казахстан, 24-25 сентября 2015 г.

7. Armenia Nutrition Profile, Food and Nutrition Division, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 2005; p. 38. <http://www.bvsde.ops-oms.org/texcom/nutricion/arm.pdf>
8. Arusha Statement on Food Fortification. Arusha, Tanzania, 9-11 September, 2015, 3 pages (<http://www.gainhealth.org/wp-content/uploads/2015/05/Arusha-State-ment.pdf>)
9. Commonwealth of Independent States. Agreement on the prevention of iodine deficiency disorders in CIS member states. Signed by the Prime Ministers of Azerbaijan, Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, Russian Federation, Tajikistan, Uzbekistan, and Ukraine, 31 May 2001. Minsk: CIS Secretariat, 2001.
10. Food Fortification Initiative. Country Profile – Armenia. http://www.ffinetwork.org/country_profiles/country.php
11. Gerasimov G.A. Increasing iodine intakes in populations through the use of iodized salt in bread baking. IDD Newsletter, August 2009, p. 9-12.
12. Gerasimov G.A., van der Haar F., Lazarus J.H. Overview of Iodine Deficiency Prevention Strategies in the South-Eastern Europe and Central Asia Region: 2009-2016. Clinical and experimental thyroidology. 2017; 13 (4), p. 4-10. Doi:10.14341/ket9531
13. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2012. http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf
14. Hutchings N., Gerasimov G. Salt iodization in Armenia: A model of sustained success. IDD Newsletter, 2017; 45 (4), p. 2-3.
15. National Statistical Service/Armenia, Ministry of Health/Armenia, and ICF. 2017. Armenia Demographic and Health Survey 2015-16. Rockville, Maryland, USA: National Statistical Service/Armenia, Ministry of Health/Armenia, and ICF.
16. National Statistical Service/Armenia, Ministry of Health/Armenia, and ORC Macro. Armenia Demographic and Health Survey 2000. Calverton, Maryland, USA: National Statistical Service/Armenia, Ministry of Health/Armenia, and ORC Macro, p. 344.
17. National Statistical Service/Armenia, Ministry of Health/Armenia, and ORC Macro. 2006. Armenia Demographic and Health Survey, 2005. Calverton, Maryland, USA: National Statistical Service/Armenia, Ministry of Health/Armenia, and ORC Macro, p. 634.
18. Ohlhorst S., Slavin M., Bhude J., Bugusu B. Use of iodized salt in processed foods in select countries around the world and the role of food processors. Compr Rev Food Sci Food Saf., 2012; 11, p. 233-84.
19. Pearce E.N., Andersson M., Zimmermann M.B. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013?, J.THYROID, V. 23, N 5, 2013, p.1-6 (DOI: 10.1089/thy.2013.0128)
20. Rohner F., Zimmermann M., Jooste P. et al. Biomarkers of Nutrition for Development—Iodine Review. The Journal of Nutrition, Supplement: Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) Expert Panel Reviews, Part 1, 2014; p. 57 (DOI: 10.3945/jn.113.181974).
21. Sustainable elimination of iodine deficiency. New York: United Nations Children's Fund; May, 2008; p.52.
22. UNICEF-WHO Joint Committee on Health Policy. World Summit for Children Mid-Decade Goal: Iodine Deficiency Disorders (IDD). UNICEF-WHO Joint Committee on Health Policy Special Session, 27-28 January 1994. Doc JCHPSS/94/2.7. Geneva: WHO.
23. van der Haar F., Gerasimov G., Tyler V.Q., Timmer A. Universal salt iodization in the Central and Eastern Europe, Commonwealth of Independent States (CEE/CIS) Region during the decade 2000-09: Experiences, achievements, and lessons learned. *Food and Nutrition Bulletin*, vol. 32, no. 4 (supplement), December 2011; p. 124.
24. van der Haar F. Strengthening IDD prevention in Eastern Europe and Central Asia. IDD NEWSLETTER, V.43, No. 4, November 2015, p. 6-7.

25. van der Haar F. Strengthening national capacities for sustained IDD elimination in the CEE/CIS region—a preliminary review of experiences from recent national surveys with recommendations for improvement. Geneva: UNICEF Regional Office CEE/CIS, 2006.
26. WHO European Health Information Gateway. Average amount of cereal available per person per year (kg), Armenia. https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_445-3230
27. WHO. Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization; 2014; p. 54.
28. WHO, UNICEF, ICC/IDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd edition. Geneva: WHO; 2007; (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827eng.pdf>).

ՀՏԴ 616-006+615.28

Քիմիաթերապիայի և թիրախային բուժման դերը կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ

Ս.Գ. Բարդախյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
օնկոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. կոլոռեկտալ քաղցկեղ, քիմիաթերապիա, թիրախային
թերապիա, բևացիգումաբ, ցետուքսիմաբ, իմունոթե-
րապիա

Ներածություն

Կոլոռեկտալ քաղցկեղը (ԿՌՔ) աշխարհում ամենատարածված ուռուցքներից մեկն է: Հանդիպման հաճախականությամբ այն աշխարհում 3-րդ տեղում է: Տարեկան գրանցվում են կոլոռեկտալ քաղցկեղի 1.65 միլիոն նոր դեպք և 835.000 մահվան դեպք[19]: Վերջին տասնամյակների ընթացքում դիտվում են ԿՌՔ-ից մահացության ցուցանիշների կայուն իջեցում և ապրելիության ցուցանիշների բարելավում: Անցած դարի 70-ական թվականներից մինչև հիմա դիտվել է 5-ամյա ապրելիության բարձրացում 50-ից մինչև 70%՝ բոլոր փուլերը միասին վերցրած: Սակայն այս ցուցանիշները շարունակում են մնալ մտահոգիչ մետաստատիկ ԿՌՔ-ի (մԿՌՔ) դեպքում, որտեղ, չնայած գրանցված ապրելիության աճին, միևնույն է, 5-ամյա ապրելիությունը շարունակում է մնալ մինչև 15% (5%-ից աճ մինչև 15%)[44]: Այնուամենայնիվ, համեմատած անցած դարի 90-ականների հետ, մԿՌՔ-ով հիվանդների միջին ապրելիությունը ներկայումս 12 ամսից աճել է մինչև 24 ամիս[15]:

Ապրելիության ցուցանիշների այս բարձրացումը շատ բանով կապված է ուռուցքաբանության տարբեր ճյուղերի զարգացման և հատկապես դեղորայքային բուժման զարգացման հետ: Անցած դարից սկսած՝ մեծ թափով սկսեցին ստեղծվել և կիրառության մեջ մտնել բազմաթիվ նոր քիմիաթերապևտիկ, իսկ հետագայում նաև թիրախային պրեպարատներ: Եվ ներկայումս դեղորայքային բուժումը ստացել է ավելի մեծ կիրառություն ԿՌՔ-ի ժամանակ: Սակայն դեղորայքային բուժումը կիրառվում է ոչ բոլոր փուլերի դեպքում: Որոշ փուլերի

դեպքում նրա կիրառումը որևէ արդյունավետություն չի դրսևորել, մյուսների դեպքում այն այս կամ այն չափով բարձրացնում է ապրելիության ցուցանիշները, իսկ տարածված պրոցեսի՝ 4-րդ փուլի դեպքում հաճախ հիվանդների կյանքի երկարացման և բուժման հիմնական միջոցն է [12,17,34]:

Այս ակնարկի նպատակն է ուսումնասիրել ԿՌՔ-ի ժամանակ կիրառվող քիմիաթերապևտիկ, թիրախային դեղերն ու դեղորայքային ռեժիմները, ամենաարդյունավետ զուգակցումները, նրանց ազդեցությունը ԿՌՔ-ով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշների վրա և ընդհանուր առմամբ հասկանալ դեղորայքային բուժման դերը ԿՌՔ-ի յուրաքանչյուր փուլի ժամանակ առանձին-առանձին:

Վերլուծություն

1-ին փուլ

1-ին փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, այսինքն՝ լոկալացված պրոցեսի դեպքում (T1-2N0M0), ք/թ-ի կիրառումը չունի որևէ դեր և չի բերում ընդհանուր ապրելիության (ԸԱ) կամ հիվանդությունից ազատ ապրելիության (ՀԱԱ) ցուցանիշների որևէ հավաստի ավելացման: Նշանակություն չունի նաև այս փուլի դեպքում թիրախային պրեպարատների ավելացումը [12,27,34]:

Ընդհանրապես այս փուլի դեպքում հիվանդության կրկնվելու հավանականությունը բավական փոքր է (10-15%), և բուժումը սահմանափակվում է միայն վիրահատությամբ [44,47]:

2-րդ փուլ

2-րդ փուլի (T3-4N0M0) ԿՌՔ-ի դեպքում իրավիճակը փոքր-ինչ տարբերվում է: Չնայած այս փուլի դեպքում նույնպես հիմնական բուժման մեթոդը վիրահատությունն է, իսկ դեղորայքային բուժման դերը շատ էական չէ [12,34], այնուամենայնիվ որոշակի ռիսկի գործոնների առկայության դեպքում հիվանդության միկրոմետաստատիկ տարածման և հետևաբար՝ կրկնողության հավանականությունը մեծանում է՝ բացասաբար անդրադառնալով ԸԱ և ՀԱԱ ցուցանիշների վրա: Այդ ռիսկի գործոններն են. 1. ուռուցքի ցածր տարբերակվածության աստիճանը, 2. T4 փուլը, 3. ուռուցքային անանցանելիության կամ թափածակման առկայությունը, 4. 12-ից քիչ լիմֆատիկ հանգույցների հեռացումը վիրահատության ժամանակ, 5. պերիներալ կամ լիմֆովասկուլյար ինվազիայի առկայությունը: Դրանց առկայությունից կամ բացակայությունից կախված՝ այս փուլի հիվանդները բաժանվում են 1. ցածր և 2. բարձր ռիսկի խմբերի, որից էլ հաճախ կախված է հիվանդության կրկնվելու հավանականությունը: Եթե ցածր ռիսկի խմբի,

այսինքն՝ առանց որևէ ռիսկի գործոնի առկայության հիվանդների մոտ կրկնվելու հավանականությունը շարունակում է մնալ բավական փոքր (15-20%), և դեղորայքային բուժումը չի բերում այդ ցուցանիշների էական բարելավման [12,34,47,49], ապա բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ աղյուվանտ ք/թ-ի ավելացումը կարող է բերել ապրելիության ցուցանիշների չնայած համեստ, բայց ստատիստիկորեն նշանակալի բարձրացման: Այնուամենայնիվ, ըստ մի շարք հետազոտությունների արդյունքների, 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում աղյուվանտ բուժման մեջ 5-Fluorouracil (5-FU) կիրառումը բերում է ապրելիության ցուցանիշների ընդամենը 2-4%-ով բարելավման [34]: Այդ պատճառով այս փուլի դեպքում աղյուվանտ ք/թ-ի բուժման հարցը մնում է բավական հակասական:

2-րդ փուլի ԿՌՔ հիվանդների մոտ աղյուվանտ քիմիաթերապիայի դերը բարձրացվել է մի շարք հետազոտություններում: 2015թ. 25 բարձր որակի հետազոտությունների մետաանալիզը ցույց չի տվել որևէ օգուտ ապրելիության ցուցանիշների տեսանկյունից, 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների բուժման ծրագրին աղյուվանտ ք/թ-ի ավելացման դեպքում: Ըստ այդ հետազոտության արդյունքների՝ 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, ովքեր չեն ստացել աղյուվանտ ք/թ-ի բուժում, 5 տարվա ՀԱՄ-ն կազմել է 81.4% մինչդեռ աղյուվանտ բուժում ստացածների մոտ՝ 79.3% [8]: Ի տարբերություն դրա՝ QUASAR հետազոտությունը ցույց է տվել փոքր, բայց ամեն դեպքում որոշակի ապրելիության բարելավում 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել են աղյուվանտ ք/թ-ի բուժում 5-Fluorouracil/Leucovorin (5-FU/LV) ռեժիմով [36]: Սակայն այս հետազոտության մեջ ներառված հիվանդների 64%-ի մոտ հեռացված է եղել 12-ից քիչ ավշային հանգույց, և հետևաբար՝ նրանք պատկանել են բարձր ռիսկի խմբին, ովքեր ավելի հավանական է, որ կստանան որոշակի օգուտ աղյուվանտ ք/թ-ից: Այնուամենայնիվ, նշված տվյալները հիմնականում ստացվել են մինչև 2000թ. կատարված հետազոտություններից: Ի տարբերություն դրա՝ 2016թ. միջազգային քաղցկեղի դատաբազայի 2-րդ փուլի 153110 հիվանդների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ աղյուվանտ ք/թ-ի կիրառումը բերում է ապրելիության ցուցանիշների ստատիստիկորեն նշանակալի բարելավման (HR 0.76, P<0.001) [9]:

Ամեն դեպքում նույնիսկ այդ պարագայում չկան հստակ ապացուցված դեղորայքային սխեմաներ, և աղյուվանտ բուժման դեպքում ք/թ-ի սխեմայի ընտրության հարցը վերջնականապես լուծված չէ: Դա հասկանալի վերաբերում է 5-FU աղյուվանտ բուժմանը Oxaliplatin-ի ավելացման խնդրին: Այստեղ տարբեր միջազգային ուղեցույցները կարող են որոշ չափով տարբերվել միմյանցից: Ըստ որոշ հետազոտու-

թյունների՝ Oxaliplatin-ի ավելացումը չունի որևիցե էական կամ ունի չնչին ազդեցություն ապրելիության բարելավման առումով: Ըստ MOSAIC հետազոտության տվյալների՝ 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների ադյուվանտ բուժմանը Oxaliplatin-ի ավելացումը որևիցե օգուտ չի տվել $n \geq 6$ -ամյա ՀԱԱ (HR 0.84; $P=0.258$), $n \geq 10$ -ամյա ԸԱ տեսանկյունից (79.5% ընդդեմ 78.4% HR 1.0; $P=0.98$): Եվ նույնիսկ բարձր ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ 5-FU/LV-ով դեղորայքային ռեժիմին Oxaliplatin-ի ավելացումից չի դիտվել ՀԱԱ ցուցանիշների ստատիստիկորեն նշանակալի բարելավում, համեմատած միայն 5-FU/LV ստացողների հետ (HR 0.72; $P=0.063$)[2]:

Այս ամենը հաշվի առնելով՝ միջազգային մի շարք ուղեցույցներ նշում են, որ, հիմնվելով 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ ադյուվանտ ք/թ-ի ցուցաբերած արդյունավետության վրա, այն կարելի է համարել ադյուվանտ ք/թ-ի արդյունավետության անուղղակի ապացույց նաև 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների համար, հատկապես բարձր ռիսկի խմբում: Այնուամենայնիվ հետազոտությունների և միջազգային ուղեցույցների մեծ մասը որպես ադյուվանտ ք/թ-ի ռեժիմ առաջարկում է միայն 5-FU/LV-ի կամ Capecitabine-ի կիրառումը[6]:

Վերջին ժամանակներս իրականացված հետազոտություններում ադյուվանտ ք/թ-ի անհրաժեշտության հարցում կարևոր նշանակություն է տրվում նաև միկրոսատելիտային անկայունության առկայությանը (MSI): ԿՌՔ հիվանդներին, ըստ այդ ցուցանիշի, կարելի է բաժանել 2 ենթախմբի՝ 1. միկրոսատելիտային անկայունության բարձր աստիճանի՝ MSI-H և 2. ցածր աստիճանի՝ MSI-L կամ միկրոսատելիտային ստաբիլ՝ MSS: Բարձր միկրոսատելիտային անկայունությունը՝ MSI-H, դրական պրոգնոստիկ մարկեր է և նաև, ըստ որոշ հետազոտությունների արդյունքների, ունի կանխորոշիչ նշանակություն ադյուվանտ ք/թ-ի բուժման ցածր արդյունավետության և նույնիսկ հնարավոր վնասակարության տեսանկյունից 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: Մինչդեռ միկրոսատելիտային կայուն՝ MSI-L կամ MSS հիվանդներն ունենում են ավելի լավ արդյունքներ ադյուվանտ 5-FU/LV կիրառումից [39]: Սակայն ոչ բոլոր հետազոտություններն են հանգել այդպիսի արդյունքների: Այսպես, QUASAR հետազոտությունը ցույց է տվել, որ չնայած MSI ունեցած պրոգնոստիկ դերին (կրկնողության ռիսկը 2-րդ փուլի MSI-H ուռուցքների դեպքում եղել է 11% ընդդեմ 26%-ի MSI-L կամ MSS ուռուցքների դեպքում), այն չի կանխորոշում ադյուվանտ ք/թ-ի կիրառման արդյունավետությունը կամ վնասակարությունը: CALGB 9581 և 89803 հետազոտությունները նույնպես հանգել են նմանատիպ արդյունքների՝ նշելով MSI կարևոր պրոգնոստիկ, բայց ոչ կանխորոշիչ դերը կապված ադյուվանտ ք/թ-ի բուժման կի-

բառման հետ [7,23]: Հաշվի առնելով այս բոլոր տվյալները՝ միջազգային ուղեցույցներից շատերը խորհուրդ չեն տալիս աղյուվանտ բուժման կիրառումը ցածր ռիսկի խմբի և MSI-H 2-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ:

Ինչ վերաբերում է 2-րդ փուլի՝ ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ աղյուվանտ բուժման ռեժիմին թիրախային պրեպարատների ավելացմանը, ապա, ըստ մի շարք հետազոտությունների արդյունքների, այն ցույց չի տվել որևէ արդյունավետություն[17]:

3-րդ փուլ

3-րդ փուլի (T1-4N1-2M0) ԿՌՔ-ով հիվանդները աղյուվանտ ք/թ-ի բուժման հիմնական թիրախային խումբն են, և հենց այստեղ է, որ քիմիաթերապևտիկ պրեպարատների ավելացումն ունենում է բավական մեծ ազդեցություն ապրելիության ցուցանիշների վրա: 2015թ. 25 բարձր որակի հետազոտությունների մետաանալիզը ցույց է տվել, որ 5 տարվա ՀԱԱ 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ աղյուվանտ ք/թ բուժմամբ և առանց դրա կազմել է 63.6% և 49% համապատասխանաբար [8]: Հիմնականում կիրառվող ք/թ-ի պրեպարատներն են 5-FU/Leucovorin-ը, Capecitabine-ը, Oxaliplatin-ը և Irinotecan-ը: Հաճախ առաջարկվող ք/թ-ի ռեժիմներից են համարվում 5-FU/LV կամ Capecitabine զուգակցումները Oxaliplatin-ի հետ: Ըստ մի շարք հետազոտությունների՝ 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ Oxaliplatin-ի ավելացումը աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը ունենում է ստատիստիկորեն նշանակալի ազդեցություն ՀԱԱ-ի և ԸԱ-ի վրա: Այսպես, ըստ MOSAIC հետազոտության տվյալների, 5-FU/LV աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը Oxaliplatin-ի ավելացումը հանգեցրել է ավելի բարձր 5 տարվա ՀԱԱ-ի (66.4% FOLFOX-4 ընդդեմ 58.9%-ի միայն 5-FU/LV ստացողների; $P = 0.005$), ինչպես նաև 10 տարվա ԸԱ-ի ավելացման (67.1% ընդդեմ 59.0%-ի HR 0.8, $P = .016$)[2]:

Այստեղ կան որոշակի հարցեր՝ կապված աղյուվանտ ք/թ-ի բուժման տևողության հետ: Ներկայումս բազմաթիվ միջազգային ուղեցույցներն առաջարկում են 6 ամիս տևողությամբ աղյուվանտ ք/թ-ի բուժում, սակայն վերջերս ի հայտ են եկել տվյալներ՝ կապված ավելի կարճ տևողությամբ՝ XELOX կամ FOLFOX ռեժիմներով 3 ամիս ք/թ-ի բուժման ոչ պակաս արդյունավետության մասին, գոնե T1-3N1 փուլերի ԿՌՔ-ի դեպքում, մինչդեռ T4 կամ N2 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ի դեպքում նախապատվությունն ամեն դեպքում տրվում է նույն ռեժիմներով 6 ամիս տևողությամբ աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը[12,34,43]:

Ինչ վերաբերում է ոչ մետաստատիկ, բայց տեղային տարածված՝ T3-T4b ուռուցքներով հիվանդների մոտ նեոաղյուվանտ ք/թ-ի բուժման կիրառմանը, ռանդոմիզացված 3-րդ ֆազայի FOxTROT հետազոտու-

թյունը ցույց է տվել, որ պերիօպերատիվ ք/թ-ի բուժումը FOLFOX սխեմայով (3 կուրս մինչև վիրահատությունը և 9 կուրս վիրահատությունից հետո) բերում է ստատիստիկորեն նշանակալի ($P=0.04$) ուռուցքի փուլի իջեցման և հետևաբար ռեզեկտաբիլության բարձրացման համեմատած 12 կուրս հետվիրահատական ք/թ-ի հետ [20]:

Կան նաև որոշակի հարցեր՝ կապված այս փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ աղյուվանտ ք/թ-ի բուժման մեջ Irinotecan-ի կիրառման, ինչպես նաև թիրախային պրեպարատների ավելացման վերաբերյալ: Չնայած նրան, որ որոշ հետազոտություններ ցույց են տալիս 5-FU/LV-ով աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը Irinotecan-ի ավելացման դեպքում ապրելիության ցուցանիշների բարելավում, մյուսները չեն հանգել նմանատիպ արդյունքների: Այսպես, ըստ CALGB 89803 հետազոտության տվյալների, IFL (Irinotecan, 5-FU, Leucovorin) ռեժիմն ընդդեմ 5-FU/LV 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, ցույց չի տվել ՀԱԱ ($P=0.84$) կամ ԸԱ ($P=0.74$) ցուցանիշների որևիցե բարելավում [20]: Այդ պատճառով այս ռեժիմները CAPIRI կամ FOLFIRI, հիմնականում խորհուրդ չեն տրվում ոչ մետաստատիկ ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: Աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը թիրախային պրեպարատների ավելացմանն է նվիրված NSABP C-08 հետազոտությունը, որը համեմատում է mFOLFOX6 սխեմայով 6 ամիս տևողությամբ ք/թ-ի բուժումը mFOLFOX6+Bevacizumab սխեմայով 6 ամիս ք/թ-ի բուժման, և ապա ևս 6 ամիս շարունակական Bevacizumab-ի հետ՝ 2-րդ և 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: Այն ցույց չի տվել ստատիստիկորեն նշանակալի արդյունավետություն Bevacizumab-ի ավելացման դեպքում՝ 3 տարվա ՀԱԱ տեսանկյունից (HR 0.89; $P=0.15$): Նույնն է պատկերը նաև 5 տարի հետևելուց հետո: Չնայած 1-ին 15 ամսվա ընթացքում Bevacizumab-ով բուժումը ցույց է տվել ՀԱԱ ցուցանիշների բարելավում, սակայն 15 ամիս հետո այդ խմբում դիտվել է կրկնողության ցուցանիշների բարձրացում: Նմանատիպ արդյունքների են հանգել նաև 3-րդ ֆազայի AVANT և QUASAR 2 հետազոտությունները: Այսպիսով, 2-րդ և 3-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը Bevacizumab-ի ավելացումը չի տվել ոչ մի արդյունավետություն: Նույնիսկ ընդհակառակը՝ որոշակի միտում է նկատվում Bevacizumab-ով բուժումն ավարտելուց հետո հիվանդության կրկնողության հաճախականության բարձրացման տեսանկյունից, որն է վերջո բերում է ԸԱ ցուցանիշների իջեցման [16][17][25]: NCCTG միջխմբային 3-րդ ֆազայի N0147 և ռանդոմիզացված PETACC-8 3-րդ ֆազայի հետազոտությունները, ուսումնասիրելով FOLFOX ռեժիմով աղյուվանտ ք/թ-ի բուժմանը էպիդերմալ աճի գործոնի պաշարիչ (anti-EGFR) Cetuximab-ի ավելացումը KRAS exon 2 վայրի տիպի հիվանդների մոտ, ցույց չեն տվել ՀԱԱ ցուցանիշների որևէ բարելավում

(HR 0.99), և միայն դիտվել է տոքսիկ էֆեկտների շատացում: Ամեն դեպքում պետք է նշել, որ T4N2 ուռուցքով հիվանդները ստացել են ստատինստիկոբեն հավաստի օգուտ cetuximab-ի ավելացումից, մինչդեռ կանայք և ուռուցքի աջակողմյան տեղակայմամբ հիվանդների մոտ նկատվել է ՀԱԱ-ի ստատինստիկոբեն հավաստի բարելավում առանց Cetuximab-ի՝ միայն ք/թ-ի խմբում [17,40,48]:

Այս ամենից ելնելով՝ Irinotecan-ի, Bevacizumab-ի կամ Cetuximab-ի ավելացումը խորհուրդ չի տրվում 2-րդ կամ 3-րդ փուլի ԿՌԲ-ով հիվանդների մոտ՝ կլինիկական հետազոտություններից դուրս:

2-րդ և 3-րդ փուլի ռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ պատկերը մի փոքր այլ է: Այստեղ կարևոր նշանակություն է տրվում ճառագայթային բուժման (ճ/թ) ներառմանը բուժական ծրագիր: Քանզի ուղիղ աղիքի քաղցկեղի դեպքում տեղային կրկնողության հավանականությունն ավելի բարձր է համեմատած հաստ աղիքի քաղցկեղի հետ, ճառագայթային բուժումն ունի շատ մեծ նշանակություն այդ ռիսկն իջեցնելու առումով: Հաճախ այն զուգակցվում է միաժամանակ տրվող ք/թ-ի հետ, ինչը բարձրացնում է բուժման արդյունավետությունը: Միջազգային ուղեցույցներից շատերը ներկայումս հակված են դեպի նախափրահատական քիմիաճառագայթային բուժումը (քճ/թ), չնայած հետփրահատական քճ/թ-ն նույնպես համարվում է ընդունելի տարբերակ: Նախափրահատական քճ/թ-ն ցույց է տալիս փոքր, բայց ամեն դեպքում որոշակի առավելություն հետփրահատական քճ/թ-ի նկատմամբ: Այսպես, German Rectal Cancer Study Group (CAO/ARO/AIO-94) հետազոտությունը, որը համեմատել է նախափրահատական ճ/թ-ն հետփրահատականի հետ, ցույց է տվել տեղային կրկնողության ռիսկի ստատինստիկոբեն նշանակալի իջեցում (6% ընդդեմ 13%-ի, $P=0.006$) և բուժման ավելի ցածր տոքսիկություն (27% ընդդեմ 40%-ի, $P=0.001$): Այս միտումը պահպանվել է նաև բուժումից 10 տարի հետո, և տեղային կրկնողության ռիսկը կազմել է 7.1% ընդդեմ 10.1%-ի ($P=0.048$) [41]: Չնայած դրան՝ ԸԱ-ն և ՀԱԱ-ն չեն տարբերվել 2 խմբերում: NSABP R-03 հետազոտությունը, համեմատելով նեոադյուվանտ և ադյուվանտ քճ/թ-ները՝ հանգել է նմանատիպ արդյունքների՝ ցույց տալով նաև 5 տարվա ՀԱԱ-ի ստատինստիկոբեն նշանակալի բարելավում (64.7% և 53.4% նեոադյուվանտ և ադյուվանտ քճ/թ-ների համար համապատասխանաբար; $P=0.011$): Սակայն ԸԱ-ի ցուցանիշների միջև ստատինստիկոբեն նշանակալի տարբերություն չի դիտվել (74.5% նեոադյուվանտ ընդդեմ 65.6% ադյուվանտ քճ/թ-ի համար; $P=0.065$) [38]: Ճառագայթային բուժումը ներկայումս ցուցված է անցկացնել ք/թ-ի հետ զուգակցված: Ճ/թ-ին ք/թ-ի ավելացումը նպատակ է հետապնդում բարձրացնել ճ/թ-ի հանդեպ ուռուցքի զգայունությունը,

ինչպես նաև իրականացնել հիվանդության համակարգային հսկողություն՝ որքան հնարավոր է արագ ընկճելով ուռուցքի միկրոմետաստազավորումը: Ք/թ-ի ավելացումը կարող է նաև դեր ունենալ պաթոլոգիկ լրիվ պատասխանի աստիճանի ավելացման և սֆինկտեր պահպանող վիրահատությունների տոկոսի բարձրացման հարցով [11,14]: Ճառագայթային բուժման ընթացքում կիրառվող հիմնական ք/թ-ի դեղերն են՝ 5-FU/LV կամ Capecitabine: Կան նաև որոշ տվյալներ Oxaliplatin-ի կամ թիրախային պրեպարատների ավելացման մասին: Ըստ մի շարք հետազոտությունների՝ Oxaliplatin-ի ավելացումը քճ/թ-ի ռեժիմին բարձրացնում է պաթոլոգիկ պատասխանի աստիճանը, սակայն տվյալները տեղային կրկնողության ռիսկի իջեցման և ՀԱԱ-ի բարձրացման վերաբերյալ հակասական են: Այդ պատճառով ներկայումս Oxaliplatin-ի ավելացումը նեոադյուվանտ քճ/թ-ի ռեժիմին խորհուրդ չի տրվում [5,37]: Ինչ վերաբերում է նեոադյուվանտ քճ/թ-ի ռեժիմին թիրախային պրեպարատներ Cetuximab-ի, Panitumumab-ի և Bevacizumab-ի ավելացմանը, ապա այստեղ նույնպես տվյալները հակասական են: Չնայած որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել թ/թ-ի ավելացման դեպքում ավելի բարենպաստ արդյունքներ՝ հատկապես պաթոլոգիկ պատասխանի տեսանկյունից, այնուամենայնիվ ապացույցների անբավարարության պատճառով նրանցից որևէ մեկի ավելացումը նեոադյուվանտ քճ/թ-ի ռեժիմին ներկայումս խորհուրդ չի տրվում [28,35]:

Ինչ վերաբերում է 2-րդ և 3-րդ փուլի ռեկտալ քաղցկեղի բուժման ծրագրում ք/թ-ի դերին, ապա այստեղ տվյալներն ավելի քիչ են և հակասական՝ համեմատած հաստ աղիքի քաղցկեղով հիվանդների հետ, և ավելի շատ ցույց են տալիս ՀԱԱ-ի և ոչ ԸԱ-ի բարելավում: Չկան վերջնական ապացուցված տվյալներ առավել արդյունավետ ք/թ-ի ռեժիմի վերաբերյալ: Ամենից հաճախ խորհուրդ է տրվում ռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների ք/թ-ի բուժումն իրականացնել 5-FU/LV, capecitabine կամ FOLFOX ռեժիմներով: Ք/թ-ի բուժումը կարելի է իրականացնել ինչպես նեոադյուվանտ ռեժիմով՝ մինչև քճ/թ և վիրահատությունը, այնպես էլ քճ/թ-ից և վիրահատությունից հետո [18]: Մի շարք նոր հետազոտություններ (ADORE, CAO/ARO/AIO-04), ուսումնասիրելով նեոադյուվանտ կամ ադյուվանտ ք/թ-ի ռեժիմներում 5-FU/LV-ին Oxaliplatin-ի ավելացումը, եկել են այն եզրահանգման, որ նեոադյուվանտ կամ ադյուվանտ FOLFOX ռեժիմով ք/թ-ն բարձրացնում է 3 տարվա ՀԱԱ-ն համեմատած միայն 5-FU/LV-ի հետ (ADORE 71.6% ընդդեմ 62.9%-ի, $P=0.049$, CAO/ARO/AIO-04 75.9% ընդդեմ 71.2%-ի, $P=0.03$)[22,37]: Հիմնվելով այս ամենի վրա, չնայած ոչ բավարար ապացույցների առկայությանը, ներկայումս մի շարք միջազ-

զային ուղեցույցներ խորհուրդ են տալիս ք/թ-ի կիրառումը 2-րդ և 3-րդ փուլի ռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների վրա:

4-րդ փուլ

4-րդ փուլի՝ մետաստատիկ (T1-4N0-2M1) ԿՌՔ-ով (մԿՌՔ) հիվանդներին կարելի է պայմանականորեն բաժանել 3 ենթախմբերի՝ կախված նրանց մոտ մետաստատիկ պրոցեսի տեղակայումից և տարածվածությունից, և որ ամենակարևորն է՝ պոտենցիալ ռեզեկտաբիլությունից:

Ռեզեկտաբիլ մետաստազներով,

Ոչ ռեզեկտաբիլ, բայց պոտենցիալ կոնվերտաբիլ մետաստազներով,

Ոչ ռեզեկտաբիլ մետաստազներով ԿՌՔ:

Յուրաքանչյուր ենթախմբի դեպքում բուժման նպատակները և հետևաբար նաև կիրառվող դեղորայքային բուժման սխեմաները որոշ չափով տարբերվում են միմյանցից:

Բացի դրանից, 4-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ կարևոր է RAS և BRAF մուտացիաների ստատուսի որոշումը, որից կախված մԿՌՔ-ով հիվանդները բաժանվում են 2 հիմնական խմբերի՝ 1. RAS, BRAF վայրի տիպ՝ առանց մուտացիայի առկայության, և 2. RAS, BRAF, մուտացված: Այս բաժանումը կարևոր նշանակություն ունի ք/թ-ի ընտրության հարցում:

1-ին ենթախմբի՝ ռեզեկտաբիլ մետաստազներով մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ հիմնականում առկա են եզակի մետաստազներ լյարդում կամ թոքերում, որոնք հասանելի են վիրահատության համար: Այս հիվանդների ք/թ-ի բուժումն իրականացվում է FOLFOX կամ FOLFIRI ռեժիմներով: Այն կարող է իրականացվել ինչպես մինչև վիրահատությունը, այնպես էլ պերիօպերատիվ կամ ամբողջությամբ ադյուվանտ: Ցուցված բուժման տևողությունը կազմում է 6 ամիս [12]: Չնայած ռեզեկտաբիլ մետաստազներով ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ վիրահատությանը ք/թ-ի բուժման ավելացումը չի բարելավել ԸԱ-ն, սակայն որոշ հետազոտություններ և մետաանալիզներ ցույց են տվել ԱՊԱ կամ ՀԱԱ ցուցանիշների բարձրացում [3,26]: Այս ենթախմբի հիվանդների մոտ ք/թ-ի ռեժիմին Bevacizumab-ի ավելացումը կարող է բարձրացնել մետաստատիկ օջախների կոդմից պաթոլոգիկ լրիվ պատասխանի հավանականությունը, սակայն հստակ ապացույցներ ՀԱԱ-ի կամ ԸԱ-ի բարելավման վերաբերյալ չկան: Cetuximab-ի ավելացման վերաբերյալ տվյալները նույնպես բարենպաստ չեն: New EPOC հետազոտության տվյալներով Cetuximab-ի ավելացումը նեոադյուվանտ ք/թ-ի ռեժիմին ռեզեկտաբիլ մետաստազներով մԿՌՔ-ով հի-

վանդների մոտ չի ապացուցել նրա արդյունավետությունը ՀԱԱ-ի կամ ՇԱ-ի տեսանկյունից և նույնիսկ ցույց է տվել նվազած ԱՊԱ $p/p + \text{Cetuximab}$ ստացող հիվանդների խմբում[17]: Ելնելով այս ամենից՝ թիրախային պրեպարատների կիրառումն այս ենթախմբում ներկայումս խորհուրդ չի տրվում:

2-րդ ենթախմբի՝ ոչ ռեզեկտաբիլ, բայց պոտենցիալ կոնվերտաբիլ մետաստազներով հիվանդների մոտ առկա մետաստատիկ օջախները հաճախ իրենց տեղակայման կամ չափսերի պատճառով ենթակա չեն վիրահատական բուժման, սակայն արդյունավետ դեղորայքային բուժման և օջախների չափսերի փոքրացման դեպքում նրանք հնարավոր է, որ վերածվեն ռեզեկտաբիլի: Այսինքն՝ այս ենթախմբում p/p -ի բուժման հիմնական դերը անռեզեկտաբիլ հիվանդության վերածումն է ռեզեկտաբիլի: Այն հիվանդների մոտ, ում մետաստատիկ հիվանդությունը p/p -ի միջոցով վերածվում է ռեզեկտաբիլի, և հետագայում արվում է կուռատիվ վիրահատական բուժում, 5 տարվա ՇԱ-ի ցուցանիշները հասնում են մինչև 30-50% [1], որը գերազանցում է միայն պալիատիվ p/p ստացող մԿՌՔ-ով հիվանդների 5-ամյա ապրելիությունը: Այդ պատճառով այս ենթախմբի հիվանդների մոտ պետք է նախապես իրականացվի քիմիաթերապիա՝ հաճախ այն զուգակցելով թիրախային բուժման հետ: Այստեղ շատ կարևոր է ադեկվատ p/p կմախքի ընտրությունը:

Որպես p/p -ի ռեժիմներ հիմնականում պետք է կիրառվեն ավելի ագրեսիվ և պոտենտները: Օր.՝ OLIVIA հետազոտությունը պոտենցիալ ռեզեկտաբիլ մԿՌՔ-ով հիվանդներին ռանդոմիզացրել է՝ ստանալու FOLFOX + Bevacizumab կամ FOLFOXIRI + Bevacizumab: 2-րդ խումբը ցույց է տվել ավելի բարձր օբյեկտիվ պատասխանի աստիճան (ՕՊԱ), R0 ռեզեկցիայի հավանականություն (49% ընդդեմ 23%-ի) և ԱՊԱ (18.6 ամիս ընդդեմ 11.5 ամսվա): Քանի որ չկան ռանդոմիզացված հետազոտության տվյալներ կոմբինացված p/p բուժման և $p/p + \text{Bevacizumab}$ -ի համեմատության վերաբերյալ, դժվար է վերջնականապես որոշել անգիոգենեզի ընկճման դերը հիվանդության փուլի իջեցման առումով՝ հետագա ռեզեկցիայի համար[21]: Քանզի պոտենցիալ ռեզեկտաբիլ հիվանդությամբ բազմաթիվ հիվանդներ ի վերջո չեն վերածվում ռեզեկտաբիլի և հաշվի առնելով նաև Bevacizumab-ի դրական ազդեցությունը ԱՊԱ-ի և ՇԱ-ի վրա, Bevacizumab-ի ավելացումը p/p սխեմաներին համարվում է ընդունելի տարբերակ, հատկապես, երբ anti-EGFR բուժումը հնարավոր կամ տեղին չէ:

Ինչ վերաբերում է cetuximab-ին, չնայած նրա ավելացումը ռեզեկտաբիլ մետաստազներով հիվանդների ենթախմբում տվել է հիասթափեցնող արդյունքներ, նրա դերը ոչ ռեզեկտաբիլ, բայց պոտենցիալ

կոնվերտաբիլ մետաստազներով ենթախմբում ապացուցվել է մի շարք հետազոտություններում: 3-րդ ֆազայի կլինիկական հետազոտությունը ռանդոմիզացրել է KRAS վայրի տիպի ուռուցքներով անոթակտաբիլ, բայց պոտենցիալ կոնվերտաբիլ մԿՌՔ-ով հիվանդներին ստանալ FOLFOX կամ FOLFOX+Cetuximab: Cetuximab ստացող հիվանդների խմբում դիտվել է ավելի բարձր R0 ռեզեկցիաների ցուցանիշ, ինչպես նաև ավելի բարձր ԱՊԱ և ՇԱ[52]: Բացի դրանից, CALGB 80405 հետազոտության վերջին տվյալները, համեմատելով այս ենթախմբի հիվանդների մոտ $p/p + Cetuximab$ բուժման սխեման $p/p + Bevacizumab$ -ի հետ, ցույց են տվել, որ Cetuximab-ով խմբում լիարժեք ռեզեկցիայի հավանականությունը եղել է 62% ընդդեմ 38% Bevacizumab-ով խմբի [50]:

Այսպիսով, այս ենթախմբի հիվանդների մոտ $p/p + bevacizumab$ -ի, և $p/p + cetuximab$ -ի կիրառումն արդարացված է պոտենցիալ կոնվերտաբիլ մետաստազները կոնվերտաբիլ վերածելու և լիարժեք ռեզեկցիաներ ապահովելու տեսանկյունից: Բացի այդ, քանզի այս հիվանդներից շատերն ի վերջո չեն դառնում ռեզեկտաբիլ, p/p -ի ներառումը p/p բուժման մեջ արդարացված է՝ նաև հաշվի առնելով նրա դրական ազդեցությունը ԱՊԱ-ի և ՇԱ-ի վրա: Այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն RAS կամ BRAF մուտացիաներ, նախապատվությունը տրվում է FOLFOXIRI/Bevacizumab ռեժիմին՝ հատկապես երիտասարդ և ընդհանուր լավ վիճակով հիվանդների մոտ[21]: Իսկ երբ ընտրվում է դուրբետ p/p -ի (մեծ տարիք, ցածր PS), և եթե ուռուցքը RAS և BRAF վայրի տիպ է, նախապատվությունը պետք է տրվի p/p -ի + anti-EGFR ռեժիմին՝ հաշվի առնելով նրա ավելի արտահայտված ազդեցությունը փուլի իջեցման վրա և մետաստազները ռեզեկտաբիլ դարձնելու ավելի բարձր հավանականությունը՝ համեմատած Bevacizumab-ի հետ [50]:

Այս ենթախմբի հիվանդներին կարող է օգնության հասնել նաև ռեզիդուար p/p հատկապես լյարդում մետաստազների առկայության դեպքում: Լյարդային զարկերակի մեջ p/p պրեպարատ floxuridine-ի ինֆուզիան, զուգակցված համակարգային p/p -ի հետ, կարող է բարձրացնել ԿՌՔ մետաստազների ռեզեկտաբիլ դառնալու հավանականությունը, ինչպես նաև իջեցնել լյարդում ուռուցքի կրկնողության հավանականությունը, սակայն ՇԱ-ի բարելավման վերաբերյալ տվյալները գերազանցապես բացասական են[30]:

3-րդ ենթախմբի հիվանդների մոտ մետաստատիկ պրոցեսի տարածվածությունը, օջախների տեղակայումը և չափսերը շատ ավելի մեծ են, և հետևաբար՝ կուռատիվ վիրահատական բուժումն այստեղ դեր չունի: Այս ենթախմբում բուժման հիմնական նպատակը կյանքի երկարացումն է, և այստեղ p/p -ները և p/p -ներն ունեն հիմնական նշանակություն: Այս ենթախմբի հիվանդների մոտ բուժման հիմնական

մեթոդը դեղորայքայինն է: Որպես p/p -ի կմախք հիմնականում ընտրվում են FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI սխեմաները կամ երբեմն FOLFOXIRI սխեման (ցույց է տվել որոշ առավելություն մի շարք հետազոտություններում [13,21]), որոնց հաճախ 1-ին գծում ավելացվում է bevacizumab կամ cetuximab/panitumumab (միայն RAS վայրի տիպ տարբերակի դեպքում) թիրախային պրեպարատներից որևէ մեկը: Bevacizumab-ը կարող է ավելացվել որպես թիրախային պրեպարատ անկախ RAS կամ BRAF մուտացիաների առկայությունից, իսկ anti-EGFR-ները (cetuximab, panitumumab) միայն RAS վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում [42,46]: Բացի դրանից, BRAF մուտացիայի առկայությունը նույնպես բացասական դեր ունի anti-EGFR-ների արդյունավետության հետ կապված, և ներկայումս այդ մուտացիայի առկայության դեպքում anti-EGFR-ների կիրառումը ցուցված է միայն BRAF պաշարիչների հետ զուգակցված [42]: Ներկայումս կուտակվում են նաև տվյալներ մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ առաջնային ուռուցքի տեղակայումից կախված թիրախային պրեպարատների արդյունավետության վերաբերյալ: Այսպես, աջակողմյան տեղակայմամբ (կույր աղիքից մինչև հաստ աղիքի փայծաղային ծունկը) առաջնային ուռուցքի դեպքում մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ նույնիսկ RAS, BRAF վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում anti-EGFR-ների արդյունավետությունն ավելի ցածր է որպես առաջին գծի p/p , համեմատած Bevacizumab-ի հետ: Մինչդեռ ձախակողմյան տեղակայմամբ (հաստ աղիքի փայծաղային ծնկից մինչև ուղիղ աղիք) և RAS, BRAF վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում anti-EGFR-ների ավելացումը p/p -ի ռեժիմին ցույց է տվել շատ ավելի բարձր արդյունավետություն՝ համեմատած Bevacizumab-ի հետ: Այդ պատճառով առաջնային ուռուցքի տեղակայումը ներկայումս նույնպես խորհուրդ է տրվում հաշվի առնել գոնե 1-ին գծի p/p ընտրության ժամանակ: Աջակողմյան տեղակայման դեպքում նախապատվությունը տրվում bevacizumab-ին անկախ RAS, BRAF ստատուսից, իսկ ձախակողմյան տեղակայման և միևնույն ժամանակ RAS, BRAF վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում՝ anti-EGFR-ներին [4,24]:

Որոշակի տևողությամբ (մինչև 6 ամիս) 1-ին գծի ինտենսիվ p/p -ի բուժումից հետո այս ենթախմբի հիվանդների մոտ կարող է անցում արվել շարունակական p/p -ի բուժման քիչ ինտենսիվ սխեմայով՝ Cape-citabine+Bevacizumab-ով, մինչև հիվանդության պրոգրեսիան, որից հետո կրկին վերադարձ է կատարվում ինտենսիվ p/p -ին: Մի շարք ռանդոմիզացված հետազոտություններ ցույց են տվել, որ շարունակական ռեժիմով p/p -ի բուժումը բերում է ԱՊԱ ստատիստիկորեն նշանակալի բարելավման, համեմատած որոշակի տևողությամբ ինտենսիվ p/p -ից հետո ընդմիջման անցնելու հետ[45]:

1-ին գծի ք/թ-ի բուժման ոչ արդյունավետության դեպքում 2-րդ գծի ք/թ-ն ընտրվում է՝ ելնելով 1-ին գծում կիրառված ք/թ և թ/թ պրեպարատներից: Եթե կիրառվել է Oxaliplatin-ով ք/թ-ի ռեժիմ, ապա 2-րդ գծում անցնում են Irinotecan-ի և հակառակը: Հաճախ փոխվում է նաև թ/թ-ն: Եթե որպես 1-ին գծի թ/թ կիրառվել է Bevacizumab-ը, ապա այն հաճախ փոխարինում են anti-EGFR-ներով (միայն RAS, BRAF վայրի տիպի դեպքում) և հակառակը: Սակայն կան տվյալներ նույն թ/թ 2-րդ գծում շարունակության դեպքում նրա արդյունավետության մասին: Սա հատկապես ապացուցված է bevacizumab-ի համար և նպատակահարմար է կիրառել RAS կամ BRAF մուտացված ուռուցքների դեպքում: Այս դեպքում որպես 2-րդ գծի թ/թ կիրառում ունեն նաև այլ անգիոգենեզի պաշարիչներ՝ (VEGF inhibitor) ziv-Aflibercept-ը և Ramucirumab-ը [17]:

Որպես 3-րդ գծի ք/թ բուժում, այսինքն՝ բոլոր ք/թ պրեպարատների և նաև Bevacizumab-ի ու anti-EGFR-ների անարդյունավետության դեպքում կարող են կիրառվել մոլտիկիինազային պաշարիչ Regorafenib-ը կամ ք/թ-ի պրեպարատ Trifluridine/Tipiracil-ը, որոնց համեստ (ընդամենը 1-2 ամսով ԱՊԱ-ի և ԸԱ-ի բարելավում), բայց այնուամենայնիվ ստատիստիկորեն նշանակալի արդյունավետությունը ցույց է տրված մի շարք հետազոտություններում [31,32]:

Միայն պերիտոնեալ կարցինոմատոզով մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ հիպերթերմիկ ներորովայնային ք/թ-ները կամ պարզապես ներորովայնային ք/թ-ները, զուգակցված ցիտոտեղուկտիվ վիրահատության հետ, ցուցադրում են ավելի բարձր ԸԱ և ԱՊԱ, համեմատած ստանդարտ համակարգային ք/թ-ի հետ, չնայած բարդությունների շատ ավելի բարձր ռիսկին: Այսպես, ըստ Verwaal et al. ռանդոմիզացված հետազոտության, ագրեսիվ ցիտոտեղուկտիվ վիրահատությունը, զուգակցված Mitomycin C-ով հիպերթերմիկ ներորովայնային ք/թ-ի հետ, ցուցադրել է ավելի բարձր ԸԱ՝ համեմատած 5-FU/LV-ով համակարգային ք/թ-ի հետ (22.3 ընդդեմ 12.6 ամսվա; $P=0.032$)[51]: Մեկ այլ ռանդոմիզացված հետազոտություն, համեմատելով համակարգային 5-FU/Oxaliplatin-ը ցիտոտեղուկտիվ վիրահատության և առանց տաքացման ներորովայնային 5-FU-ի հետ, ցուցադրել է ավելի բարձր ԸԱ ներորովայնային ք/թ ստացող հիվանդների խմբում (2 տարվա ԸԱ 38% ընդդեմ 54%-ի)[10]: Այնուամենայնիվ, այս հետազոտություններն ունեցել են մի շարք էական թերություններ, նաև ներորովայնային ք/թ-ն ցուցադրում է բարդությունների առաջացման և մահացության բավական բարձր ցուցանիշներ, այդ պատճառով այս մեթոդի վերաբերյալ վերջնական եզրա-

հանգումներ դեռևս չկան, և նրա կիրառումը մնում է շատ հակասական:

Վերջին տարիների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ MSI-H մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ, որոնք կազմում են մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ 3.5-5%-ը, կարող է բավական բարձր արդյունավետություն ունենալ իմունոթերապևտիկ բուժումը PD-1, PD-L1, CTLA-4 պաշարիչներով: Pembrolizumab-ով, Nivolumab-ով կամ Nivolumab/Ipilimumab-ով բուժումը ցուցադրում է բավական խոստումնալից արդյունքներ ՀԱ և ԱՊԱ ցուցանիշների բարելավման տեսանկյունից: Այսպես, վերջերս իրականացված 2-րդ ֆազայի հետազոտությունը, ուսումնասիրելով Pembrolizumab-ի ազդեցությունը MSI-H մԿՌՔ-ով հիվանդների վրա, ցույց է տվել 40% ՕՊԱ և 78% 20-շաբաթյա ԱՊԱ: Իսկ մեդիան ՀԱ և ԱՊԱ չեն հասել [29]: Մեկ այլ 2-րդ ֆազայի հետազոտություն ուսումնասիրել է Nivolumab-ը զուգակցված Ipilimumab-ի հետ կամ առանց դրա մԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ: Մեդիան ԱՊԱ եղել է 5.3 ամիս միայն Nivolumab ստացող dMMR հիվանդների մոտ, չի հասել Nivolumab/Ipilimumab ստացող dMMR հիվանդների մոտ, և եղել է 1.4 ամիս pMMR հիվանդների մոտ [33]: Ելնելով այս ամենից՝ ներկայումս իմունոթերապևտիկ դեղերի կիրառումը ցուցված է գերազանցապես որպես 2-րդ կամ 3-րդ գծի բուժում:

Եզրակացություն

Այսպիսով, ք/թ և թ/թ կիրառումը ԿՌՔ-ով հիվանդների վրա ունի տարատեսակ ազդեցություն՝ կախված ուռուցքի փուլից, ինչպես նաև մեր հետապնդած նպատակներից: Եթե 1-ին փուլի դեպքում ք/թ-ն որևիցե ապացուցված դեր չունի, իսկ 2-րդ փուլի դեպքում նրա կիրառումը բավական հակասական է և չի տվել մեծ օգուտ, ապա 3-րդ փուլի դեպքում վիրահատությանը ք/թ բուժման ավելացումը նշանակալիորեն բարելավում է ապրելիության ցուցանիշները և իջեցնում հիվանդության կրկնողության հավանականությունը, իսկ 4-րդ փուլի դեպքում հաճախ այն հիվանդների կյանքի երկարացման հիմնական միջոցն է: Ըստ մի շարք միջազգային ուղեցույցների՝ ք/թ-ի բուժումը ներկայումս լայնորեն ցուցված է 3-րդ և 4-րդ փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների համար [12,27,34]: Ամենահաճախ կիրառվող և արդյունավետ ք/թ-ի դեղերն են 5-FU զուգակցված Leucovorin-ի հետ, Capecitabine-ը, Oxaliplatin-ը և Irinotecan-ը: Իսկ ամենից հաճախ կիրառվող ռեժիմներն են FOLFOX/XELOX-ը, 4-րդ փուլի դեպքում՝ նաև FOLFIRI-ն:

Ինչ վերաբերում է թ/թ-ին, ապա նրա կիրառումը 1-3 փուլերի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ չի ապացուցել իր արդյունավետությունը և ըստ որոշ տվյալների՝ կարող է նույնիսկ ունենալ վնասակար ազդեցու-

թյուն [16,17,25,40,48]: Այդ պատճառով միջազգային ուղեցույցներով այժմ թ/թ կիրառումն արդարացված է միայն 4-րդ փուլի՝ մԿՌԲ-ով հիվանդների համար: Այն հաճախ գուգակցվում է ք/թ բուժման հետ և բարձրացնում դրա արդյունավետությունը: Ամենաարդյունավետ և ամենամեծ ապացուցողական բազա ունեցող թիրախային պրեպարատներն են անգիոգենեզն ընկճող (anti-VEGF) Bevacizumab-ը և էպիդերմալ աճի գործոնի պաշարիչներ (anti-EGFR) Cetuximab-ը և Panitumumab-ը: Սակայն վերջիններիս կիրառումը ցուցված է միայն RAS, BRAF վայրի տիպի ուռուցքների դեպքում: Բացի նշվածներից, կիրառություն ունեն այնպիսի թիրախային պրեպարատներ, ինչպիսիք են ziv-Aflibercept-ը, Ramucirumab-ը, Regorafenib-ը: Սակայն նրանց վերաբերյալ ապացուցողական տվյալները, հատկապես լայնածավալ հետազոտությունների տեսանկյունից, բավական սակավ են [12,17,34]:

Վերջին տարիներին հատկապես մեծ ուշադրություն են դարձնում իմունոթերապևտիկ պրեպարատներին՝ PD-1, PD-L1, CTLA 4 պաշարիչներին: Հետզհետե ավելի ու ավելի շատ տվյալներ են կուտակվում այս դեղերի բավական բարձր արդյունավետության վերաբերյալ տարատեսակ ուռուցքների ժամանակ, և նրանց կիրառումը մԿՌԲ-ով հիվանդների մոտ նույնպես տվել է բավական խոստումնալից արդյունքներ, հատկապես բարձր միկրոսատելիտային անկայունությամբ (MSI-H) ուռուցքների դեպքում [29,33]: Հետազոտություններն այս ոլորտում ընթանում են արագ տեմպերով, և իմունոթերապևտիկ դեղերի կիրառության վերաբերյալ ցուցումներն օրեցօր ավելի ու ավելի են ընդարձակվում:

Поступила 13.11.18

Роль химиотерапии и таргетной терапии при колоректальном раке

С.Г. Бардахчян

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных раков в мире и одним из первых причин раковой смертности. За последние десятилетия выживаемость больных с КРР значительно увеличилась. Это произошло в основном за счет улучшения лекарственного лечения и появления новых химиотерапевтических и таргетных препаратов. Роль лекарственного лечения при КРР значительно отличается в каждой стадии.

В статье представлен обзор литературы о роли лекарственного лечения больных с КРР для каждой стадии в отдельности. Если при 1-й стадии оно не имеет значения, а при 2-й стадии его роль противоречива и ожидаемая польза весьма мала, то при 3-й стадии адъювантное лекарст-

венное лечение значительно увеличивает выживаемость, по сравнению с хирургическим вмешательством, без химиотерапии. При 4-й стадии лекарственное лечение в основном является единственным методом лечения, увеличивающим продолжительность жизни этих больных.

Появление новых химиотерапевтических и таргетных препаратов имеет огромное значение в этой области.

Role of Chemotherapy and Targeted Therapy in Colorectal Cancer

S.G. Bardakhchyan

Colorectal cancer (CRC) is one of the most widespread cancers in the world and one of the leading causes of cancer death. For the last decades survival with CRC patients is substantially improved. It is mainly due to the the improvement of drug treatment and presence of new chemotherapeutic and targeting medication. Responsibility of drug treatment dor each stage.

The article presents the literature review on significance of drug treatment with CRC patients for each stage on a standalone basis. If in the 1st stage drug treatment doesn't have any significance and in the 2nd stage its responsibility is controversial and the supposed benefit is rather little, then in the 3rd stage adjuvant treatment greatly improves survival rates compared to the surgical intervention without chemotherapy. While in the 4th stage drug treatment is generally the only way to manage these patients and prolong their lives.

Newly appeared chemotherapeutic and targeted medical is of great significance in this field.

Գրականություն

1. Adam R. et al., Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival., *Ann. Surg.*, vol. 240, no. 4, p. 644-57; discussion 657-8, Oct. 2004.
2. André T. et al., Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study, *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 35, p. 4176-4187, Dec. 2015
3. Araujo R. L. C., Gönen M., and Herman P., Chemotherapy for Patients with Colorectal Liver Metastases Who Underwent Curative Resection Improves Long-Term Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis, *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, no. 9, p. 3070-3078, Sep. 2015.
4. Arnold D. et al., Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials†, *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. 8, p. 1713-1729, Aug. 2017.

5. Aschele C. et al., Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial, *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 20, p. 2773–2780, Jul. 2011.
6. Benson A. B. et al., American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer, *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 16, p. 3408–3419, Aug. 2004.
7. Bertagnolli M. M. et al., Microsatellite Instability and Loss of Heterozygosity at Chromosomal Location 18q: Prospective Evaluation of Biomarkers for Stages II and III Colon Cancer—A Study of CALGB 9581 and 89803, *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 23, p. 3153–3162, Aug. 2011.
8. Böckelman C., Engelmann B. E., Kaprio T., Hansen T. F., and Glimelius B., Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature, *Acta Oncol. (Madr.)*, vol. 54, no. 1, p. 5–16, Jan. 2015.
9. Casadaban L., Rauscher G., Aklilu M., Villenes D., Freels S., and Maker A. V., Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer, *Cancer*, vol. 122, no. 21, p. 3277–3287, Nov. 2016.
10. Cashin P. H. et al., Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial, *Eur. J. Cancer*, vol. 53, p. 155–162, Jan. 2016.
11. Ceelen W. P., Van Nieuwenhove Y., and Fierens K., Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer, in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, W. P. Ceelen, Ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009, p. CD006041.
12. Colon Cancer NCCN.org NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN Evidence Blocks™, 2018.
13. Cremolini C. et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study, *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 13, p. 1306–1315, Oct. 2015.
14. De Caluwé L., Van Nieuwenhove Y., and Ceelen W. P., Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer, *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, p. CD006041, Feb. 2013.
15. De Divitiis C., Nasti G., Montano M., Fisichella R., Iaffaioli R. V., and Berretta M., Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: between hope and reality., *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 41, p. 15049–59, Nov. 2014.
16. De Gramont A. et al., Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial, *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 12, p. 1225–1233, Dec. 2012.
17. Fakih M., Biologic Therapies in Colorectal Cancer: Indications and Contraindications, *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.*, vol. 35, p. e197–e206, 2015.
18. Fernandez-Martos C. et al., Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial, *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 8, p. 1722–1728, Aug. 2015.
19. Finlay M., Macrae A., Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>. [Accessed: 27-Oct-2018].
20. FOxTROT Collaborative Group, Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial, *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 11, p. 1152–1160, Nov. 2012.
21. Gruenberger T. et al., Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial, *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 4, p. 702–708, Apr. 2015.
22. Hong Y. S. et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative

- chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial, *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 11, p. 1245–1253, Oct. 2014.
23. Hutchins G. et al., Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer, *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 10, p. 1261–1270, Apr. 2011.
 24. Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance).
 25. Kerr R. S. et al., Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 11, p. 1543–1557, Nov. 2016.
 26. Khoo E., O'Neill S., Brown E., Wigmore S. J., and Harrison E. M., Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases, *HPB*, vol. 18, no. 6, p. 485–493, Jun. 2016.
 27. Kristina Gregory N. M. et al., Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2018 Rectal Cancer NCCN Evidence Blocks™, 2018.
 28. Landry J. C. et al., Phase II Trial of Preoperative Radiation With Concurrent Capecitabine, Oxaliplatin, and Bevacizumab Followed by Surgery and Postoperative 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX), and Bevacizumab in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: 5-Year Clinical Outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204, *Oncologist*, vol. 20, no. 6, p. 615–616, Jun. 2015.
 29. Le D. T. et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency, *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 26, p. 2509–2520, Jun. 2015.
 30. Lévi F. A. et al., Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV, *Ann. Oncol.*, vol. 27, no. 2, p. 267–274, Feb. 2016.
 31. Li J. et al., Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 6, p. 619–629, Jun. 2015.
 32. Mayer R. J. et al., Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer, *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 20, p. 1909–1919, May 2015.
 33. Overman M. J. et al., Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer., *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 8, p. 773–779, Mar. 2018.
 34. PDQ Adult Treatment Editorial Board, *Colon Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version*. 2002.
 35. Pinto C. et al., Phase II Study of Preoperative Treatment with External Radiotherapy Plus Panitumumab in Low-Risk, Locally Advanced Rectal Cancer (RaP Study/STAR-03), *Oncologist*, vol. 23, no. 8, p. 912–918, Aug. 2018.
 36. QUASAR Collaborative Group et al., Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study, *Lancet*, vol. 370, no. 9604, p. 2020–2029, Dec. 2007.
 37. Rödel C. et al., Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 8, p. 979–989, Aug. 2015.
 38. Roh M. S. et al., Preoperative Multimodality Therapy Improves Disease-Free Survival in Patients With Carcinoma of the Rectum: NSABP R-03, *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 31, p. 5124–5130, Nov. 2009.
 39. Sargent D. J. et al., Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer, *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 20, p. 3219–3226, Jul. 2010.
 40. Sargent D. J. et al., Effect of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab on Survival Among Patients With Resected Stage III Colon Cancer, *JAMA*, vol. 307, no. 13, p. 1383, Apr. 2012.

41. Sauer R. et al., Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years, *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 16, p. 1926–1933, Jun. 2012.
42. Seymour M. T. et al., Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial., *Lancet. Oncol.*, vol. 14, no. 8, p. 749–59, Jul. 2013.
43. Shi Q. et al., Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration., *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 18_suppl, p. LBA1-LBA1, Jun. 2017.
44. Siegel R. L. et al., Colorectal cancer statistics, 2017, *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 67, no. 3, p. 177–193, May 2017.
45. Simkens L. H. J. et al., Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group, *Lancet*, vol. 385, no. 9980, p. 1843–1852, May 2015.
46. Soricich M. J., Wiese M. D., Rowland A., Kichenadasse G., McKinnon R. A., and Karapetis C. S. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials, *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 1, p. 13–21, Jan. 2015.
47. Survival Rates for Colorectal Cancer, by Stage. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. [Accessed: 27-Oct-2018].
48. Taieb J. et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 8, p. 862–873, Jul. 2014.
49. Tsikitis V. L., Larson D. W., Huebner M., Lohse C. M., and Thompson P. A., Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer., *BMC Cancer*, vol. 14, p. 336, May 2014.
50. Venook A. et al., O-0019 * Calgb/Swog 80405: Phase Iii Trial Of Irinotecan/5-Fu/Leucovorin (FOLFIRI) Or Oxaliplatin/5-Fu/Leucovorin (mFOLFOX6) With Bevacizumab (Bv) or Cetuximab (Cet) for Patients (Pts) With Kras Wild-Type (Wt) Untreated Metastatic Adenocarcinoma of The Colon, *Ann. Oncol.*, vol. 25, no. suppl 2, p. ii112-ii113, Jun. 2014.
51. Verwaal V. J. et al., Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer, *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 20, p. 3737–3743, Oct. 2003.
52. Ye L.-C. et al., Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases, *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 16, p. 1931–1938, Jun. 2013.

ՀՏԴ 618.145

Գենիտալ էնդոմետրիոզի բուժումը ապացուցողական բժշկության տեսանկյունից

Ա.Ա. Դրամայան

*Վերարտադրողական առողջության, պերինատոլոգիայի,
մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի հանրապետական ինստիտուտ
0096, Երևան, Մարգարյանի փ., 6/2*

Բանալի բառեր. գենիտալ էնդոմետրիոզ, հորմոնալ բուժում, Դիենոգեստ

Էնդոմետրիոզը քրոնիկական պրոգրեսիվող, ռեցիդիվող, հորմոնալ խախտալ հիվանդություն է, որը բնորոշվում է էնդոմետրիումի սահմաններից դուրս մորֆոլոգիապես և ֆունկցիոնալ տեսակետից էնդոմետրիումի հյուսվածք հիշեցնող հյուսվածքի գերաճով [1,3,4]:

Վերջին տասնամյակում գենիտալ էնդոմետրիոզը շարունակում է զբաղեցնել գինեկոլոգիական հիվանդացության կառուցվածքում 3-րդ տեղը՝ վտանգելով ոչ միայն կանանց վերարտադրողական առողջությունը, այլ նաև իջեցնելով նրանց կյանքի որակը [2,3,5]:

Ամբողջ աշխարհում գենիտալ էնդոմետրիոզով տառապում են 15-49 տարեկան շուրջ 180մլն կին [2,3,7]: Ներկայումս նկատվում է այդ հիվանդության աճ աշխարհում, այդ թվում նաև Հայաստանում:

Էնդոմետրիոզի հետազոտության համաշխարհային ֆոնդը (World Endometriosis Research Foundation) EndoCost անվան տակ իրականացրել է աշխարհի 12 կենտրոններում (Բելգիա, Դանիա, Ֆրանսիա, Գերմանիա, Հունգարիա, Իտալիա, Շվեյցարիա, Մեծ Բրիտանիա, Հոլանդիա և ԱՄՆ) ախտորոշված էնդոմետրիոզով 909 հիվանդի հետազոտություն [3], նրանց կյանքի որակի ու ծախսերի գնահատման համար:

Երկամյա ժամկետում այդ կանայք լրացրել էին հարցաշարեր իրենց մայրենի լեզուներով, ինչն օգնեց գնահատել գենիտալ էնդոմետրիոզի ազդեցությունը նրանց կյանքի որակի վրա, բուժօգնության համար կատարված ծախսերը և անաշխատունակության իջեցման հետ կապված խնդիրները:

Գենիտալ էնդոմետրիոզի հետ կապված ծախսերը կազմել են յուրաքանչյուր կնոջ համար շուրջ 9579 եվրո, որից 6298 եվրոն՝ աշխա-

տունակության արդյունավետության իջեցման հետ կապված ծախսեր, իսկ 3113 եվրոն բժշկական ուղղակի ծախսեր էին [3,7]: Վերջիններս ներառում են վիրահատական բուժման (29%), ախտորոշիչ թեստերի (19%), հոսպիտալացման (18%) և բժիշկների այցելությունների (16%) համար կատարված վճարումները:

Մի շարք հեղինակների կարծիքով [3,6,7,33] վերարտադրողական տարիքի կանանց 10%-ը տառապում է գենիտալ էնդոմետրիոզով, իսկ դա նշանակում է, որ ծախսերի տեսակետից այն հավասարվում է շաքարային դիաբետի, ռևմատոիդ արթրիտի և Կրոնի հիվանդության կապակցությամբ կատարվող ծախսերին:

Սակայն աշխարհի մասշտաբով էնդոմետրիոզի հիմնախնդիրը չի կարևորվում այնպես, ինչպես շաքարային դիաբետը, հետևաբար՝ ֆինանսական ներդրումները նույնպես էականորեն զիջում են տարածված հիվանդությունների համար նախատեսված ֆինանսական ծախսերը:

Չնայած գենիտալ էնդոմետրիոզի հիմնախնդրի հաղթահարման նշանակալի նվաճումներին, այնուամենայնիվ գենիտալ էնդոմետրիոզի պատճառագիտության, ախտաճնության և բուժման բազմաթիվ հարցեր մնում են մինչև վերջ չպարզաբանված և վիճահարույց:

Մինչև այսօր դեռևս վերջնականապես պարզաբանված չեն գենիտալ էնդոմետրիոզի առաջացումն ու զարգացումը, որն ընդունելի լինի բոլոր ձևերի ու հիվանդության բոլոր դեպքերի համար:

Մի շարք հեղինակների [4,5,6] կարծիքով էթիոպաթոգենները կրում է բազմագործոնային բնույթ՝ ներառելով գենետիկական, էնդոկրին և իմունաբանական գործոններ:

Գրականության մեջ այդ ախտաբանության ախտորոշման հարցերը շարունակում են լայնորեն քննարկվել:

Գենիտալ էնդոմետրիոզի ախտորոշման ժամանակակից մոտեցումները

Չնայած ժամանակակից տեխնոլոգիաների զարգացմանն ու ներդրմանը՝ առայսօր չի առաջանում որևէ կասկած, որ այդ ախտաբանության ախտորոշման առաջին փուլը անամնեզի, կլինիկական ախտանիշների մանրակրկիտ հավաքագրումն ու վերլուծությունն է, ինչպես նաև օբյեկտիվ գինեկոլոգիական հետազոտության իրականացումը (7,8):

Կլինիկական հետազոտության արդյունքների հիման վրա պետք է կառուցվի պացիենտի հետագա գործիքային հետազոտությունների պլանավորումը, ներառյալ գերձայնային, համակարգչային տոմոգրաֆիական, միջուկամագնիսային ռեզոնանսային հետազոտությունը [4,7,8,9]:

Համաձայն գրականության տվյալների [4,8,9]՝ գենիտալ էնդոմետրիոզի ախտորոշումը կարող է համարվել վերիֆիկացված միայն էնդոմետրիոզ օջախների, իմպլանտների վիզուալացումից և հյուսվածքաբանական հետազոտության հաստատումից հետո:

Այդ իսկ պատճառով ախտորոշման ոսկե ստանդարտը լապարոսկոպիական հետազոտությունն է, որը թույլ է տալիս ոչ միայն հայտնաբերել էնդոմետրիոզ օջախների, իմպլանտների առկայությունը, այլ նաև որոշել տարածվածության աստիճանը, հիվանդության փուլը:

Սակայն լապարոսկոպիական հետազոտության ինվազիվ լինելը խոչընդոտեց վերջինիս լայն ներդրումը գործնական աշխատանքում [7,8,10,11], սակայն հեղինակների մեծամասնության պնդմամբ [12,13,19] այն պետք է պարտադիր լինի անպտղությամբ տառապող կանանց համար:

Գենիտալ էնդոմետրիոզի բուժման հիմնական մեթոդներն են՝ վիրահատական, հորմոնային և կոմբինացված [7,8,9,10,11]:

Սակայն ո՞րն է դրանցից ամենաարդյունավետը, մինչև վերջ պարզաբանված չէ և մնում է բաց:

Մինչև օրս մշակված չէ գենիտալ էնդոմետրիոզի բուժման միասնական մոտեցում, վերջնականապես սահմանված չեն վիրահատական և կոնսերվատիվ բուժման հստակ ցուցումները, բացակայում են ախտորոշման և բուժման գործնական ալգորիթմները գործողությունների հաջորդական կիրառման և վարման համար [1,2,9]:

Անհրաժեշտ է հիմք ընդունել այն հանգամանքը [10,11,12], որ գենիտալ էնդոմետրիոզի դեպքում բուժման ենթակա են կլինիկական ակտիվ ձևերը (էնդոմետրիոզի հիվանդություն), որը խանգարում է հարակից օրգանների ֆունկցիան, ծանրացնում է առկա սոմատիկ ախտաբանությունների ընթացքը, հանգեցնում աշխատունակության անկման և նյարդաբանական խանգարումների առաջացման:

Բուժման մեթոդի ընտրության դեպքում տարբեր հեղինակներ [10,11,12] առաջարկում են առաջնորդվել հետևյալ համընդհանուր դրույթներով.

- պացիենտի տարիքը,
- վերարտադրողական նպատակները,
- ընդհանուր վիճակը, տարած և սոմատիկ հիվանդությունների բնույթը,

- պրոցեսի լոկալիզացիան, գենիտալ էնդոմետրիոզի ծանրության աստիճանը (անատոմիական և մորֆոլոգիական փոփոխությունները, ինչպիսիք են սրբուկ-կպումնային պրոցեսի առկայությունը, էնդո-

մետրիոգի գեներալացված, ձվարանների ու արգանդի դեստրուկտիվ փոփոխությունները և այլն):

Համաձայն գրականության [10,11,12] վերջին տվյալների՝ գենիտալ էնդոմետրիոգի բուժման հիմնական նպատակներն են.

- ցավային համախտանիշի և այլ ախտանիշների վերացում,
- էնդոմետրիոգ օջախի վերացումը կամ փոքրացումը,
- պպտոդաբերության պահպանում/ վերականգնում,
- ռեցիդիվների կանխարգելում,
- կյանքի որակի բարելավում:

Վիրահատական բուժման նպատակն է հնարավորինս հեռացնել էնդոմետրիոգ օջախները:

Վերջին տարիներին լապարոսկոպիան դարձել է ընտրության մեթոդ էնդոմետրիոգի ախտորոշման, բուժման և բուժման արդյունավետության գնահատման համար [8,9,12]:

Ներկայումս գենիտալ էնդոմետրիոգի վիրահատական բուժման մեջ հիմնական տեղը տրվում է լապարոսկոպիային [13]: Վերջինիս առավելություններից են նվազագույն ինվազիվությունը և վիրահատական տրավման, որն առանձնապես կարևոր է վերարտադրողական տարիքի կանանց համար:

Լապարոսկոպիայի դեպքում կիրառվում են էներգիայի տարբեր աղբյուրներ, սակայն հեղինակների մեծամասնության կարծիքով [13,14,20,24,25,26] նախապատվությունը տրվում է լազերային կամ բիպոլյար կոագուլյատորներին:

Վիրահատական բուժումը կարող է լինել ռադիկալ կամ կոնսերվատիվ:

Համաձայն մի շարք առաջատար հեղինակների[21,24,25,26]՝ կոնսերվատիվ վիրահատական բուժման ծավալը ներառում է էնդոմիոպարուժական միջամտություն՝ հետերոտոպիայի հատում, հաջորդիվ կոագուլյացիայով կամ ցիստեկտոմիայով՝ կիստայի պատիճահանմամբ և օթյակի կոագուլյացիայով:

Վիրահատական միջամտության դեպքում հեռացվում կամ վերացվում են տեսանելի օջախները՝ հիմք ընդունելով ռեկոնստրուկտիվ-պլաստիկ կոնսերվատիվ բուժման սկզբունքները, պահպանելով առողջ հյուսվածքները և իրականացնելով ռադիկալ միջամտություն միայն այն դեպքում, երբ վիրահատական կոնսերվատիվ և դեղորայքային բուժման բոլոր հնարավորությունները սպառված են [21,24,25,26]:

Ռադիկալ ծավալը ենթադրում է արգանդի էքստիրպացիան հավելումների հետ և էքստրագենիտալ էնդոմետրիոգի օջախների հեռացումը՝ չփոփոխված հյուսվածքների սահմանով [13,14,20,21]:

Այսպիսով, տարածված և էնդոմետրիոզի զուգակցված ձևերի դեպքում անհրաժեշտ է մուլտիդիսցիպլինար մոտեցում [7,9,11,13,14]:

Սակայն չնայած վիրահատական բուժման մեթոդների կատարելագործմանը՝ ախտաբանության ռեցիդիվը հետվիրահատական 5 տարում շատ բարձր է և կազմում է 40-50% [13,14,32].

Վերջին տարիներին մեծ կիրառություն է ստացել նաև դեղորայքային բուժումը՝ որպես վիրահատական բուժման և /կամ ռեցիդիվների կանխարգելման այլընտրանքային եղանակ [12,15]:

Էնդոմետրիոզի բուժման համար հորմոնային պատրաստուկները սկսել են կիրառվել 1970 թվականից: Սկզբում դրանք գեստագեններն էին, 80-ական թվականներից առաջատար դերը պատկանում էր անտիպրոգեստիններին (դանազոլ), 90-ական թվականներից՝ գոնադոլիբերինների ագոնիստներին:

Ներկայումս ավելի ընդունված են պրոգեստագենները, գոնադոլիբերինների ագոնիստները և կոմբինացված էստրոգեն-պրոգեստագենային, հակապրոգեստերոնային պատրաստուկները [12,15]:

Առանձին հորմոնային պատրաստուկների օգտագործումը (հորմոնային հակաբեղմնավորիչ հաբեր (ՀՀՀ), անտի-Գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոն, պրոգեստագեններ) ցույց տվեց դրանց միանման ազդեցությունը, սակայն երկարատև օգտագործումը, պայմանավորված կողմնակի ազդեցություններով կամ անտանելիությամբ. խիստ տարբեր է:

ՀՀՀ-ն անտի-Գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի արդյունավետության գնահատման Cochrane Collaboration-ի կողմից կատարված մետաանալիզի միջոցով ցույց տվեց, որ առկա են էական տարբերություններ բուժման արդյունավետության առումով. երկու մեթոդներն էլ օժտված են միատեսակ արդյունավետությամբ՝ էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավերի մեղմացման առումով:

ՀՀՀ-ի արդյունավետությունն էնդոմետրիոզի և 1-ին աստիճանի ադենոմիոզի դեպքում կազմում է 60% և ավելի: Սակայն անտի-Գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի անալոզների օգտագործման դեպքում զարգանում է էստրոգենային անբավարարություն՝ բնորոշ կլինիկական դրսևորումներով:

Cochrane Collaboration-ի կողմից առաջին սխտեմատիկ ուսումնասիրության ժամանակ պլացեբոյի հետ համեմատած արձանագրվեց Գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի անալոզների կիրառման դեպքում ջերմահորդանքի (մոտ 80%), գլխացավերի (33%) հաճախականության բարձրացում: Բացի այդ երկարատև օգտագործման դեպքում կարող է զարգանալ ոսկրային հյուսվածքի դեմիներալիզացիա [8,9,10,15,23]:

Ամբողջ աշխարհում ՀՀՀ-երը օգտագործվում են, եթե չկան հակացուցումներ էնդոմետրիոզով պայմանավորված ցավերի մեղմացման համար[27,28,29]: Սակայն չպարզաբանված է մնում այդ պատրաստուկների էստրոգենային կոմպոնենտի հարցը:

Տեսականորեն էստրոգենները կարող են բերել էնդոմետրիումի պրոլիֆերացիայի, երբ սկսում են գործել անգիոգենեզի մեխանիզմները, ինչպես նաև իմունային և բորբոքային ռեակցիաների առաջացման, որոնք կարող են նպաստել էնդոմետրիոզի պրոգրեսիվմանը [27,28,29].

Շարունակվում են քննարկվել ՀՀՀ-ի անընդմեջ կիրառման պոտենցիալ առավելությունները:

Սակայն տվյալները երկարատև օգտագործման անվտանգության վերաբերյալ անբավարար են: Մեզ հաջողվեց գտնել միայն մեկ ռանդամիզացված վերահսկելի հետազոտություն ($n = 100$), որի դեպքում կանայք 4 շաբաթվա ընթացքում ստացել էին ՀՀՀ կամ պլացեբո:

Պլացեբոյի համեմատությամբ հիվանդների մոտ նկատվել է դիսմենոռեայի թեթևացում, սակայն ոչ ցիկլիկ ցավերի առումով փոփոխություններ չեն նկատվել:

Չկա վերջնական կոնսենսուս ՀՀՀ-ի կանխարգելիչ ազդեցության վերաբերյալ:

Մեկ այլ ոչ վերահսկելի հետազոտության տվյալներով, որում ներգրավված էին կոնքային ցավային համախտանիշով ՀՀՀ ստացած 70 մասնակից, որից 22-ը 3 ամիս անց նշել են վիճակի բարելավում, իսկ 36-ը՝ ոչ:

Այսպիսով, էնդոմետրիոզով տառապող ՀՀՀ ստացած կանանց 75%-ը 3 ամսվա ընթացքում չեն ունեցել որևէ փոփոխություն:

Միատեմիկ ներածականներում [23,29,31] բերված տվյալներով ՀՀՀ ազդում են միայն դիսմենոռեայի վրա, սակայն կոնքային ցավային համախտանիշի և դիսպարենուրիայի վրա ազդեցություն չունեն:

Գեստագենները սկսել են օգտագործել 1950-ական թվականներին:

Բազմաթիվ հեղինակավոր կազմակերպությունների ստանդարտներով մոնոթերապիան պրոգեստագեններով (ներսընդունման, միջմկանային կամ ենթամաշկային) դիտարկվում է որպես բուժման առաջին գծի պրեպարատ (ապացուցողական մակարդակ Ia) [8,9,15,16]

Նախ՝ պրոգեստագեններն ունեն կենտրոնական ազդեցություն, բլոկադայի են ենթարկում հիպոթալամա-հիպոֆիզ-ձվարանային համակարգը և նվազեցնում ձվարանների կողմից էստրոգենների սեկրեցիան: Եվ երկրորդ, դրանք թողնում են անմիջական ազդեցություն էնդոմետրիոիդ օջախների վրա, անընդմեջ օգտագործման դեպքում

առաջացնելով ստրոմալ բջիջների դիֆերենցիացիա (դեցիդուալիզացիա) և էպիթելային բջիջների սեկրետոր տրանսֆորմացիա, որի արդյունքում արձանագրվում է էնդոմետրիումի ատրոֆիա [15]:

Եվ երրորդ, պրոգեստագեններն ակտիվացնում են 17β հիդրոստերոիդ –դեհիդրոգենազա ֆերմենտի 37 տիպի 2-րդ ենթատիպի (17β-ՀՄԴ-2) ակտիվությունը, պրոգեստինները էստրոդիոլը վեր են ածում պակաս ակտիվության էստրոգենի՝ էստրիոլի:

Բացի այդ պրոգեստագեններն արգելակող ազդեցություն ունեն պրոստագլանդին E2-ի (ՊԳE2) վրա, որը որոշիչ նշանակություն ունի էնդոմետրիոգի պաթոգենեզում և նպաստում է էստրոգենների սեկրեցիային՝ ազդելով արոմատազա ֆերմենտի էքսպրեսիայի վրա [5,15]:

Պրոգեստագենային թերապիան անհրաժեշտ է իրականացնել անընդմեջ ռեժիմով՝ հաշվի առնելով իհարկե հակացուցումները և կոդմակի ազդեցությունները, որոնցից է ամենոռեան: Նման բուժումը ոչ միայն վերացնում է ցավը, այլ նաև կանխում է ոչ միայն նոր օջախների առաջացումը, այլև նպաստում է հին օջախների ռեգրեսիային [15,16]:

Ավելի հաճախ էնդոմետրիոգի բուժման համար օգտագործվում են տարբեր ճանապարհներով ընդունման պրոգեստիններ՝ Մեդրոկսիպրոգեստերոն ացետատ (Դեպո-պրովերա), նորէթիստերոն ացետատ (ՆԷԹԱ), դիդրոգեստերոն (Դյուֆաստոն), դիենոգեստ (Վիզաննա), ինչպես նաև լոնօրգեստրելային ռելիզինգ ներարգանդային սխստեմա (Միրենա):

Ներսընդունման պրոգեստագենների դեղաչափերը բավականին բարձր են էնդոմետրիոգի բուժման համար և չեն համապատասխանում ժամանակակից պահանջներին «փոքր դեղաչափով՝ բարձր արդյունավետություն» մոտեցմանը:

Ամենափոքր դեղաչափն առկա է Վիզաննայում (ներսընդունման ձևով, դիենոգեստ 2 մգ/օրը) և լոնօրգեստրելին (ներարգանդային 20 մգ/օրը) [5,15,16,30]:

Անընդմեջ ռեժիմով պրոգեստագենների անցանկալի երևույթների նվազեցման նպատակով պետք է հիշել, որ պրոգեստագենները նմանություն ունեն էստրոգենային, անդրոգենային, միներալոկորտիկոիդային և գլյուկոկորտիկոիդային ռեցեպտորների նկատմամբ: Պրոգեստագեններով բուժման դեպքում կարող են նկատվել նաև այլ ազդեցություններ, մասնավորապես անտիանդրոգենային ազդեցություն հիպերանդրոգենեմիա ունեցողների մոտ [5,15,16]

Պրոգեստագենների երկարատև կիրառման դեպքում պետք է հաշվի առնել, որ դրանց գինը, ինչպես նաև էստրոգենային դեֆիցիտի հետ կապված դրսևորումները (ոսկրերի նվազագույն խտության իջե-

ցում, վազոմոտոր ախտանիշներ և այլն) ավելի ցածր են անտիգոնա-դոտրոպին ռելիզինգ գործոնի անալոգների կիրառման համեմատությամբ և ավելի ցածր է անտիանդրոգենային ազդեցությունը Դանագոլի և նեմեստրանի համեմատությամբ:

Պրոգեստագենների երկարատև կիրառման ամենահաճախ նկատվող կողմնակի ազդեցությունն արյունահոսությունն է, որը նվազում է կիրառման տևողության մեծացմանը զուգահեռ [5,15,16,17,18]:

Ռանդամիզացված հետազոտության տվյալներով հաստատվել է Մեդրոկսիպրոգեստերոն ացետատի արդյունավետությունը ցավերի մեղմացման առումով, դրանով իսկ նման են ՀՀՀ-ին [15,27]:

Սակայն Էնդոմետրիոզի բուժման Մեդրոկսիպրոգեստերոն ացետատի ներսընդունման ռեժիմի դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ դեղաչափը բավականաչափ բարձր է և ունի անբարենպաստ ազդեցություն լիպիդային փոխանակության վրա, պայմանավորված անդրոգենային և գլյուկոկորտիկոիդային մնացորդային երևույթներով:

Պրոգեստագենների, մասնավորապես 19-նորտեստոստերոն ածանցյալների բարձր դեղաչափերը կարող են նպաստել քաշի ավելացմանը, տրամադրության փոփոխություններին, դեպրեսիայի ու ներքոտիկ վիճակների առաջացմանը [12,15]:

Նորէթիստերոն ացետատը (ՆԷԱ) 19-նորտեստոստերոն ացետատի 2-րդ սերնդի ներկայացուցիչներից է:

Բազմաթիվ հետազոտություններում ապացուցված է վերջինիս արդյունավետությունը 2.5 մգ/օրը դեղաչափով կոնքային ցավային համախտանիշի, դիսպարենուրիայի, դիսմենոռեայի, աղիների գործունեության խանգարման բուժման առումով, սակայն անգամ փոքր դեղաչափով պրոգեստինների անդրոգենային մնացորդային երևույթներով կարող են դրսևորվել մետաբոլիկ խանգարումներ, մասնավորապես քաշի ավելացումով, հիպերինսուլինեմիայով, հիպերլիպիդեմիայով, որը կարող է բարձրացնել արյան անդրոգենային պոտենցիալը և գլյուկոզայի նկատմամբ տոլերանտության ռիսկը [1,7,15]:

Լևոնօրգեստրել արտազատող ներարգանդային համակարգը (Միրենա) Էնդոմետրիոզի/ադենոմիոզի բուժման արդյունավետ համակարգ է հատկապես անպտուղ այն կանանց համար, ովքեր ծրագրում են հետագայում հղիություններ:

Ազդեցության մեխանիզմը պայմանավորված է 19-նորտեստոստերոնի ածանցյալ՝ Լևոնօրգեստրելի Էնդոմետրիումի վրա անտիէստոգենային և անտիպրոլիֆերատիվ ազդեցությամբ:

Ամեն օր 20մկգ արգանդի խոռոչում պրոգեստերոնի արտազատվելն առաջացնում է էուտոպիկ և էկտոպիկ Էնդոմետրիումի աստրոֆիա առանց ձվազատման խանգարման, նվազեցնում է արյունային ար-

տաղրության քանակը դաշտանի ժամանակ, իսկ որոշ պացիենտների մոտ առաջացնում է ամենոռեա [1, 7, 15, 30]:

Վերջինիս օգտագործման ժամկետը կազմում է 5 տարի: Կարելի է երկարացնել բուժման տևողությունը՝ Միրենայի նոր սխստեմ ներդնելով արգանդի խոռոչ:

Միրենան վերացնում է դիսմենոռեան, կոնքային ցավը, ինչպես նաև բուժում է ռեկտովագինալ էնդոմետրիոզը, ինչը թույլ է տալիս որոշ դեպքերում խուսափել վիրահատական բուժումից, պահպանել կնոջ ֆերտիլությունը [15, 30]:

Կոդմնակի ազդեցությունները նման են անընդմեջ ռեժիմով օգտագործվող այլ պրոգեստինների ազդեցություններին [30]:

Դիդրոգեստերոնը պերօրալ կիրառման դեպքում ընտրողաբար ազդում է էնդոմետրիումի վրա՝ դրանով իսկ խոչընդոտելով էնդոմետրիումի հիպերպլազիայի և կամ կարցինոգենեզի պրոցեսը, ինչը նկատվում է էստրոգենի ավելցուկի պայմաններում [1, 7, 15]:

Այն ցուցված է էնդոգեն պրոգեստերոնի անբավարարության բոլոր դեպքերում:

Սակայն ռանդամիզացված վերահսկվող 7 կլինիկական հետազոտությունների տվյալներով հաստատվել է, որ պրոգեստագենները և գեստրինոնը միատեսակ արդյունավետ են ցավային համախտանիշի բուժման համար:

Պրոգեստագենները ցիկլիկ ռեժիմով (դիդրոգեստերոն 40–60 մգ 6–18 ամսվա ընթացքում) անարդյունավետ են պլացենտայի համեմատությամբ [1, 15]:

Դիենոգեստը առաջին պրոգեստագենն է, որի կառուցվածքը մոտ է 19 նորտեստոստերոնին, օժտված է կլինիկորեն նշանակալի անտի-անդրոգենային ակտիվությամբ և չի ազդում լիպիդների մետաբոլիզմի վրա [16, 17, 18]: Ունի բարձր կենսամատչելիություն, ուստի կենսաբանական ազդեցության համար պահանջվում է ոչ մեծ դեղաչափ:

Արտահայտված գեստագենային ազդեցությունը պայմանավորված է գեստագենային ռեցեպտորների նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկությամբ:

Բազմաթիվ հետազոտողների կարծիքով դիենոգեստի բարձր արդյունավետությունն էնդոմետրիոզի բուժման ու ռեցիդիվների կանխարգելման առումով կապված է այդ ախտաբանության մի շարք օղակների վրա նրա ունեցած ունիկալ ազդեցության մեխանիզմների հետ. մասնավորապես ոչ միայն անտիէստրոգենային, անտիպրոլիֆերատիվ, այլ նաև հակաբորբոքային, անտիանգիոգենային, տեղային իմունային խանգարումների կարգավորում ու ազդեցություն, ինչն

ապացուցվել է բազմաթիվ փորձարարական հետազոտություններով (16):

Էնդոմետրիոիդային աուտոտրանսպլանտներում անգիոգենեզի նշանակալի ընկճումը հնարավոր է՝ տեղի է ունենում անոթային էնդոթելային աճի գործոնի (ԱԷԱԳ) վրա ազդեցության շնորհիվ՝ հաշվի առնելով այն փաստը, որ նեոանգիոգենեզը էնդոմետրիոզի ախտածնության կարևորագույն օղակներից մեկն է [16,17]:

Դիենոգեստի անտիպրոլիֆերատիվ արդյունքը պայմանավորված է դրա հակաբորբոքային կասկադային ազդեցությամբ, ինչը կատարվում է լոկալ մակարդակով տումորոնեկրոտիկ α գործոնի (ՏՆԳ- α) ցիտոկինի ուղղակի շրջափակման միջոցով, որի ակտիվացումը հանգեցնում է տեղային բորբոքային պրոցեսի առաջացման մեջ մյուս բորբոքային մեդիատորների ներգրավմանը [16,17,18]:

Ռանդամիզացված վերահսկվող կլինիկական հետազոտությունների տվյալներով հաստատվել է, որ Դիենոգեստի 12-24 շաբաթվա կիրառման դեպքում (2 մգ/օրը դեղաչափով) ունի բարենպաստ ազդեցություն ու լավ տանելիություն:

Պլացեբոյի համեմատությամբ Դիենոգեստի այդ դեղաչափով բուժման դեպքում վերանում են դիֆուզ կոնքային ցավը, դիսմենոռեան, դիսպարենուրիան, ինչը պայմանավորված է էնդոմետրիոիդային օջախների ատրոֆիայով [16,17]:-

Հատուկ ուշադրության են արժանի 3 անկախ հետազոտության տվյալները [16], որի համաձայն 16-24 շաբաթվա ընթացքում Դիենոգեստի (2 մգ/օրը դեղաչափով) արդյունավետությունը համեմատվել է գոնադոտրոպին ռեիզինգ գործոնի տարբեր ազոնիստներով (դեպոլեյարոլիդ ագեստատի 4 շաբաթը մեկ անգամ 3,75 մգ՝ միջմկանային, նույն դեղաչափով ու ինտերվալով դեպո-տրիպտոբեիլի և ներքթային՝ օրը 900մկգ բուսերեիլի) բուժման արդյունքների հետ:

Այդ հետազոտությունների արդյունքներով հաստատվել է, որ բուժման այդ 2 մեթոդներն ունեն միանման արդյունավետություն էնդոմետրիոիդային ցավերի բուժման առումով, սակայն հիպոէստրոգենային դրսևորումները (ջերմահորդանք, ոսկրերի հանքային խտության իջեցում) ավելի հաճախ արձանագրվել էին գոնադոտրոպին ռեիզինգ գործոնի տարբեր ազոնիստներով բուժման դեպքում:

Դեռևս 1992 թ. Barbieri հիպոթեզի համաձայն՝ արյան մեջ առկա է էստրոգենների շեմքային կոնցենտրացիա (30–60 պկ/մլ), ինչը թույլ չի տալիս խթանել էնդոմետրիոիդային օջախների աճը ու կանխում է հիպոէստրոգենային դրսևորումները:

Մինչկլինիկական և կլինիկական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ դիենոգեստն ընկճում է ձվազատումը էստրադիոլի սին-

թեզի չափավոր իջեցման պայմաններում, որի մակարդակը գտնվում է «թերապևտիկ պատուհանի» սահմաններում:

Էնդոմետրիոզի բուժման նպատակով Դիենոգեստի երկարատև կիրառման դեպքում 52–65 շաբաթ (2 մգ/օրը դեղաչափով) արդյունքները մեկ անգամ ևս փաստեցին այդ դեղորայքային բուժման անվտանգության մասին:

Թերապևտիկ արդյունավետությունը ոչ միայն կայուն էր, այլև ցավի գնահատման հատուկ սանդղակով այն մինչև 100% նվազման միտում էր ցուցաբերում, ինչը պահպանվել է դեղի դադարեցումից հետո առնվազն 6 ամիս:

Բացի այդ չի արձանագրվել կենսաքիմիական, կոագուլյացիոն ցուցանիշների փոփոխություն, ինչպես նաև ոսկրերի հանքային խտության իջեցում: Բուժման տևողության ավելացմանը զուգընթաց նկատվել է արգանդային արյունահոսությունների ու դրանց ինտենսիվության կրճատում [16,17,18]:

Դիենոգեստով էնդոմետրիոզի բուժման դեպքում (2 մգ/օրը դեղաչափով) ֆերտիլության ասպեկտներն ուսումնասիրվել են մի շարք հետազոտողների կողմից: Իսկապես, համաձայն ֆարմակադինամիկական հետազոտության, ձվագատումը հուսալիորեն ընկճվում է, սակայն արագ վերականգնվում է բուժումը դադարեցնելուց հետո (1 և 43 օրերի ընթացքում), 69% դեպքերում որոշվում է LՀ –ի պիկային արժեքը:

Ուշագրավ են ճապոնացի հեղինակների կողմից [1,7,16,17,18] կատարված հետազոտության արդյունքները: Դիենոգեստային բուժման ավարտից հետո՝ 2 ամսվա ընթացքում, կանոնավոր դաշտանային ցիկլերը վերականգնվել էին 97,0% դեպքերում (132 պացիենտից 128-ի մոտ): Դիենոգեստային բուժման ավարտից հետո ինքնուրույն հղիություն արձանագրվել է 33%, իսկ Տրիպտորելինից հետո՝ 29% դեպքերում, իսկ ծննդաբերությամբ էին ավարտվել հղիությունները համապատասխանաբար 29% և 22% պացիենտների մոտ:

Բերված տվյալները վկայում են, որ խոր էնդոմետրիոզի դեպքում, ինչն ուղեկցվում է անպտղությամբ, Դիենոգեստի արդյունավետությունը ոչ միայն չի զիջում գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի՝ տարբեր ազոնիստներով բուժման արդյունքներին, այլև անգամ գերազանցում է հղիության բարեհաջող ելքերի առումով:

Հատուկ ուշադրության է արժանի այն փաստը, որ էնդոմետրիոզի դեպքում Դիենոգեստը բարելավում է ֆոլիկուլոգենեզը:

Հայտնի է, որ ֆոլիկուլինային հեղուկում մարդկային խորիոնային գոնադոտրոպինի (ՄԽԳ) խտության հարաբերությունն արյան շիճուկի այդ հորմոնի խտությանը իջնում է էնդոմետրիոզի ծանր ձևերի

դեպքում, ինչը բացասաբար է ազդում վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաների արդյունավետության վրա:

Հուսադրող է, որ խոր էնդոմետրիոզի դեպքում վերարտադրողական օժանդակ տեխնոլոգիաների անարդյունավետությունը Դիենոգեստի պարագայում բարձրանում է. 4 ամիս Դիենոգեստ ստացած 48 պացիենտները ենթարկվել էին ձվազատման կրկնակի խթանման, նրանցից 12-ի մոտ, եթե մինչև դիենոգեստային բուժումը ՄԽԳ հարաբերության ցուցանիշը $\leq 0,46$ էր, ապա բուժման ֆոնի վրա ՄԽԳ հարաբերության ցուցանիշը բարձրացել է $>0,46$ (5/8; 63%, $p=0,038$), ինչն ուղեկցվեց հղիության հաճախականության հավաստիորեն ավելացմամբ [16]:

Սակայն պրեպարատի ազդեցության մեխանիզմն ուղղված է ձվազատման/դաշտանային ֆունկցիայի շրջափակմանը, ինչը ենթադրում է հղիության բացառում:

Կողմնակի ազդեցություններն անգամ երկարատև կիրառման դեպքում ևս նվազագույն են, բացակայում է նաև տերատոգեն ազդեցությունը:

Եթե հղիություն է արձանագրվում մինչև Դիենոգեստի (2 մգ/օրը) դեղաչափով կիրառման դեպքում, ապա, համաձայն կլինիկական հրահանգի, անհրաժեշտ է Դիենոգեստի օգտագործումը դադարեցնել, սակայն չկա հղում հղիության ընդհատման կամ շարունակելու վերաբերյալ [16,17]:

Այսպիսով, Դիենոգեստի կիրառումն ամբողջությամբ բավարարում է էնդոմետրիոզի բուժմանը ներկայացվող բոլոր պահանջները՝ ցավի և այլ ախտանիշների վերացում/մեղմացում, կյանքի որակի լավացում, էնդոմետրիոզի ախտահարումների փոքրացում, ռեցիդիվների կանխարգելում և ֆերտիլության վերականգնում [1,7,14,16,17]:

Չնայած ներկայումս որոշված են էնդոմետրիոզի բուժման մեթոդները՝ վիրահատական, հորմոնային և համակցված, առ այսօր այս կամ այն մեթոդի արդյունավետության գնահատումը հիմնական ախտանիշների վերացման, կողմնակի ազդեցությունների, ինչպես նաև պտղաբերության վերականգնման առումով, վերջնականապես լուծված չեն:

Հորմոնային բուժման արդիականությունն ակնհայտ է, քանի որ անգամ ամենաիդեալական վիրահատական միջամտության դեպքում էնդոմետրիոզի օջախների հեռացման պայմաններում անգամ, առանց ախտածնական մեխանիզմներին ուղղված բուժման, անհնարին է պատկերացնել հիվանդության ռեցիդիվի ու կամ ախտաբանական պրոցեսի տարածման կանխարգելումը [22]:

Այդ առումով ակնհայտ է հորմոնային բուժման առավելությունը, ինչն էնդոկրին համակարգում, հնարավոր է նաև իմունային հոմեոստազում, փոփոխություններ է առաջացնում, որոնք ցանկացած մեծության էնդոմետրիոիդային օջախների ակտիվ գոյատևումը, տարածման խորությունն ու տեղակայումը դարձնում են անհնարին:

Հատկապես հորմոնային պատրաստուկները ստեղծում են պայմաններ, որոնք հայտնի են «դեղորայքային դարձելի ամլացում» կամ «հիպոֆիզէկտոմիա» անվանումով, ինչը թույլ է տալիս խուսափել կամ հետաձգել հերթական վիրահատական բուժումը կամ ավելի մատչելի դարձնել մուտքը դեպի ախտաբանական օջախ, իրականացնել ավելի խնայողական միջամտություն [5,9,22]:

Հաշվի առնելով, որ էնդոմետրիոզը քրոնիկական պրոգրեսիվող հիվանդություն է, անհրաժեշտ է կազմել երկարատև թերապևտիկ ստրատեգիա:

Այսօր մի շարք հետազոտություններով [16,17,18] հաստատված է, որ ներկայումս Դիենոգեստը միակ պերօրալ պրոգեստինն է, որը լավ ուսումնասիրված է, և հաստատված են դրա բարձր արդյունավետությունը, նվազ կողմնակի ազդեցությունները:

Այդ իսկ պատճառով Դիենոգեստը համարվում է էնդոմետրիոզի վիրահատական բուժմանն այլընտրանքային, ինչպես նաև հետվիրահատական բուժման առաջին գծի ադյուվանտային միջոց:

Հորմոնային բուժման կուրսի տևողությունը տարբեր հեղինակների կարծիքով կարող է տատանվել 3-6 ամիս: Որոշ աշխատանքներում [18] հայտնվում է ավելի երկարատև, 6 ամսից ավելի բուժման աննպատակահարմարությունը, քանի որ կան տվյալներ, որ էնդոմետրիոզի օջախում արդեն իսկ հորմոնային բուժման առաջին ամսվա ընթացքում նկատվում են միկրոսկոպիական ներթոշային փոփոխություններ: Սակայն, հաշվի առնելով ախտաբանության պոլիմորֆիզմը և ակտիվության խորությունը, ինչպես նաև էնդոմետրիոզի օջախների տարբեր ակտիվությունը, որն այսօր որոշելը ամեն կոնկրետ դեպքում անհնարին է, ուստի նման կատեգորիկ մոտեցումը բուժման տևողության առումով ապացուցողական հիմք չունի [7,8,9,10,16,17,18,22]:

Եզրահանգում

Ապացուցողական բժշկության դրույթների վրա հիմնված գրականության ներածականը թույլ է տալիս եզրահանգել, որ էնդոմետրիոզի ժամանակակից բուժման կոնցեպցիայում պետք է նկատի ունենալ, որ «էնդոմետրիոզը որպես ռեցիդիվող քրոնիկական հիվանդություն պահանջում է մշակել հիվանդների երկարատև վարման ստրատեգիա դեղորայքային բուժման առավելագույն կիրառմամբ, ինչը կա-

րող է բացառել կրկնակի վիրահատական միջամտությունը [1,2,3, 8,9,10].

Էնդոմետրիոզի վիրահատական բուժումից հետո ռեցիդիվի բարձր հաճախականությունը պահանջում է անպայման հորմոնային բուժման իրականացում [21,26,32]: Հորմոնային բուժումը կարող է լինել կարճաժամկետ (6 ամիս) և երկարաժամկետ: Բուժման տևողությունը կախված է հիվանդության ծանրության աստիճանից, ռեպրոդուկտիվ տարիքից, ինչպես նաև վերարտադրողական նպատակից [4,15,22]:

Հիվանդության ռեցիդիվի կանխարգելմանն ուղղված հորմոնային բուժումը, պետք է լինի ադեկվատ [7,8,9,10,15]: Պաթոգենետիկորեն հիմնավորված է գեստագենի (Դիենոգեստ), ինչպես նաև գոնադոտրոպին ռելիզինգ գործոնի ագոնիստներով բուժումը [15,16,17,18]:

Հաշվի առնելով վերջիններիս դեպքում բարդությունների բարձր հաճախականությունը՝ նախապատվությունը տրվում է Դիենոգեստին [16,17,18]:

Վերջինիս առավելություններից է նաև այն, որ կարող է կիրառվել երկարատև բուժման համար [16,17,18].

Поступила 06.11.18

Лечение генитального эндометриоза с точки зрения доказательной медицины

А.А. Драмбян

В статье представлена необходимость разработки стратегии длительного ведения больных, страдающих рецидивирующим хроническим заболеванием, на основе данных доказательной медицины в концепции современного лечения эндометриоза, с преимущественным использованием гормонального лечения, что позволит исключить частоту повторных оперативных вмешательств. В статье представлены требования к гормональному лечению, а также критерии обоснования использования разных гормональных методов.

Патогенетически обосновано лечение диеногестом и аГнРГ с высоким уровнем доказательства. По последним данным доказательной медицины, предпочтение отдается диеногесту, благодаря низкому проценту осложнений и возможности длительного применения.

Treatment of Genital Endometriosis in Scientific Medicine

A.A. Drampyan

The article investigated the necessity of long-term management strategy for patients with recurrent chronic disease, based on the scientific medicine data in the concept of contemporary treatment of endometriosis accompanied by predominant use of hormonal treatment, which can rule out the frequency of repeated surgical interventions. Requirements for hormonal treatment as well as criteria justifying the use of different hormonal methods are described in the article.

Treatment with dienogest as well as with GnRH is pathogenetically substantiated. According to the last data of scientific medicine, preference is given to dienogest due to the low percentage of complications and possibility of chronic use.

Գրականություն

1. Адамян Л.В., Кулаков В. И., Андреева Е.Н. Эндометриоз. Современный взгляд на проблему. Руководство для врачей (2-е изд., перераб. и доп.) М., 2016.
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Беженарь В.Ф. и соавт. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация; федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013.
3. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции, 2011, 1, с.61 -66.
4. Попов А. А., Рамазанов М.Р., Коваль А.А., Чантурия. Т.З., 1-й Европейский конгресс по эндометриозу. Российский Вестник акушера-гинеколога, 2013,13,(3), с.96-98.
5. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия. Проблемы репродукции, 2011, 5, с. 83-89.
6. ACOG Updates Guideline on diagnosis and treatment of endomettiosis. Am. Farm. Phys., 2016 (jul 1; 85), 88-97.
7. Adamson G.D., Kennedy S.H., Hummekhoj L. Creating solutions in endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. J. Endometriosis, 2010,2: p.3-6.
8. Bedaiwy K. Future of endometriosis medical therapy. Fertil and Steril., 2017, 1, p. 21-27
9. Bosteels J., Van Herendaal B., Weyers S. et al. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. Hum Reprod. Update, 2007 Sep-Oct., 13(5): 477-85.
10. Binda M.M., Donnez J., Dolmans M. Targeting Mast Cells: A New Way to Treat Endometriosis. Expert Opinion on Therapeutic Taxgets., М., 2017, 21.1: p.67-75.
11. Bulun S.E. Endometriosis. N Engl J. Med., 2009, 360:268-79.
12. Brown Farquhar C. Endometriosis: Cochrane Database Syst Rev. An overview of Cochrane Reviews, 2014, (3): CD009590.
13. Donnez J., Pirard C., Smets M.et al.Surgical management of endometriosis. Best Pract. Res.Clin.Obstet.Gynecol., 2014, 20(4), p.318-327.
14. ESHRE guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Repr 2005, oct 20 (10), 2698-7041.
15. Endometriosis: Diagnosis and Management. Journal of obstetrics and gynecology, Canada №244, July 2010.

16. *Gtiidice L.C.* Clinical practice. Endometriosis. N Eng J. Med., 2010, Jun 24; 362; ACOG Updates Guideline on diagnosis and treatment of endometriosis. Am Far m Phys, 2011 (Jan 1; 83), p.84-95.
17. *Harada T., Taniguchi F.* Dienigest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. Health (LondEngl) 2010, 6:27-35.
18. *Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W.* Exdsional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst.Rev., 2008,2: CD 00 4992.
19. *Mamoeda M., Taketani Y., Terakawa N.* A randomized double blind, multi center, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. Jpn. Pharmacol. Ther., 2007,35:796-83.
20. *Mamoeda M., Harada T., Terakawa N. et al.* Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. J. ObstetGynaecol Res., 2009, 35:1069-76.
21. *Shakiba K., Bena J.F., et al.* Surgical treatment of endometriosis: a 7 year follow up on the requirement for further surgery. Qbstetr. Gynecol., 2008,111:1285-92.
22. *Schweppe K.P. et al.* Endometriosis pathogenesis, diagnosis and therapeutic options for clinical and ambulatory care. J. Reproduktions. Med. Endocrin., 2013»10,102-119.
23. *Schweppe K.W.* Preweknce of endometriosis and current treatment guidelines Gynaecology Forum 2011, 16: 8-12.
24. *Vercellini P., QtOBgnani P. et al.* The effect of surgery for endometriosis. Hum. Reprod Update.- 2009,15:177-88.
25. *Vercellini P., Chapron C., De Giorgi O. et al.* Coagulation or excision of ovarian endometriomas? Am. J. Obstet Gynecol., 2003, vol. 188, p.6060-610.
26. *Vercellini P., Crosignani P.G., Abbiati A. et al.* The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. Hum. Reprod., 2009, Vol. 15, p. 177-188.
27. *Vercellini P., Crosignani P.G., Somigliana E. et al.* Waiting for Godot: a common sense approach to the medical treatment of endometriosis. Hum Reprod., 2011, vol.26, No1, p. 3-13.
28. *Vercellini P., Crosignani P.G., Somigliana E. et al.* Medical treatment for reptovaginal endometriosis: what is the evidence? Hum Reprod., 2009, vol. 24, No 10, p.2504.
29. *Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al.* Oral contraceptives and risk of endometrios: a systematic review and meta-analysis,. Hum Reprod Update., 2011, vol. 17, No 2, p.159-1.
30. *Vercellini P., Frontino G., De Giorgi O. et al.* Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study Fertil. Steril., 2003, Vol. 80, p.305-309.
31. *Vercellini P., Frontino G., De Giorgi O. et al.* Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrheal that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil. Steril., 2003, Vol. 80, p.560-563.
32. *Vercellini P., Giusy B., Abbiati A. et al.* Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do. Eur. J Obstet.Gynec., Reprod. Biol., 2009, vol. 146, No 1, p. 15-21.
33. *Zeev Blumenfeld et al.* Human Reproduction. Update, 2016, 14(6), 543-552.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.636.547

**Сравнительное ингибирующее действие
 β -гетероциклически замещенного аналога
 α -аминомасляной кислоты и мексидола
на процесс рилизинга изоформ NADPH-оксидаз
нейрональных мембран**

Л.Ю. Саакян

*Ереванский государственный университет, Институт фармации
0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1*

Ключевые слова: аналог α -аминомасляной кислоты, мексидол, нейрональные мембраны, рилизинг, изоформы NADPH-оксидаз

В рамках современных представлений о наличии у хиральных небелковых аминокислот многочисленных проявлений биологической активности [11,12,14] значимы результаты исследований, выявивших у β -гетероциклически замещенного аналога α -аминомасляной кислоты – β -14-АМК, антиоксидантной активности, лежащей в основе ее мембраностабилизирующего действия. В частности, установлено, что гетероциклически замещенные аналоги 2-аминомасляной кислоты подавляют ферриНб-индуцируемый рилизинг суммарной фракции изоформ NADPH-оксидазы (Nox1+Nox2) из клеточной и субклеточных мембран [4,5]. Выявление указанного эффекта выдвинуло необходимость изучения антиоксидантной активности и ингибирующего действия β -14-АМК на изолированные мембраны нейронов (*плазматическую, ядерную и митохондриальную*). В качестве препарата сравнения был избран мексидол, обладающий, как и β -14-АМК, антиоксидантной активностью и мембраностабилизирующим действием [1-3]. Для более детального исследования были определены и сопоставлены значения удельной антиоксидантной активности приведенных соединений с использованием метода непосредственного определения удельной антиоксидантной активности [5,6]. Одновременно изучено влияние β -14-АМК и мексидола на оптические спектральные показатели суммарной фракции изоформ Nox1+Nox2, выделенных из клеточной и субклеточных мембран нейронов.

Цель исследования – сравнительное изучение особенностей инги-

бирующего действия β -14-АМК и мексидола на рилизинг изоформ NADPH-оксидазы (Nox1+Nox2) из изолированных нейрональных мембран (*плазматической, ядерной и митохондриальной*) и их антиоксидантной активности. А также сравнительное изучение влияния β -14-АМК и мексидола на оптические спектральные характеристики изолированной суммарной фракции изоформ Nox1+Nox2, выделенных из клеточных и субклеточных (*ядерных, митохондриальных*) мембран нейронов, *in vitro*.

Материал и методы

Клеточные и субклеточные нейрональные мембраны выделяли из коры больших полушарий головного мозга беспородных белых крыс (n=30). Выделение и очистку мембран осуществляли методом дифференциального центрифугирования гомогената нейронов в 0,25 М водном растворе сахарозы. После осаждения ядер (1500 об/мин, 10 мин) и митохондрий (14000 об/мин, 10 мин) плазматические мембраны осаждали центрифугированием супернатанта при pH 5,6 (6000 об/мин, 10 мин). Осадок мембран промывали водой (1:200 об/об) и после центрифугирования в аналогичных условиях получали мембраны, практически очищенные от следов сопутствующих белковых примесей. После замораживания в течение суток и последующего размораживания водного гомогената ядер и митохондрий мембраны этих субклеточных формирований осаждали центрифугированием в вышеприведенных условиях и очищали от следов водорастворимых антиоксидантных ферментов и других белковых примесей промыванием водой (1:400 об/об) с повторным центрифугированием. В результате получали практически очищенные мембраны.

Выделение суммарной фракции нативных изоформ Nox1+Nox2 из плазматических, митохондриальных и ядерных мембран нейронов осуществляли по ранее разработанной методике [7]. В контроле водные гомогенаты исследуемых мембран (по 20 мл) инкубировали в течение 1.5 ч, с $5 \cdot 10^{-5}$ М ферригемоглобином, выделенным из эритроцитов человека при pH 8,5-9,0, при 37°C. Выделение изоформ Nox1+Nox2 в опытных группах проводили аналогичным образом, но в присутствии возрастающих доз β -14-АМК и мексидола (2,4 и 8 мг/мл). После охлаждения инкубационные смеси центрифугировали (14 000 об/мин, 15 мин), а супернатанты подвергали ионообменной хроматографии на колонках с целлюлозой DE-52. Подвергшиеся рилизингу из исследуемых мембран суммарные фракции нативных изоформ Nox1+Nox2 элюировали 0,1М калий-фосфатным буфером, pH 7,4 (КФБ). В ходе получения изоформ Nox было исключено использование агентов, денатурирующих указанные гемопро-теины. Далее в контроле и опытных группах регистрировали оптические спектры поглощения растворов, полученных Nox1+Nox2.

Удельную антиоксидантную активность β -14-АМК и мексидола определяли методом снижения плотности максимального оптического поглощения кумасси бриллианта синего (КБС) супероксидными радикалами (O_2^-), продуцируемыми при расщеплении перекиси водорода гидроокисью аммония [5]. За единицу антиоксидантной активности принимается количество вещества (в мг), подавляющее под влиянием продуцируемых O_2^- снижение плотности максимального оптического поглощения КБС (при 580 нм) на 50%. Удельную антиоксидантную активность β -14-АМК и мексидола выражали в ед/мг/мл.

В следующей серии экспериментов определяли изменения оптических спектральных показателей суммарной фракции изоформ Nox1+Nox2, выделенных из клеточных и субклеточных (*ядерных, митохондриальных*) мембран нейронов, под влиянием β -14-АМК и мексидола, *in vitro*.

Суммарные фракции нативных изоформ Nox1+Nox2, отщепленных от нейрональных мембран (*плазматической, ядерной и митохондриальной*) (по 3 мл с $A_{530}=0,18$), инкубировали с β -14-АМК и мексидолом (по 2,4 и 8 мг/мл) в течение часа, при 37°C, с последующей регистрацией их оптических спектров поглощения.

Оптические спектры поглощения были зарегистрированы на спектрофотометре «Specord UV/VIS» (Германия), с длиной оптического пробега 1 см. Статистическую значимость различий полученных результатов оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Согласно современным представлениям, являясь важными терминальными компонентами семейства NADPH-оксидаз, ответственными за перенос электрона к молекулярному кислороду и его превращение в супероксидный радикал (O_2^-) [10], изоформы NADPH-оксидазы (Nox1-Nox2) под влиянием гемоглобина подвергаются отщеплению (*рилизингу*), что сопровождается структурно-функциональными изменениями мембранных структур [9]. При изучении сравнительной мембраностабилизирующей активности β -14-АМК и мексидола методом регистрации плотности максимального оптического поглощения β -полосы (A_{530}) растворов Nox1+Nox2 установлено, что инкубация выделенных и очищенных клеточной и субклеточных нейрональных мембран с β -14-АМК и мексидолом в присутствии ферригемоглобина приводит к ингибированию Hb-индуцируемого рилизинга суммарной фракции изоформ нативных Nox1+Nox2. Как следует из представленных данных, в возрастающих концентрациях (2,4 и 8 мг/мл) ингибирующее действие β -14-АМК и мексидола на рилизинг изоформ нативных Nox1+Nox2 из плазматических, ядерных и митохондриальных мембран нейронов носит дозозависимый характер (рис.1-3).

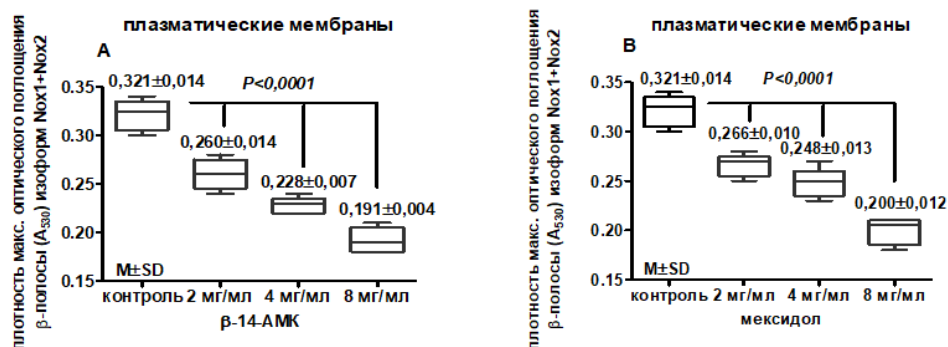


Рис.1. Дозозависимое ингибирующее действие возрастающих концентраций β -14-АМК (А) и мексидола (В) на релизинг изоформ Nox1+Nox2 из изолированных плазматических мембран нейронов

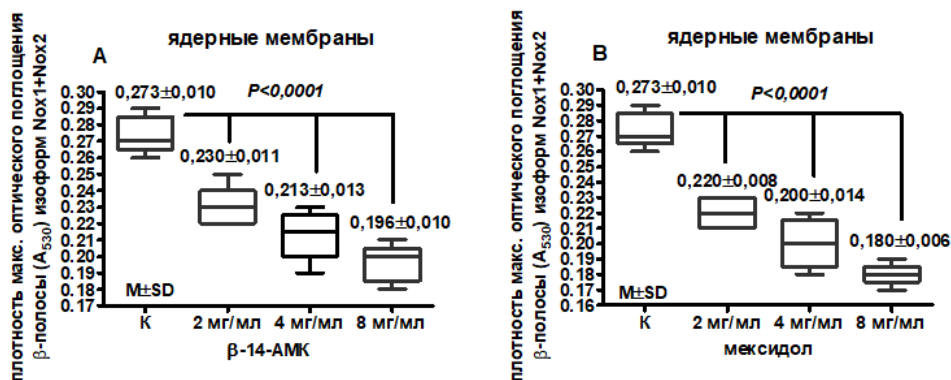


Рис.2. Дозозависимое ингибирующее действие возрастающих концентраций β -14-АМК (А) и мексидола (В) на релизинг изоформ Nox1+Nox2 из изолированных ядерных мембран нейронов

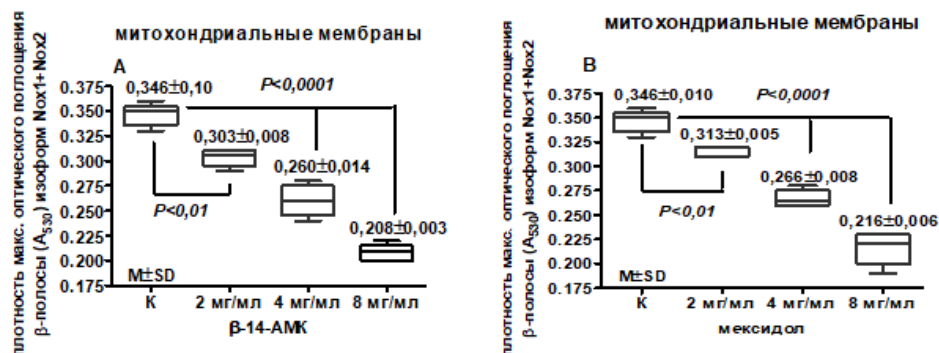


Рис.3. Дозозависимое ингибирующее действие возрастающих концентраций β -14-АМК (А) и мексидола (В) на релизинг изоформ Nox1+Nox2 из изолированных митохондриальных мембран нейронов

Результаты сравнительного анализа выраженности дозозависимого ингибирующего действия возрастающих концентраций β -14-АМК и мексидола на Нв-индуцируемый релизинг суммарной фракции изоформ нативной Nox1+Nox2 из клеточной и субклеточных мембран нейронов свидетельствуют, что в целом существенных количественных различий в степени ингибирующего действия исследуемых соединений на процесс индуцированного релизинга Nox1+Nox2 из мембранных структур не выявлено. В то же время заслуживает внимания тот факт, что в возрастающих концентрациях β -14-АМК лишь в несколько большей степени ингибирует индуцированный релизинг Nox1+Nox2 из изолированных плазматических мембран нейронов, а мексидол – из ядерных и митохондриальных (рис.4).

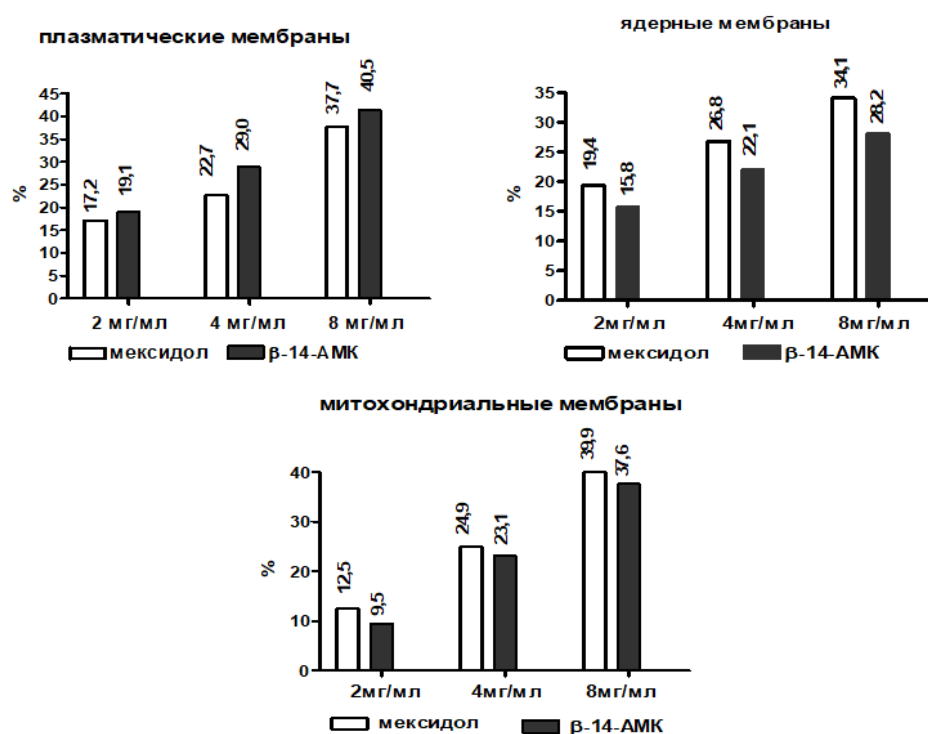


Рис.4. Сравнительная количественная характеристика ингибирующего действия возрастающих концентраций мексидола и β -14-АМК на релизинг изоформ Nox1+Nox2 из изолированных мембран нейронов (в %)

Представленные данные являются дальнейшим развитием и подтверждением, на уровне нейрональных мембран, состоятельности сформулированного нами представления [5] о том, что в основе мембраностабилизирующего эффекта β -14-АМК, помимо антиоксидантной активности, также обладает способностью дозозависимо ингибировать индуцированный релизинг Nox1+Nox2 из изолированных плазматических,

ядерных и митохондриальных мембран нейронов, что свидетельствует о наличии у β -14-АМК нейропротекторных свойств.

Об этом свидетельствуют и результаты сравнительного изучения антиоксидантной активности β -14-АМК и мексидола методом, основанном на регистрации снижения плотности максимального оптического поглощения КБС супероксидными радикалами, продуцируемыми при расщеплении перекиси водорода гидроокисью аммония. В частности, установлено, что, хотя по уровню показателя удельной антиоксидантной активности β -14-АМК (27,5 ед/мг/мл) значительно уступает мексидолу (40,1 ед/мг/мл), степень выраженности их дозозависимого ингибирующего действия на релизинг изоформ Nox1+Nox2 из плазматических, ядерных и митохондриальных мембран нейронов в количественном отношении примерно равнозначна. Следовательно, имеются основания заключить, что в основе реализации нейропротекторного действия β -14-АМК на мембранные нейроны лежит совокупность механизмов защиты нейронов: ингибирование релизинга изоформ NADPH-оксидаз (Nox1+Nox2) и антиоксидантное действие.

Изучение влияния β -14-АМК и мексидола на оптические спектральные показатели суммарной фракции изоформ Nox1+Nox2, выделенных из клеточных и субклеточных мембран нейронов, позволило выявить, что при инкубации изоформ суммарной фракции нативных Nox1+Nox2 из плазматических мембран нейронов с мексидолом (8мг/мл) отмечается повышение оптического спектрального индекса (A_{412}/A_{360}) на 20-23%, что не наблюдается при изучении в аналогичных условиях β -14-АМК (рис.5).

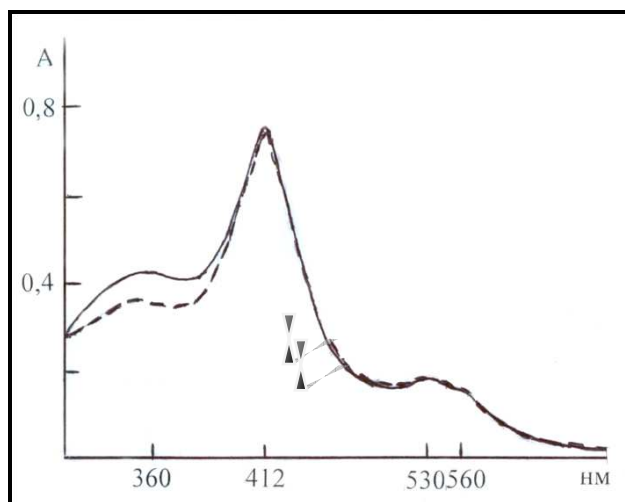


Рис.5. Оптические спектры поглощения суммарной фракции нативных изоформ Nox1+Nox2, выделенных из плазматических мембран нейронов в отсутствие (—) и присутствии (---) 8 мг/мл мексидола

Учитывая, что флавинадениндинуклеотид (ФАД) играет ключевую роль в регуляции NADPH-зависимого продуцирования O_2^- NADPH-оксидазами, обращает на себя внимание следующее: по данным спектрального анализа, уровень ФАД, являющегося ответственным за поглощение изоформ Nox1+Nox2 в оптическом спектре при 360 нм, под влиянием мексидола в плазматических мембранах нейронов снижается, что не обнаружено в случае изучения β -14-АМК. Одновременно выявлено, что под влиянием 8 мг/мл мексидола наблюдается потеря (до 20%) супероксид-продуцирующей активности изоформ суммарной фракции нативных Nox1+Nox2, выделенной из плазматических мембран нейронов. Указанный феномен заслуживает внимания с учетом данных, свидетельствующих, что в отличие от суммарной фракции изоформ Nox1+Nox2 содержание ФАД в Nox1+Nox2 и, соответственно, O_2^- -продуцирующая активность в нейронах значительно выше, чем в других тканях [8].

Таким образом, установлено, что в механизмах нейропротекторного действия нового β -гетероциклически замещенного аналога α -аминомасляной кислоты – β -14-АМК на клеточные и субклеточные мембраны нейронов, наряду с ее антиоксидантной активностью, существенную роль играет ингибирование ферриHb-зависимого рилизинга из биомембран суммарной фракции изоформ Nox1+Nox2, NADPH-оксидазы, являющихся важным функциональным компонентом мембранных структур [10].

Результаты проведенного исследования, являясь свидетельством перспективности проведения научных изысканий в области синтеза и изучения различных проявлений биологической активности небелковых β -гетероциклически замещенных α -аминокислот, одновременно диктуют необходимость проведения дальнейших исследований эффективности β -14-АМК как потенциального нейропротектора, особенно с учетом того, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и при цереброваскулярной патологии, особое значение придается повышению O_2^- -продуцирующей активности изоформ NADPH-оксидазы [9,13].

Поступила 27.04.18

**Նեյրոնալ բջջաթաղանթներից ՆԱԴՔԻH-օքսիդաների
արտազատման գործընթացի վրա α -ամինակարազաթթվի
 β -հետերոցիկլիկ տեղակալված ածանցյալի և մեքսիդոլի
արգելակող ազդեցության համեմատական հետազոտություն**

Լ.Յու. Սահակյան

Իրականացվել է առանձնացված նեյրոնալ թաղանթներից (պլազմատիկ, կորիզային և միտոքոնդրիալ) ՆԱԴՔԻH-օքսիդազի իզոմերների գումարային ֆրակցիայի՝ հեմոգլոբինով հարուցված արտազատման

վրա β -14-AMK-ի և մեքսիդոլի արգելակող ազդեցության առանձնահատկությունների և հակաօքսիդանտային ակտիվությունների համեմատական հետազոտություն: Իրականացվել է նաև նեյրոնների բջջային և ենթաբջջային թաղանթներից (կորիզային, միտոքոնդրիալ) առանձնացված Nox1+Nox2 իզոմերների գումարային ֆրակցիայի օպտիկական սպեկտրային հատկանիշների վրա նշված նյութերի ազդեցության համեմատական ուսումնասիրություն, *in vitro*:

Հաստատվել է, որ β -14-AMK-ի նյարդապաշտպան ազդեցության մեխանիզմի հիմքում, իր հակաօքսիդիչ ակտիվության հետ մեկտեղ, մեծ դեր է կատարում կենսաթաղանթներից ֆերիHb-կախյալ ՆԱԴՓH-օքսիդազի իզոմերների գումարային ֆրակցիայի արտազատման ընկճումը: Նշված ազդեցությունը խտություն-կախյալ բնույթի է: Նեյրոնների պլազմատիկ թաղանթներից առանձնացված նատիվ Nox1+Nox2 իզոմերների գումարային ֆրակցիայի հետ մեքսիդոլի (8 մգ/մլ) ինկուբացիայի արդյունքում դիտվում է օպտիկական սպեկտրային ինդեքսի (ցուցանիշի) (A_{412}/A_{360}) աճ 22-23%-ով, ինչը համանման պայմաններում չի դիտվում β -14-AMK -ի մոտ:

Comparative Inhibiting Action of β -heterocyclic Substituted Analogue of α -aminobutyric Acid and Mexidol on the Process of Releasing of NADPH oxidase Isoforms of Neuronal Membranes

L. Yu. Sahakyan

A comparative study of the inhibitory effects of β -14-AMK and mexidol on the releasing of NADPH oxidase isoforms (Nox1 + Nox2) from isolated neuronal membranes (plasma, nuclear and mitochondrial) and their antioxidant activity was carried out. A comparative study of the effect of β -14-AMK and mexidol on the optical spectral characteristics of the isolated total fraction of Nox1 + Nox2 isoforms isolated from cell and subcellular (nuclear, mitochondrial) neuronal membranes was conducted *in vitro*.

It was established that in the mechanisms of neuroprotective effects of β -14-AMK at the cellular and subcellular neuronal membranes, along with its antioxidant activity, inhibition of ferriHb-induced releasing of the total fraction of NADPH oxidase isoforms (Nox1 + Nox2) from biomembranes plays a significant role. It is a dose-dependent inhibitory effect. During incubation of the total fraction of native isoforms Nox1 + Nox2 from plasma membranes of neurons with mexidol (8 mg / ml), optical spectral index (A_{412} / A_{360}) is increased by 20-23%, which is not observed when studying β -14-AMK under the similar conditions.

Литература

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия. Фарматека, 2009, 6, с. 28-31.
2. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Хури Е.И., Рыбалко А.Е. Сравнение антиоксидантной активности мексидола при повреждениях головного мозга различного генеза в эксперименте. Современные проблемы науки и образования, 2016, 6, URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25392> (дата обращения: 09.02.2018)
3. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина. Вестник Смоленской гос. мед. академии, 2013, т. 12(3), с. 56-66.
4. Саакян Л.Ю., Симонян Р.М., Симонян Г.М., Симонян М.А., Секоян Э.С., Сагян А.С. Механизмы протекторного действия β -гетероциклически замещенного аналога α -аминомасляной кислоты на клеточные и субклеточные мембраны. Вopr.теорет.клин.мед., 2017, 20(4), с. 16-19.
5. Саакян Л.Ю., Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А., Секоян Э.С., Сагян А.С. Сравнительное изучение антиоксидантной активности β -гетероциклически замещенных аналогов α -аминомасляной кислоты и некоторых эндогенных антиоксидантов. Вopr.теорет.клин.мед., 2018, 21(1), с. 3-6.
6. Симонян Р.М., Бабаян М.А., Оксюзян Г.Р. Симонян Г.М., Фесчан С.М., Енгибарян А.А., Симонян М.А., Матевосян Р.Ш. Образование супероксидных и гидроксильных радикалов при расщеплении перекиси водорода гидроксидом аммония. Биол. журн. Арм., 2017, т. LXIX, 2, с. 53-58.
7. Симонян Р.М., Симонян Г.М., Симонян М.А. Способ выделения изоформ NADPH-оксидазы (Nox) из биосистем. Лицензия изобретения агентства индивидуальной собственности РА N2818 А, Ереван, 2014.
8. Симонян Р.М., Чавушян В.А., Бабаян М.А., Симонян Г.М., Чацян С.Г., Симонян М.А. Различия в изменении активности и ассоциации с гемоглобином изоформ NADPH-оксидазы из клеток мозга коровы. Нейрохимия, 2017, 34(2), с. 129-136.
9. Симонян Р.М., Ширинян С.В., Бабаян М.А. и соавт. Активность, степень отщепления и комплексообразование с ферригемоглобином изоформ NADPH-оксидазы из эритроцитарных мембран и экзосом сыворотки пациентов носителей рака желудка. Биол. журн. Арм., 2014. Приложение 1 (66), с. 83-88.
10. Panday A., Sahoo M.K., Osorio D., Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. Cellular & Molecular Immunology, 2015, 12, p. 5-23.
11. Saghyan A.S., Langer P. Asymmetric Synthesis of Non-Proteinogenic Amino Acids. First Edition. Published 2016 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016, p. 3-11.
12. Saghyan A.S., Simonyan H.M. et al. Asymmetric synthesis of new β -heterocyclic (S)- α -aminopropionic acids. Tetrahedron: Asymmetry, 2012, 23, p. 891-897.
13. Shiraki M., Shimizu M., Moriwaki H. et al. Carnitine dynamics and their effects on hyperammonemia in cirrhotic Japanese patients. Hepatol Res., 2017, 47(4), p. 321-327.
14. Kimura T., Hamase K., Miyoshi Y., Yamamoto R., Yasuda K., Mita M., Rakugi H., Hayashi T. & Isaka Y. Chiral amino acid metabolomics for novel biomarker screening in the prognosis of chronic kidney disease. Scientific Reports, 2016, 6:26137, DOI: 10.1038/srep26137.

Մակերիկամների ֆունկցիոնալ ակտիվության փոփոխության ժամանակ կլինիկական ախտանիշների դիտարկում

Ն.Բ. Բեգլարյան

«Աստղիկ» ԲԿ

0032, Երևան, Դ. Վարուժանի փ., 28/1

Բանալի բառեր. մակերիկամ, ֆունկցիոնալ խանգարում, սթրես, ախտանիշներ

Մակերիկամների օրգանական հիվանդությունների մասին հետազոտությունները բազմաթիվ են: Ինչ վերաբերում է օրգանի ֆունկցիոնալ փոփոխություններին, այստեղ հանդիպում ենք բազմաթիվ չպարզաբանված հարցերի:

Մի շարք հոդվածներ նվիրված են ֆունկցիոնալ հիպերկորտիցիզմին[7]: Այստեղ ասվում է, որ ֆունկցիոնալ հիպերկորտիցիզմն առաջանում է այն վիճակների ժամանակ, որոնք ունակ են քրոնիկ ակտիվացնելու հիպոթալամո-հիպոֆիզ-մակերիկամային առանցքը, և սովորաբար առաջանում է մեծ դեպրեսիաների, անոռեքսիայի, բուլիմիայի, ալկոհոլիզմի, շաքարային դիաբետի, ճարպակալման, պոլիկիստոզ ձվարանների համախտանիշի, օբստրուկտիվ քնի ապնոէ սինդրոմի, պանիկ ախտահարման, գեներալիզացված անհանգստության, հերթափոխով աշխատանքի և երիկամային հիվանդության վերջնական փուլի ժամանակ: Այս վիճակները հատուկ են պսևդոկուշինգ հիվանդությանը և բնորոշվում են ոչ միայն բիոքիմիական շեղումներով, այլև օբյեկտիվ տվյալներով, որոնք կարող են վերագրվել հիպերկորտիզոլեմիային (ստրիաներ, կենտրոնական ճարպակալում, մաշկի ատրոֆիա, կապտուկներ և այլն): Այս հորմոնալ դիսբալանսը չնայած դարձելի է և սովորաբար թեթև, կարող է առաջացնել որոշ համակարգային բարդություններ, հիմնականում մետաբոլիկ, կարդիո-վասկուլյար բնույթի, բայց ոչ միայն: Այսպես, այս աշխատության մեջ եզրակացնում են, որ ինչպես Կուշինգի հիվանդությունը, այս քրոնիկ վիճակը կարող է զգալիորեն նպաստել մի շարք ախտաբանությունների զարգացմանը:

Այստեղ նշվում է, որ ֆունկցիոնալ հիպերկորտիզմի ժամանակ առաջացող թեթևակի հիպերկորտիզմիային այսօր նվազագույն ուշադրություն է դարձվում, սակայն մոտ ապագայում այն կարող է դիտարկվել որպես ուշադրության արժանի պարամետր կլինիկական պրակտիկայում նրա վնասակար էֆեկտների պատճառով: Ավելին, այնպես, ինչպես Կուշինգի հ-շով հիվանդների մոտ, կլինիկական հետևանքները կարող են մնալ հիպերկորտիզմիային բերող հիմնական հիվանդության վերացումից հետո:

Այլ կցկտուր աղբյուրներում խոսվում է այսպես կոչված «մակերիկամների հոգնածության» մասին[13,22,24], որտեղ նշվում է, որ ցանկացած քրոնիկ սթրեսային վիճակ, որն ունակ է քրոնիկ ակտիվացնելու հիպոթալամ-հիպոֆիզ-մակերիկամային առանցքը, հանգեցնում է մակերիկամների սթրեսային՝ վթարային ռեժիմով աշխատանքի: Իսկ համաձայն Հանս Սելլեի [2], երբ մակերիկամները երկարատև աշխատում են սթրեսային ռեժիմով, նրանք անցնում են ֆունկցիոնալ մի քանի փուլերով՝ 1-ը՝ ահագանգի փուլ, 2-րդը՝ ռեզիստենտականության փուլ և 3-րդը՝ հյուծման փուլ: 1-ին փուլում ունենում ենք օրգանիզմի ադապտացիա սթրեսին ընդառաջ, որը հիմնականում կատարվում է հիպերկորտիզմիայի շնորհիվ, սակայն այս ընթացքում մակերիկամների գործունեությունն արդեն տուժած է լինում, քանի որ այն շեղվում է իր հիմնական, ոչ սթրեսային իրավիճակներում իրականացվող գործունեությունից և ամբողջ ընդունակությունները կենտրոնացնում է սթրեսին դիմակայելու գործունեությանը: 2-րդ ռեզիստենտականության փուլում արդեն մակերիկամը և նրա շնորհիվ ամբողջ օրգանիզմը սկսում են հարմարվել բարձրացած սթրեսի պայմաններում աշխատելուն և օրգանիզմը կարողանում են պաշտպանել սթրեսի ներգործությունից ադապտացիայի շնորհիվ: Սակայն պարզ է, որ այս փուլում թե՛ մակերիկամների, թե՛ օրգանիզմի վրա ընկնում է մեծ գերբեռնվածություն: Իսկ այսպիսի պայմաններում օրգանները երկար աշխատել չեն կարող, որի հետևանքով սթրեսի ներգործության շարունակման պայմաններում մակերիկամների ֆունկցիոնալ ռեզերվը սպառվում է, և նրանք հյուծվում են, ու սկսում է հյուծման փուլը, այսինքն՝ սթրեսին այլևս դիմակայել չեն կարողանում՝ բավարար քանակով հորմոններ արտադրելով: Ռեզիստենտականության փուլը յուրաքանչյուր անհատի մոտ տարբեր տևողությամբ է լինում, կախված յուրաքանչյուրի մակերիկամների կոնստիտուցիոնալ առանձնահատկություններից և ֆունկցիոնալ ռեզերվից: Եվ հյուծման փուլը անդրադառնում է ոչ միայն մակերիկամների, այլև ամբողջ օրգանիզմի գործունեության վրա՝ բերելով օրգանների վնասմանը սթրեսի ազդեցությունից[13]: Համաձայն «Մակերիկամների հոգնածության» տեսության՝

քրոնիկ սթրեսը ի վերջո բերում է մակերիկամների ֆունկցիոնալ ռեգերվի հյուսման, ինչի արդյունքում օրգանիզմում առաջանում են մի շարք ախտանիշներ:

Իսկ մակերիկամների իրական դերն օրգանիզմում վերջնականապես բացահայտված չէ: Նրա ֆիզիոլոգիան հնարավոր է եղել ուսումնասիրել միայն նրա հիվանդագին պրոցեսների ժամանակ հորմոնի գերկամ թերարտադրության վիճակի ժամանակ այս կամ այն սիմպտոմը դիտարկելիս [1,3,5,6,9,14,17,20]: Այսպես, հայտնի է, որ կորտիզոլի գերարտադրությունը բերում է ճարպի վերաբաշխման օրգանիզմում՝ բարակ վերջույթներ, մեծ որովայն: Այս երևույթը հայտնի է Կուշինգի հիվանդությունից, նաև արհեստական գլյուկոկորտիկոիդների գերդոզավորումից: Գիտենք, որ հորմոնի թերարտադրությունը բերում է քաշի նվազման, ՋԸ իջեցման և մի շարք վիճակների Ադդիսոնի հիվանդությունից: Իսկ օրգանի բնականոն ֆիզիոլոգիական վիճակում նրա ֆունկցիայի ուսումնասիրությունը խիստ բարդանում է: Ուստի ճիշտ կլինի օրգանի սթրեսային գործունեությունը համարել օրգանի առողջ, բայց լարված ֆունկցիա և փորձել այս «առողջ» վիճակում օրգանի արձագանքը սթրեսին և դրա հետևանքով օրգանիզմում արձանագրվող երևույթները գնահատել որպես մակերիկամի գործունեության ազդեցություն օրգանիզմի գործունեության վրա:

Վերլուծելով առկա գրականության աղբյուրները՝ հասկանում ենք, որ մակերիկամների գործունեության ֆունկցիոնալ խանգարումների վրա գիտական ուշադրությունը բավարար չէ: Գրականության մեջ գրեթե արժարժված չէ մակերիկամի վիճակի ֆունկցիոնալ փոփոխության, որը լինում է երկարատև սթրեսի ժամանակ, և դրա հետևանքով ընդհանուր օրգանիզմի կողմից ախտանիշների առաջացման կապը: Ելնելով վերը նշվածից՝ հասկանում ենք, որ անհրաժեշտ է ավելի խոր հետազոտություն անցկացնել և ուսումնասիրել մակերիկամների ֆունկցիոնալ գեր- և թերակտիվ վիճակների ազդեցությունն ամբողջ օրգանիզմի գործունեության վրա:

Հետազոտության նպատակն է՝ գնահատելով հետազոտվող հիվանդների մոտ հայտնաբերված հորմոնալ շեղումները որպես մակերիկամի ֆունկցիոնալ թերակտիվության կամ գերակտիվության վիճակ սթրեսին ընդառաջ, ուսումնասիրել օրգանիզմի կողմից տրվող արձագանքը ախտանիշների տեսքով այս վիճակի ժամանակ և բնութագրել որպես համախտանիշ:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 2012-2017թթ. «Աստղիկ» ԲԿ դիմած հիվանդներ, որոնք ունեին նմանատիպ զանգատներ: Հետա-

գոտվել է հիվանդների մակերիկամի խրճային և ցանցային շերտերում արտադրվող հորմոնների մակարդակը՝ Cortisol-ի, DHEA-S-ի՝ որպես սթրեսին՝ ACTH-ին պատասխան տվող մակերիկամի շերտերի հորմոններ: Դիմած հիվանդներից հետազոտության մեջ ընդգրկվել են մակերիկամների՝ վերևում նշված հորմոնների թեթևակի շեղումներով 109 հիվանդներ: Շեղումները եղել են թե՛ նորմայից դեպի վեր՝ հորմոնի գերարտադրության կողմ, թե՛ դեպի վար՝ թերարտադրության կողմ: Այս երկու ուղղությամբ շեղումներն էլ, ինչպես նշվեց վերևում, համարվել են միևնույն ախտաբանական պրոցեսի տարբեր փուլեր, քանի որ հորմոնի գերարտադրությունը գնահատվել է որպես սթրեսի նկատմամբ մակերիկամային ահագանգի շրջան, միգուցե նաև ռեզիստենտականության, իսկ թերարտադրությունը մակերիկամների հյուծման մասին է խոսում սթրեսին դիմակայելու ընթացքում: Մակերիկամի օրգանական հիվանդությունները ժխտվել են հետևյալ կերպ. Կուշինգի սինդրոմը ժխտվել է երեկոյան 1մգ դեքսամետազոնային թեստով, հիպո- և հիպեր DHEA-S-եմիայի ֆունկցիոնալ բնույթը հաստատվում է դինամիկ հսկողությամբ, երբ որոշ ժամանակ անց ունենում ենք հորմոնի մակարդակի վերականգնում: Ֆունկցիոնալ հիպոկորտիզովեմիայի դեպք չի գրանցվել, և սինակտենային փորձի կարիք չի եղել:

Հորմոնները վերցվել են առավոտյան 8-8.30-ի սահմաններում, նախորդ 2 օրերին հիվանդները չեն զբաղվել ֆիզիկական ակտիվությամբ, սթրեսի չեն ենթարկվել, քաղցրեղեն և սուրճ չեն օգտագործել, որպեսզի հայտնաբերված հիպերկորտիզովեմիան չվերագրվի սուր սթրեսայինին:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ընդհանուր առմամբ վերլուծության են ենթարկվել 109 հիվանդների տվյալներ: Հորմոնալ շեղումները եղել են ոչ միանման: Ըստ շեղումների տեսակի՝ հիվանդները բաժանվել են մի քանի խմբի.

Խումբ 1. Հիվանդներ, որոնց մոտ եղել է միայն կորտիզոլի մակարդակի բարձրացում՝ 73 հոգի:

Խումբ 2. հիվանդներ, որոնց մոտ եղել է ն՝ կորտիզոլի, և՛ DHEA-S-ի մակարդակի բարձրացում՝ 13 հոգի:

Խումբ 3. հիվանդներ, որոնց մոտ եղել է միայն DHEA-S-ի մակարդակի բարձրացում՝ 13 հոգի:

Խումբ 4. հիվանդներ, որոնց մոտ եղել է միայն DHEA-S-ի մակարդակի նվազում՝ 8 հոգի:

Խումբ 5. հիվանդներ, որոնց մոտ եղել են կորտիզոլի մակարդակի բարձրացում և DHEA-S-ի մակարդակի իջեցում՝ 2 հոգի (աղ. 1, նկար 1):

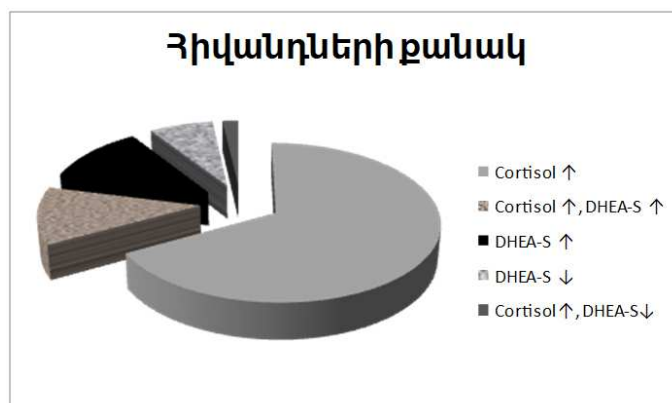
Աղյուսակ 1

Խմբեր	Խումբ 1	Խումբ 2	Խումբ 3	Խումբ 4	Խումբ 5	Ընդամենը
Հորմոնալ շեղման տեսակ	Cortisol ↑	Cortisol ↑, DHEA-S ↑	DHEA-S ↑	DHEA-S ↓	Cortisol ↑, DHEA-S ↓	
Հիվանդների քանակ	73	13	13	8	2	109

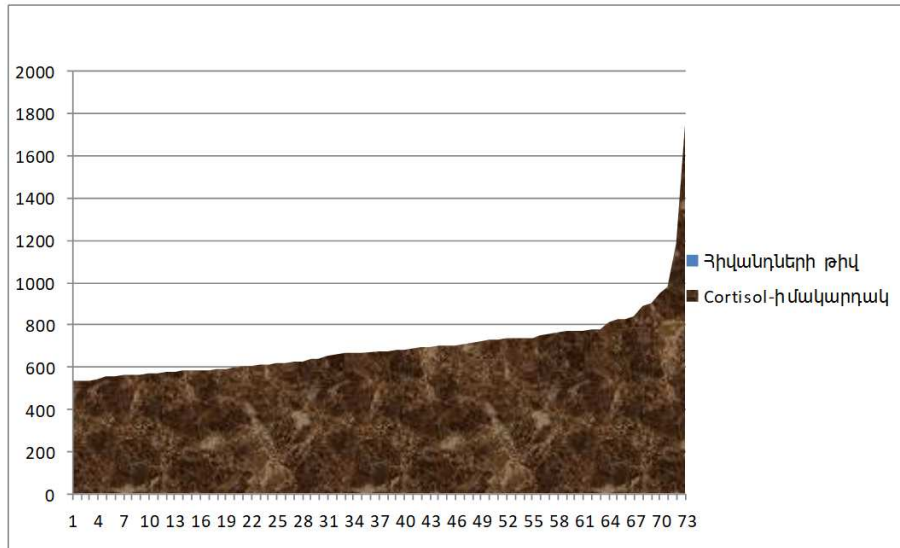
1-ին՝ միայն հիպերկորտիզոլեմիայի խմբի հիվանդները 14-63 տարեկան էին, հիմնականում 18-45տ., որից 7-ը՝ արական սեռի, մնացածը՝ իգական. 2-րդ՝ Cortisol ↑, DHEA-S ↑ խմբում 2 ար. սեռ, մյուսները՝ իգ. 15-35տ.: 3-րդ՝ բարձր DHEA-S-ի խմբում 1 ար., մյուսները՝ իգ. սեռի՝ 16-30տ.: Մյուս խմբերի բոլոր հիվանդները իգական սեռի էին, 17-50 տ., գերակշռում են 18-34 տարեկանները:

1-ին խմբում Cortisol-ի ցուցանիշներն են՝ 537,8-1750 նմոլ/լ (նորմա 171-536 մկմոլ/լ): 20 հիվանդի մոտ՝ 537-600 նմոլ/լ, 23 հիվանդի մոտ՝ 600-700 նմոլ/լ, 20 հիվանդների մոտ՝ 700-800 նմոլ/լ, 5 հիվանդի մոտ՝ 800-900 նմոլ/լ, 4 հիվանդի մոտ՝ 900-1200 նմոլ/լ, և միայն 1-ի մոտ՝ 1750 նմոլ/լ (նկ. 2):

1-ին խմբի բոլոր հիվանդների մոտ ժխտվել է Կուշինգի համախտանիշը 1մգ երեկոյան դեքսամետազոնային թեստի արդյունքներով, երեկոյան ժ 23.00-ի ն տրվել է per os 1մգ դեքսամետազոն, և հաջորդ առավոտյան կրկնվել է կորտիզոլի մակարդակը, ինչը եղել է 50 մկմոլ/լ-ից ցածր 72 հոգու մոտ, հիմնականում 12-30 նմոլ/լ, իսկ 1-ի մոտ՝ 92,27 նմոլ/լ, սակայն այդ նույն հիվանդի մոտ 2 ամիս հետո Cortisol-ի մակարդակը կարգավորված է եղել, ինչն էլ հաստատել է հորմոնի շեղման ֆունկցիոնալ բնույթը:

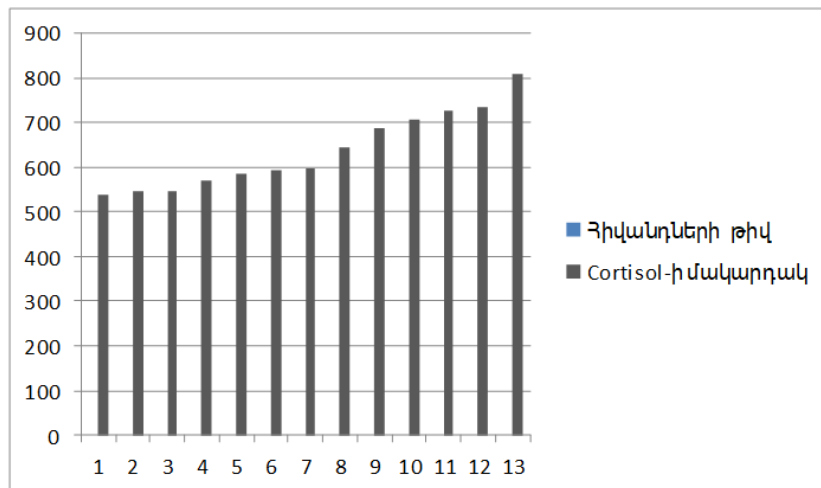


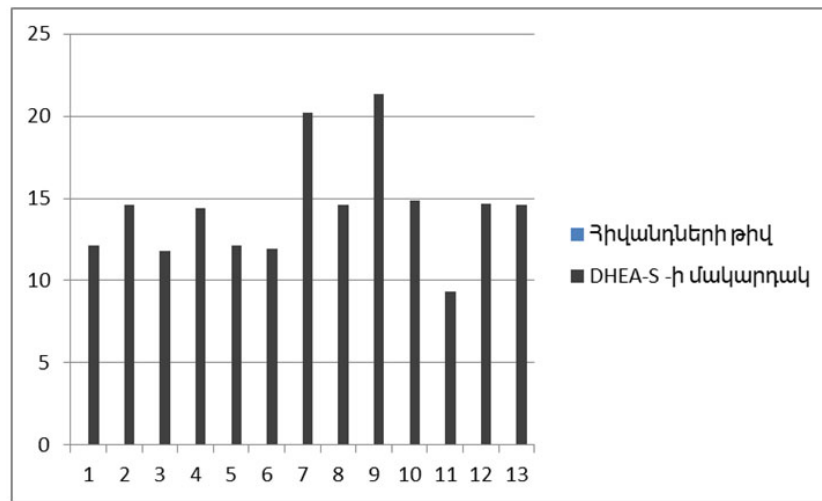
Նկար 1. Հիվանդների տոկոսային հարաբերակցությունն ըստ խմբերի:



Նկար 2. 1-ին խմբի հիվանդների մոտ կորտիզոլի մակարդակներն աճման կարգով:

2-րդ՝ բարձր Cortisol-ի և DHEA-S-ի խմբում Cortisol-ի մակարդակը եղել է 540-810 մոլ/լ (նորմա 171-536), իսկ DHEA-S-ի մակարդակը՝ կանանց մոտ՝ 11,8-21,36 մկմոլ/լ (նորմա 1,65-11,0), իսկ 2 տղամարդկանց մոտ՝ 9,33 և 14,6 մկմոլ/լ (նորմա 1,0-4,2 մկմոլ/լ) (նկար 3,4):



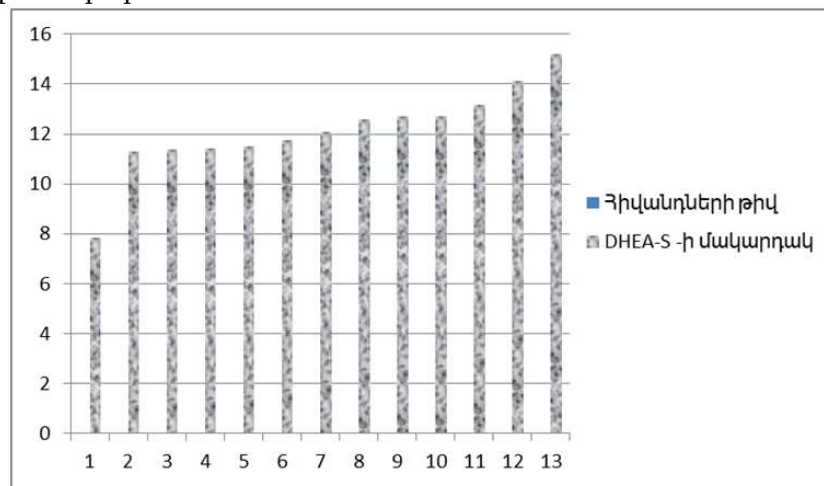


Նկար 3,4 . 2-րդ խմբում Cortisol-ի և DHEA-S-ի մակարդակների համեմատություն:

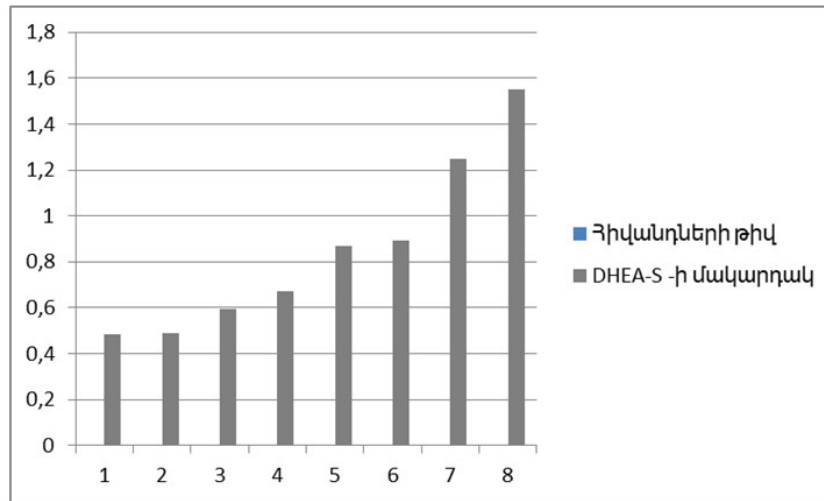
3-րդ խմբում, որտեղ եղել է DHEA-S-ի մակարդակի բարձրացում, հորմոնի թվերն են՝ կանանց մոտ 11,28-15,2 մկոլ/լ (նորմա 1,65-11,0), իսկ տղամարդկանց մոտ՝ 7,85 մկոլ/լ (նորմա՝ 1,0-4,2) (նկ. 5):

4-րդ խմբում, որտեղ եղել է DHEA-S-ի մակարդակի իջեցում, հորմոնների թվերն էին՝ 0,482-1,55 մկմոլ/լ (նկար 6):

5-րդ խմբում, որտեղ եղել են կորտիզոլի մակարդակի բարձրացում և DHEA-S-ի մակարդակի իջեցում՝ Cortisol-ի մակարդակը եղել է 552,3 և 865,7 նմոլ/լ, իսկ DHEA-S-ինը՝ 1,2 և 0,5 մկոլ/լ համապատասխանաբար:



Նկար 5. 3-րդ խմբում հորմոնի՝ DHEA-S-ի մակարդակի սխեմատիկ ցուցադրում հիվանդների մոտ:



Նկար 6. 4-րդ խմբում հորմոնի՝ DHEA-S-ի մակարդակի սխեմատիկ ցուցադրում հիվանդների մոտ:

Վերլուծվել են վերը նշված խմբերում հիվանդների ախտանիշները:

Այսպես առաջին խմբի՝ միայն հիպերկորտիզոլեմիա ունեցող հիվանդների ախտանիշները՝ ըստ քանակի և տոկոսային հարաբերությունները՝ աղյուսակ 2, նկար 7:

Աղյուսակ 2

Միայն կորտիզոլի բարձր մակարդակով հիվանդներ			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Նյարդ. լարվածություն	62	73	84,9
Ընդ. թուլություն	51	73	69,9
Շուտ հոգնածություն	50	73	68,5
Սրտխփոց	46	73	63,0
Գլխացավեր	45	73	61,6
Տրամադրության անկում	31	73	42,5
Անքնություն	27	73	37,0
Զճ↑(զարկերակային ճնշում)	27	73	37,0
Ձեռքերի թմրածություն	26	73	35,6

Աղյուսակ 2 (շարունակություն)

Գլխի մազաթափություն	26	73	35,6
ԶՃՎ	24	73	32,9
Ողնաշարի ցավեր	23	73	31,5
Գլխապտույտ	23	73	31,5
Առատ քրտինք	21	73	28,8
Հոդացավեր	16	73	21,9
Հևոց	16	73	21,9
Խեղդոցի զգացում	15	73	20,5
Ձեռքերի դող	15	73	20,5
Մրսկանություն	14	73	19,2
Քաշի ավելացում	13	73	17,8
Քաշի նվազում	11	73	15,1
Վախեր	8	73	11,0
Պիգմենտային բծեր	6	73	8,2
Մկանային ձգվածութ.	6	73	8,2

Բացի դրանից, այդ նույն խմբում վերլուծվել են միայն իգական սեռի հիվանդների վերարտադրողական խանգարումները՝ աղյուսակ 3, նկար 8:

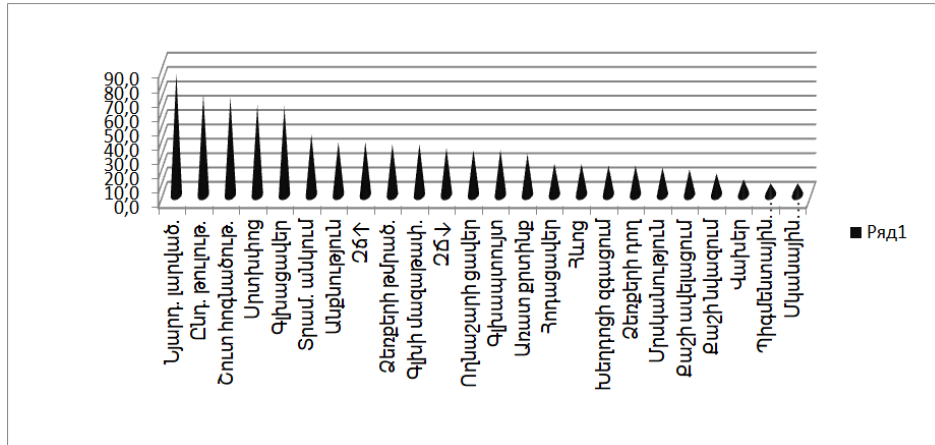
Աղյուսակ 3

Վերարտադրողական խանգարումներ 1-ին խմբում			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Դ. ցիկլի խանգարում (օլիգոմենստրեա)	25	66	37,88
Հիրսուտիզմ	25	66	37,88
Ցավոտ դաշտան	14	66	21,21
Կրծքերի ցավեր	13	66	19,70
Մուլտիֆոլիկուլյար ձվարաններ	6	66	9,09
Դեմքին ակնեններ	5	66	7,58
Դաշտանի բացակայություն	3	66	4,55

Երկրորդ խմբում՝ Cortisol-ի և DHEA-S-ի բարձրացում ունեցող հիվանդների ախտանիշների վերլուծություն՝ աղյուսակ 4, նկար 9:

Աղյուսակ 4

Կորտիզոլի և DHEA-S-ի բարձր մակարդակով խումբ			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Նյարդ. լարվածություն	13	13	100
Շուտ հոգնածություն	11	13	84,6
Սրտխփոց	11	13	84,6
Ընդ. թուլություն	10	13	76,9
Տրամ. անկում	10	13	76,9
Գլխացավեր	8	13	61,5
Գլխի մազաթափություն	5	13	38,5
Ողնաշարի ցավեր	5	13	38,5
Առատ քրտինք	5	13	38,5
Քաշի ավելացում	4	13	30,8
Անքնություն	3	13	23,1
Զճ ↑	3	13	23,1
Զճ ↓	3	13	23,1
Խեղդոցի զգացում	3	13	23,1
Մկանային ձգվածություն	3	13	23,1
Ձեռքերի թմրածություն	2	13	15,4
Գլխապտույտ	1	13	7,7
Հոդացավեր	1	13	7,7
Հևոց	1	13	7,7
Ձեռքերի դող	1	13	7,7
Մրսկանություն	1	13	7,7
Քաշի նվազում	1	13	7,7
Վախեր	0	13	0

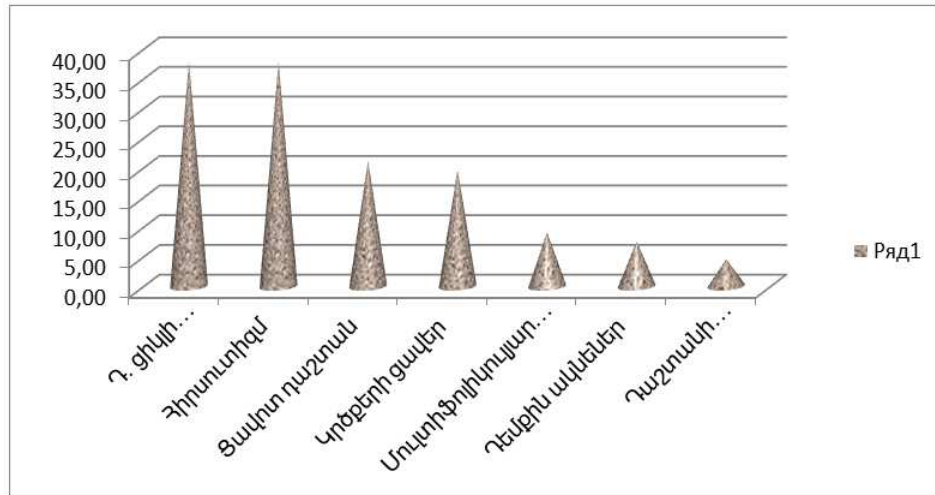


Նկար 7. Հիպերկորտիզմիայի խմբում ախտանիշների բաշխում նվազման կարգով:

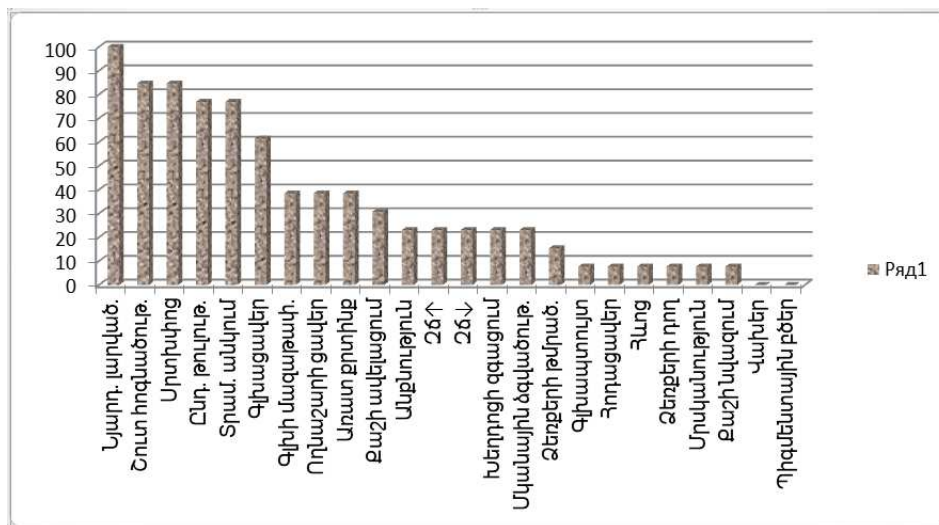
Իսկ նույն խմբում իգական սեռի հիվանդների վերաբրտադրողական ֆունկցիայի վերլուծություն՝ աղյուսակ 5, նկար 10:

Աղյուսակ 5

Ռեպրոդուկտիվ խանգարումներ 2-րդ խմբում			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Հիբսուտիզմ	9	11	81,8
Դ. ցիկլի խանգարում(օլիգոմենեոնա)	5	11	45,5
Ցավոտ դաշտան	4	11	36,4
Դեմքին ակնեններ	2	11	18,2
Կրծքերի ցավեր	1	11	9,1
Մուլտիֆոլիկուլյար ձվարաններ	1	11	9,1
Դաշտանի բացակայություն	0	11	0,0



Նկար 8.1-ին խմբում ռեպրոդուկտիվ ախտանիշների բաշխվածություն նվազման կարգով:



Նկար 9. 2-րդ խմբում ախտանիշների բաշխում նվազման կարգով:

Երրորդ խմբում՝ DHEA-S-ի բարձրացում ունեցող հիվանդների ախտանիշների վերլուծություն՝ աղյուսակ 6:

Աղյուսակ 6

DHEA-S –ի բարձր մակարդակով խումբ			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Ընդ. Թուլություն	10	13	76,9
Նյարդ. Լարվածություն	9	13	69,2
Սրտխփոց	8	13	61,5
Քաշի ավելացում	8	13	61,5
Շուտ հոգնածություն	7	13	53,8
Տրամ. Անկում	6	13	46,2
Գլխացավեր	6	13	46,2
Առատ քրտինք	5	13	38,5
Խեղդոցի զգացում	5	13	38,5
Գլխի մազաթափություն	4	13	30,8
Մկանային ձգվածություն	4	13	30,8
Անքնություն	3	13	23,1
Զճ↑	3	13	23,1
Զճ↓	3	13	23,1
Հոդացավեր	3	13	23,1
Ողնաշարի ցավեր	2	13	15,4
Գլխապտույտ	2	13	15,4
Հևոց	2	13	15,4
Ձեռքերի դող	2	13	15,4
Մրսկանություն	2	13	15,4
Ձեռքերի թմրածություն	0	13	0,0
Քաշի նվազում	0	13	0,0
Վախեր	0	13	0
Պիզմենտային բծեր	0	13	0

Իսկ նույն խմբում իգական սեռի հիվանդների վերաբրտադրողական ֆունկցիայի վերլուծություն՝ աղյուսակ 7:

Աղյուսակ 7

Վերարտադրողական խանգարումներ 3-րդ խմբում			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Հիբսուտիզմ	7	12	58,3
Դ. ցիկլի խանգարում (օլիգոմենեռեա)	6	12	50,0
Մուլտիֆոլիկուլյար ձվարաններ	2	12	16,7
Ցավոտ դաշտան	0	12	0,0
Դեմքին ակնեններ	0	12	0,0
Կրծքերի ցավեր	0	12	0,0
Դաշտանի բացակայություն	0	12	0,0

Չորրորդ խմբում՝ DHEA-S-ի իջեցում ունեցող հիվանդների ախտանիշների վերլուծություն՝ աղյուսակ 8:

Աղյուսակ 8

DHEA-S -ի իջեցումով հիվանդների խումբ			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Ընդ. թուլություն	8	8	100,0
Շուտ հոգնածություն	7	8	87,5
Գլխացավեր	6	8	75,0
Գլխի մազաթափություն	6	8	75,0
Նյարդ. լարվածություն	5	8	62,5
Ողնաշարի ցավեր	5	8	62,5
Սրտխփոց	4	8	50,0
Քաշի ավելացում	4	8	50,0
Տրամ. անկում	4	8	50,0
Մկանային ձգվածութ.	4	8	50,0

Աղյուսակ 8 (շարունակություն)

ԶՃՊ	4	8	50,0
Առատ քրտինք	3	8	37,5
ԶՃՊ	3	8	37,5
Հոդացավեր	3	8	37,5
Գլխապտույտ	3	8	37,5
Ձեռքերի թմրածություն	3	8	37,5
Խեղդոցի զգացում	2	8	25,0
Անքնություն	2	8	25,0
Հևոց	1	8	12,5
Պիզմենտային բծեր	1	8	12,5
Ձեռքերի դող	0	8	0,0
Մրսկանություն	0	8	0,0
Քաշի նվազում	0	8	0,0
Վախեր	0	8	0

Իսկ նույն խմբում իգական սեռի հիվանդների վերարտադրողական ֆունկցիայի վերլուծություն՝ աղյուսակ 9:

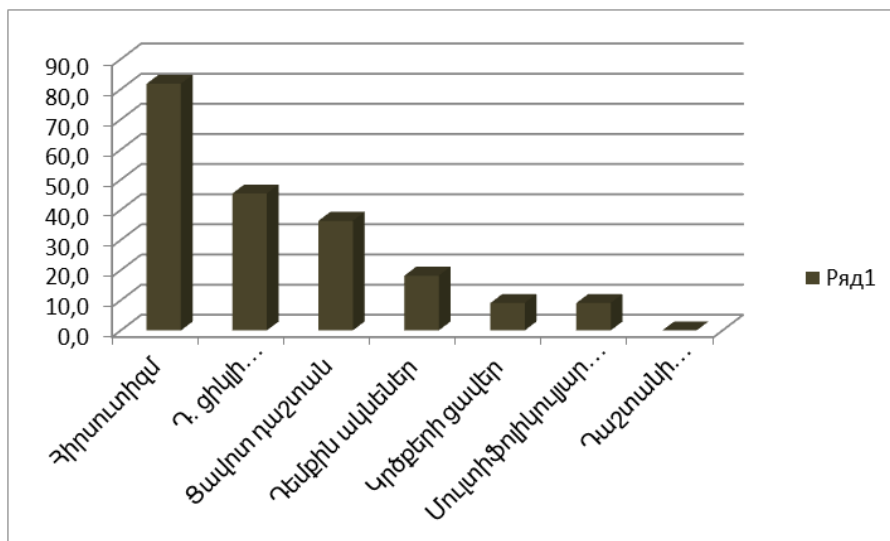
Աղյուսակ 9

Վերարտադրողական խանգարումներ 4-րդ խմբում			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Դ. ցիկլի խանգարում	4	8	50,0
Մուլտիֆոլիկուլյար ձվարաններ	2	8	25,0
Հիբսուտիզմ	1	8	12,5
Դաշտանի բացակայություն	1	8	12,5
Ցավոտ դաշտան	0	8	0,0
Դեմքին ակնեներ	0	8	0,0
Կրծքերի ցավեր	0	8	0,0

Հինգերորդ խմբի՝ Cortisol↑, DHEA-S↓ խմբում ախտանիշների վերլուծություն՝ աղյուսակ 10:

Աղյուսակ 10

Բարձր կորտիզոլ, ցածր DHEA-S-ի մակարդակով հիվանդների խումբ			
Ախտանիշ	Հիվանդ. թիվ	Ընդ. հիվանդներ	%
Նյարդ. լարված.	2	2	100
Ընդ. թուլություն.	2	2	100
Շուտ հոգնածություն.	2	2	100
Գլխացավեր	2	2	100
Սրտխփոց	2	2	100
Տրամ. անկում	1	2	50
Անքնություն	1	2	50
Ձեռքերի թմրած.	2	2	100
ԶճՁ	1	2	50
ԶճՁ	1	2	50
Հոդացավեր	1	2	50



Նկար10. 2-րդ խմբում վերարտադրողական ախտանիշների բաշխվածություն նվազման կարգով:

Ներկայացնում ենք բոլոր խմբերի հիվանդների ընդհանուր գանգատները: Բոլոր խմբերում 40%-ից ավելի դեպքերում ի հայտ եկած ախտանիշներն են՝ նյարդային լարվածություն, ընդհանուր թուլություն, շուտ հոգնածություն, սրտխփոց, գլխացավեր, տրամադրության անկում: Մյուս հաճախ հանդիպող ախտանիշներից՝ 20%-ից ավելի

դեպքերում՝ ՁՃ բարձրացում, ՁՃ նվազում, գլխի մազաթափություն, քաշի ավելացում, առատ քրտինք:

Իսկ վերարտադրողական ֆունկցիայի խանգարումներից 2 աչքի ընկնող ախտանիշներ են ի հայտ գալիս՝ դաշտանային ցիկլի խանգարումները, հիմնականում օլիգոմենոռեայի տեսքով, և հիրսուտիզմը: Վերջինս ավելի ակնառու դիտվում է հորմոնի գերարտադրություն ունեցող հիվանդների մոտ, հատկապես DHEA-S-ի բարձրացումով, ինչը զարմանալի չէ, քանի որ DHEA-S-ը անդրոգեն է, իսկ այդ անդրոգենի մակարդակը արյան մեջ բարձրանում է փաստորեն նաև սթրեսի հետևանքով:

Այսպիսով, մակերիկամի կեղևային շերտի ֆունկցիոնալ ակտիվության փոփոխությունը սթրեսին ընդառաջ անհետևանք չի մնում օրգանիզմի համար, քանի որ վնասվում է հենց իր՝ այդ շերտի գործունեությունը, ինչի մասին վկայում են օրգանիզմում ի հայտ եկող ախտաբանական նշանները: Սթրեսի հետևանքները վերացնելու համար պետք է վերացնել ոչ միայն սթրես առաջացնող գործոնը, այլև անհրաժեշտ է բուժել՝ վերականգնելու սթրեսի արդյունքում տուժած օրգանը՝ մակերիկամը:

Поступила 24.05.18

Рассмотрение клинических симптомов при изменении функциональной активности надпочечников

Н.Б.Бегларян

В настоящее время есть множество научных работ, связанных с органическими патологиями надпочечников. Вместе с этим функциональные расстройства надпочечников малоизучены. Встречаются работы по функциональному гиперкортицизму, также работы, где говорится о так называемом "синдроме усталых надпочечников". А ведь еще Г. Селье очень подробно описал функциональные перестройки в надпочечниках, когда они подвергаются длительному стрессу.

Цель данной работы – оценить у обследуемых больных гормональные сдвиги как функциональное гипер- и гипоактивное состояние надпочечников под влиянием стресса, изучить ответ со стороны организма в виде симптомов во время этого состояния и охарактеризовать их как симптомокомплекс.

В исследование были включены больные со схожими жалобами, которые с 2012 по 2017гг. обращались в МЦ "Малатия". В исследование были включены 109 больных, у которых исследовались надпочечниковые

гормоны – кортизол и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С). Больные были разделены на 5 групп. В 1-й группе больных имелось только повышение уровня кортизола, во 2-й – повышение уровней кортизола и ДГЭА-С, в 3-й – повышение уровня ДГЭА-С, в 4-й – понижение уровня ДГЭА-С, а в 5-й группе – повышение уровня кортизола и понижение уровня ДГЭА-С. Во всех группах детально изучались все симптомы, предъявленные больными.

В результате исследования было обнаружено, что во всех группах больных с частотой 40% и более встречались следующие симптомы – нервная возбудимость, общая слабость, быстрая утомляемость, сердцебиение, головные боли, упадок настроения. Жалобы с частотой 20% и более – повышение и понижение артериального давления, выпадение волос на голове, прибавка в весе, обильное потоотделение. Со стороны репродуктивной функции было два более выраженных симптома – нарушение менструального цикла, в основном в виде олигоменореи, и гирсутизм. Последнее было выражено в группах больных с повышенными концентрациями гормонов, в особенности в группах с повышенными уровнями ДГЭА-С, что неудивительно, так как ДГЭА-С является андрогеном, который повышается в ответ на стресс.

Итак, нарушение функциональной активности надпочечников в результате стресса не остается незамеченным со стороны организма, так как поражается функция коркового слоя надпочечника, о чем свидетельствуют патологические явления со стороны организма. Чтобы устранить следствия стресса нужно устранить не только стрессовые факторы, но и необходимо восстановить функцию надпочечника, который пострадал вследствие стресса.

Analysis of Clinical Symptoms Caused by Functional Changes in Adrenals

N.B.Beglaryan

The issue of adrenals organopathology has been widely covered by many research papers unlike the functional disorders of adrenals that are understudied for now. There are some articles regarding the functional hypercorticism and some researches were made on the so-called “Adrenal Fatigue Syndrome”. Meanwhile it is a well-known fact that it was H.Selye who described the functional alterations in adrenals caused by a lasting stress.

The purpose of this work is to investigate symptomatic reaction of human organism and to characterize the symptom complex of the hormonal shifts observed in patients as a stress-caused state of hyper- and hypofunctional disturbance of adrenals.

This study covers 109 patients with similar complains, who took a treatment at “Malatia” Medical Centre within the period of 2012-2017. Patients were divided into 5 groups. The Cortisol and DHEA-S hormones were analyzed. Group 1 reported an increase in Cortisol level, Group 2 reported an increase in both Cortisol and DHEA-S, Group 3 had an increase in DHEA-S, Group 4 reported a decrease in DHEA-S and Group 5 reported an increase in the level of Cortisol and decrease in DHEA-S level. All the symptoms observed in all the groups were studied in details.

Based on the study findings, all the groups reported the following symptoms at the frequency of 40% and more, namely an anxiety, fatigue, weakness, palpitation, headache and mood changes. 20 and more per cents of the complains included blood pressure ups and downs, hair loss, weight gain and sweating. The reproductive function reported two expressive symptoms, namely menstrual disorders in the form of oligomenorrhea and hirsutism. The latter was observed in the group with high concentration of hormones, especially in the groups with high levels of DHEA-S, which can be explained by the fact that DHEA-S is an androgen, which increases in response to stress.

Conclusion: The stress-caused alterations in the functional activity of adrenals can bring to definite changes in organism caused by the impaired adrenal cortex function. It will be necessary not only to exclude all the stress-causing factors but also to restore the proper functioning of adrenals to eliminate outcomes of stress.

Գրականություն

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М., 2002.
2. Ганс Селье. Стресс без дистресса. М., 1982.
3. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. СПб., 2002.
4. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М., 1996.
5. Amy G. Varughese, Oksana Nimkevych, Gabriel I. Uwaifo. Hypercortisolism in Obesity- Associated Hypertension. Curr Hypertens Rep (2014) 16; 443: 1-10.
6. Eduardo Pimeta, Martin Wolley, and Michael Stowasser. Adverse Cardiovascular Outcomes of Corticosteroid Excess. Endocrinology, November 2012; 153 (11): 5137-3142.
7. Giacomo Tirabassi. Maeco Boscaro. Giorgio Arnaldi. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. Endocrin., 2014; 46: 370-386.
8. Guido Di Dalmezi, Christina M. Berr, Martin Fassnacht, Felix Beuschlein and Martin Reincke. Adrenal Function After Adrenalectomy for Subclinical Hypercortisolism and Cushing's Syndrome: A Systematic Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab, August 2014; 99(8): 2637-2645.
9. Hershel Raff, Susmeeta T. Sharma and Lynnete K. Niemen. Physiological Basis for the Etiology, Diagnosis and Treatment of Adrenal Disorders: Cushing's Syndrome, Adrenal Insufficiency and Congenital Adrenal Hyperplasia. Compr Physiol 2014 April; 4 (2): 739-769.
10. Hershel Raff. Update on Late-night Salivary cortisol for the Diagnosis of Cushing's syndrome: methodological considerations. Endocrine, 2013; 44: 346-349.

11. *J. Malmkvist, L.L. Jeppesen & R. Palme.* Stress and Stereotypic Behavior in Mink (*Mustela vison*) : A focus on Adrenocortical activity. *Stress*, May 2011; 14(3): 312-323.
12. *Joana Pezez-Tejada, Amaia Arregi, Eneritz Gomez- Lazaro, Oscar Vegas, Arantza Azpizoz, Larraitz Garmenda.* Coping with Chronic Social Stress in Mice; Hypothalamic-Pituitary- Adrenal / Sympathetic- Adrenal – Medullary Axis Activity, Behavioral Changes and Effects of Antalarmin Treatment: Implications for the Study of Stress-Related Psychopathologies. *Neuroendocrinology*, 2013; 98: 73-88.
13. *Lam M., Lam D. R.D.* Adrenal Fatigue Syndrome. Reclaim Your Energy and Vitality with Clinically Proven Natural Programs. USA, 2012.
14. *Laurance Fardet, Irene Petersen, Irwin Nazareth.* Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ*, 2012; 345: 1-13.
15. *Lee F. Starter, MD, PhD., John W. Kunstman, M.D., Tobias Carling M.D.* PhD. Subclinical Cushing Syndrome: A Review. *Surg Clin N Am* 94, 2014; p. 657-668.
16. *Monica De Leo, MD, Alessia Cozzolino, MD, Annamaria Colao, MD, PhD, Rosario Pivonelo, MD, PhD.* Subclinical Cushing's syndrome. *Best Practice & Research, Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 (2012): 497-505.
17. *Monica N. Starkman, MD, MS.* Neuropsychiatric Findings in Cushing Syndrome and Exogenous Glucocorticoid Administration. *Endocrinol Metab Clin N Am* 42, 2013; p.477-488.
18. *Nicole Uschold-Schmidt, Kewir D. Nyuyiki, Andrea M. Fuchsl, Inga D. Neumann, Srefan O. Reber.* Chronic psychosocial stress results in sensitization of the HPA axis to acute heterotypic stressors despite a reduction of adrenal in vitro ACTH responsiveness. *Psychoneuroendocrinology*, 2012; 37, 1676-1687
19. *Qian Zhang, Jingtao Dou, Weijun Gu, Guoqing Yang and Juming Lu.* Reassessing the reliability of the salivary cortisol assay for the diagnosis of Cushing syndrome. *Journal of International Medical Research*, 2013; 41 (5): 1387-1394.
20. *Rebecca M. Reynolds.* Glucocorticoid Excess and the Developmental Origins of Disease: Two Decades of Testing the Hypothesis, 2012; Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 2013; 38: 1-11.
21. *TATERSALL.RB.* Hypoadrenia or “ A Bit of Addison's Disease”. *Medical History*, 1999, 43(4): 450-467
22. *Tintera J.W.* The Hypoadrenocortical State and Its Management. *NEW YORK STATE JOURNAL OF MEDICINE*, 1955; Vol.55, No. 13: 1-13.
23. *Ursula Turpeinen, Ph.D., Esa Hamalainen, M.D.* Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Practice & Research, Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013; 27 p. 795-801.
24. *Wilson J.L.* Adrenal Fatigue. The 21st Century Stress Syndrome. USA, 2000.

ՀՏԴ 616.216-089+616.216-002

Տեղային և համակարգային կորսիկոստերոիդային թերապիայի արդյունավետության համեմատական վերլուծությունը պոլիպոզ ոինոսինուսիտով հիվանդների մոտ

Ա. Խ. Նազանյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի ԼՕՌ
հիվանդությունների ամբիոն
0087, Երևան, Տիտոգրադյան, 14*

Բանալի բառեր. պոլիպոզ ոինոսինուսիտ, ալերգիկ ոինիտ, էոզինոֆիլային բորբոքում, սենսիբիլիզացված լիմֆոցիտներ

Ներածություն: Պոլիպոզ ոինոսինուսիտը քթի և հարակից խոռոչների լորձաթաղանթների քրոնիկ բորբոքային հիվանդություն է, որը բնորոշվում է պոլիպների առաջացմամբ և ռեցիդիվող աճով, որոնք ինֆիլտրացված են առավելապես նեյտրոֆիլներով և էոզինոֆիլներով: Հիվանդությունը համարվում է քրոնիկ, դանդաղ հարաճող, միևնույն ժամանակ զգալիորեն խանգարում է քթային շնչառությանը, կարող է հանգեցնել քթային շնչառության լրիվ բացակայության [9,11]:

Էթիոպաթոգենեզ: Բնակչության շրջանում հիվանդության տարածվածությունը կազմում է 1-5% [2], ԼՕՌ օրգանների հիվանդությունների մեջ՝ 5-20% [1]: Հիվանդությունն առավել հաճախ հանդիպում է տղամարդկանց մոտ, ընդ որում հիվանդության միջին տարիքը համարվում է 42-ը [10]: Ռուսաստանի Դաշնությունում քթի պոլիպոզով տառապում է շուրջ 1.400.000 մարդ: Եվրոպայում 2012թ. տվյալներով պոլիպոզ ոինոսինուսիտով տառապում է բնակչության 2-4.3%-ը [5]: Հաշվի առնելով ամբողջ աշխարհում պոլիպոզ ոինոսինուսիտներով հիվանդացության բարձր մակարդակը և հաճախակի կրկնությունների հակումը՝ այն շարունակում է մնալ հետազոտողների ուշադրության կենտրոնում: Չնայած այն հանգամանքին, որ հիվանդությունը վերջին 20-30 տարիներին ինտենսիվորեն ուսումնասիրվում է բազմաթիվ հետազոտողների կողմից, և ներկայումս առկա է մեծաքանակ գրականություն հիվանդության վերաբերյալ, այնուամենայնիվ հիվանդության առաջացման մեխանիզմները վերջնականապես պարզված չեն [4]:

Գոյություն ունեն կոնսերվատիվ (պահպանողական) և վիրաբուժական բուժման բազմաթիվ մեթոդներ, որոնք շարունակում են լինել ոչ բավարար:

Ժամանակակից պատկերացումների համաձայն՝ գոյություն ունեն պոլիպոզ ռինոսինուսիտների առաջացման 3 հիմնական էթիոլոգիկ մեխանիզմներ՝ ինֆեկցիոն – ալերգիկ, աուտոիմուն, նյարդասնուցողական [3]: Այլ պատճառներից նշվում են վիրուսային էթիոլոգիան, ժառանգական նախատրամադրվածությունը, մեխանիկական և կոնսիստենցիոնալ գործոնները: Պոլիպոզ ռինոսինուսիտների առաջացման մեջ ինֆեկցիոն-ալերգիկ գործոնի դերն այն է, որ անմիջական կապ գոյություն ունի ինֆեկցիայի, քթի և հարակից խոռոչների լորձաթաղանթի պրոդուկտիվ բորբոքման և հետագայում պոլիպների առաջացման միջև: Սրա հետ մեկտեղ նշվում է նաև միկրոօրգանիզմների և այլ ալերգենների նկատմամբ օրգանիզմում առաջացած ալերգիկ պրոցեսների մասին, որոնք երկարատև ընթացքի դեպքում բերում են դանդաղ տիպի գերզգայունության առաջացման և նպաստավոր պայմաններ են ստեղծում լորձաթաղանթում քրոնիկ բորբոքման օջախների զարգացման և հետագա պոլիպների առաջացման համար [8]: Որոշ հետազոտողներ հիվանդության առաջացման ինֆեկցիոն-ալերգիկ մեխանիզմը համարում են ոչ բավարար ապացուցված, քանի որ պոլիպոզ ռինոսինուսիտների դեպքում քթի լորձաթաղանթի մորֆոլոգիական (ձևաբանական) պատկերը և հիվանդության կլինիկական դրսևորումները չեն համապատասխանում դանդաղ տիպի ալերգիկ ռեակցիայի պատկերին [2]: Հետազոտողների մեկ այլ խումբ պոլիպոզ ռինոսինուսիտները վերագրում է իմունոակտիվ փուլի բացակայությամբ պսևդալերգիկ ռեակցիաներին և պաթոգենեզի հիմնական դերը տալիս քրոնիկական բորբոքային օջախներին, մեխանիկական գործոնների առկայությանը և վազոմոտոր հիպերռեակտիվականությանը [6]: Ա. Շ. Ստրուկովը առաջ է քաշել մի տեսություն, ըստ որի՝ լորձաթաղանթում իմունային բորբոքման հիմնական պատճառը սենսիբիլիզացված լիմֆոցիտներն են, որոնք լորձաթաղանթի բջիջների վրա թողնում են ցիտոտոքսիկ և ցիտոլիտիկ ազդեցություն [1]: Այս տեսության օգտին է խոսում Գ.Մ. Պորտենկոյի կողմից հայտնաբերված օրգանոսպեցիֆիկ անտիգենը, որի բարձր քանակը պոլիպոզ հյուսվածքի մեջ վկայում է հիվանդության աուտոիմուն ծագման մասին:

Ուսումնասիրելով ռեցիվող պոլիպոզ էթմոիդիտների պաթոգենեզը՝ Ն.Ա. Արեֆեևան և Ա.Բ. Բիզբանան իրենց հետազոտության մեջ հիվանդության ծագման գլխավոր դերը վերագրում են իմունաախտաբանական մեխանիզմներին, այդ թվում՝ վնասման իմունոկոմպլեքսային տարբերակին: Սրա օգտին խոսում է բջջային և հումորալ իմու-

նիտետի ցուցանիշների փոփոխությունը՝ լորձաթաղանթի միկրոցիրկուլյար համակարգի ախտահարման հետ մեկտեղ: Պոլիպոզ ռինոսինուսիտների առաջացման էթիոպաթոգենետիկ մյուս կարևոր մեխանիզմը նյարդահումորալ համակարգի տեղաշարժն է: Ֆիլատովն ուսումնասիրությունների ընթացքում ուշադրություն է դարձրել այն փաստին, որ երկկողմանի պոլիպոզ ռինոսինուսիտով հիվանդների մոտ դիտվում է մակերիկամների միներալակոռտիկոիդային ֆունկցիայի նկատելի բարձրացում և անդրոգենային ակտիվության իջեցում, այսպիսով, ցույց տալով նյարդահումորալ համակարգի տեղաշարժի դերը հիվանդության զարգացման էթիապաթոգենետիկ ախտածնության մեջ [7]: Քթի և հարակից խոռոչներում պոլիպների առաջացման մեջ մեծ դեր են խաղում ներքթային արխիտեկտոնիկայի բազմազան փոփոխությունները, որոնք բերում են օստեոմեատալ կոմպլեքսի օբստրուկցիայի: Դրանց թվին են պատկանում սուր և քրոնիկական ռինիտները, քթի միջնապատի ծովածությունը, ինչպես նաև մուկոցիլյար համակարգի տարբեր աստիճանի շեղումները:

Հետազոտությունն անց է կացվել «Էրեբունի» ԲԿ քիթ-կոկորդականջի հիվանդությունների բաժանմունքում, որը ԵՊԲՀ ԼՕՌ հիվանդությունների ամբիոնի բազան է:

Նպատակը: Աշխատանքի նպատակն է հետվիրահատական շրջանում տալ պոլիպոզ ռինոսինուսիտով հիվանդների կոնսերվատիվ բուժման մեթոդների համեմատական վերլուծություն՝ հիմնվելով հիվանդության վերը նշված էթիոպաթոգենետիկ գործոնների վրա:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությանը մասնակցել են 45 հիվանդ: Հիվանդները հետազոտության մեջ ընդգրկվել են հետվիրահատական 30-րդ օրից սկսած: Հիվանդներն ընտրվել են ըստ հետևյալ չափորոշիչների՝ հեռացված հյուսվածքների բջջաբանական հետազոտությամբ հաստատված էոզինաֆիլային ծագման պոլիպոզ ռինոսինուսիտներ, բոլոր հիվանդների մոտ ալերգոլոգիական հետևյալ 3 ցուցանիշների միաժամանակյա բարձրացում (տոտալ IgE, տրիպտազա ֆերմենտ, էոզինաֆիլային կատիոնային սպիտակուց (ECP), մանրէաբանական հետազոտության տվյալներով քթի խոռոչում պաթոգեն միկրոֆլորայի բացակայություն, 18 և ավելի բարձր տարիք, ուղեկցող այլ սոմատիկ հիվանդությունների բացակայություն: Հիվանդները բաժանվել են 2 խմբի. I խումբ ընդգրկվել են 22 հիվանդ. կիրառվել է ներքթային ստերոիդային թերապիա (մոմետազոն ֆուրոատ 400մկգ/օր դոզայով, 3 ամիս տևողությամբ), II խումբ ընդգրկվել են 23 հիվանդ. կիրառվել է համակարգային

ստերոիդային թերապիա (տրիամցինոլոն ացետոնիդ 40մգ միջմկանային ներարկում 1 անգամ): Հետազոտությունը տևել է 3 ամիս, որի ընթացքում բոլոր հիվանդները գտնվել են ամբուլատոր հսկողության տակ: Մեթոդների համեմատական վերլուծության համար ընտրվել են հետևյալ օբյեկտիվ և սուբյեկտիվ չափորոշիչները: Օբյեկտիվ չափորոշիչներն են ալերգոլոգիական (գերզգայական) ցուցանիշների փոփոխությունը, քթային շնչառության փոփոխությունը (ըստ առաջնային ակտիվ ռինոմանոմետրիայի), ռինոսկոպիկ պատկերի փոփոխությունը: Սուբյեկտիվ չափորոշիչներն են՝ քթային շնչառության փոփոխությունն ըստ հիվանդի գանգատների, հոտառության փոփոխությունը, քթից լորձային արտադրության քանակական փոփոխությունը: Արդյունքում I խումբ հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել են ներքթային ստերոիդային թերապիա, ալերգոլոգիական ցուցանիշները փոխվել են հետևյալ կերպ. տոտալ (ամբողջական) Ig E-ի ցուցանիշն իջել է 5 հիվանդի մոտ (22,7%, $P<0.01$), տրիպտազա ֆերմենտը՝ 8 հիվանդի մոտ (36,3%, $P<0.01$), էոզինոֆիլային կատիոնային սպիտակուց (ECP)-ը՝ 3 հիվանդի մոտ (13,6%, $P<0.05$): II խումբ հիվանդների մոտ, ովքեր ստացել են համակարգային ստերոիդային թերապիա, ցուցանիշները փոխվել են հետևյալ կերպ. տոտալ (ամբողջական) Ig E-ի ցուցանիշն իջել է 16 հիվանդի մոտ (69,5%, $P<0.01$), տրիպտազա ֆերմենտը՝ 12 հիվանդի մոտ (52,1%, $P<0.01$), իսկ ECP-ին իջել է 17 հիվանդի մոտ (73,9%, $P<0.05$): Ըստ առաջնային ակտիվ ռինոմանոմետրիայի՝ քթային շնչառության լավացում I խմբում դիտվել է 9 հիվանդի մոտ (40,9%, $P<0.01$), մինչդեռ II խումբ հիվանդների մոտ այդ ցուցանիշը բարձրացել է 18 հիվանդի մոտ (78,2%, $P<0.01$): Ըստ առաջնային ռինոսկոպիկ տվյալների՝ 2 խումբ հիվանդների մոտ լորձաթաղանթների տեսանելի փոփոխություններ չեն դիտվել: Սուբյեկտիվ չափորոշիչների փոփոխություններն են. I խումբ հիվանդների մոտ քթային շնչառության լավացում դիտվել է 6 հիվանդի մոտ (27,2%), հոտառության լավացում՝ 2 հիվանդի մոտ (9,1%), իսկ քթից լորձային արտադրությունը պակասել է 15 հիվանդի մոտ (68,1%): II խումբ հիվանդների մոտ սուբյեկտիվ չափորոշիչները փոխվել են հետևյալ կերպ. քթային շնչառությունը լավացել է 14 հիվանդի մոտ (60,8%), հոտառության վերականգնում նշել է 19 հիվանդ (82,6%), իսկ քթից լորձային արտադրության նվազում նշել է 17 հիվանդ (73,9%): Պետք է նշել, որ երկու խումբ հիվանդների մոտ բուժման ընթացքում դեղորայքի կողմնակի ազդեցություն չի դիտվել:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Այսպիսով, պարզ դարձավ, որ II խումբ հիվանդները, ովքեր ստացել են համակարգային ստերոիդային թերապիա, ունեցել են ավերգոլոգիական ցուցանիշների զգալի նվազեցում, քթային շնչառության օբյեկտիվ լավացում, հոտառության նկատելի վերականգնում, քան I խումբ հիվանդները, ովքեր ստացել են ներքթային ստերոիդային թերապիա: Վերը նշվածը թույլ է տալիս ենթադրել, որ համակարգային ստերոիդային թերապիան ավելի արդյունավետ մեթոդ է պոլիպոզ ռինոսինուսիտով հիվանդների հետվիրահատական վարման համար:

Поступила 23.11.18

Сравнительный анализ эффективности местной и системной стероидной терапии у послеоперационных пациентов с полипозным риносинуситом

А. Х. Назанян

В статье приведен сравнительный анализ эффективности местной и системной стероидной терапии у послеоперационных пациентов с полипозным риносинуситом. В исследование включено 45 пациентов, начиная с послеоперационного 30-го дня. В конце исследования отмечена эффективность местной и системной стероидной терапии объективными и субъективными показателями, которые в настоящее время считаются современными методами оценки продуктивного лечения и диагностики полипозных риносинуситов.

Comparative Investigation between the Effectiveness of Local and Systemic Corticosteroid Therapy in Patients with Rhinosinusitis Polyposa

A.Kh. Nazanyan

The article presents data of comparative analysis between local and systemic corticosteroid therapy in post-operative patients with rhinosinusitis polyposa. It includes a study that was conducted with the help of 45 patients starting on the 30th post-operative day. At the end of the study, the effectiveness of local and systemic steroid therapy with objective and subjective indicators was registered. They are currently considered to be contemporary methods for evaluating the productivity of treatment and diagnostics of rhinosinusitis polypus.

Գրականություն

1. *Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Вахрушев С.Г.* Полипозный риносинусит: клин. рек., М., 2010.
2. *Бабияк В.И., Гофман В.Р., Накатис Я.А.* Нейрооториноларингология. СПб., 2009.
3. *Лопатин А.С.* Полипозный риносинусит: новые возможности консервативной терапии. Мед. вестн., 2009, 4, с. 46-48.
4. *Мельников М.Н.* Распространенный полипоз околоносовых пазух: дифференцированный подход к лечению. Российская ринология, 2000, 4, с. 11-15.
5. *Пискунов Г.З.* Полипоз носа и околоносовых пазух и его лечение. Рос. Ринология, 2003, 2, с.10-13.
6. *Пискунов Г.З., Чучуева Н.Г.* Пути повышения эффективности функциональной эндоскопической риносинусохирургии. Российская ринология, 2001, 2, с.116
7. *Портенко Г.М., Добрынин К.Б.* Противорецидивное лечение больных полипозным риносинуситом с исходным ваготоническим типом вегетативного статуса. Вестн. оторинолар., 2001, 5, с.36-39.
8. *Рязанцев С.В.* Многофакторная теория этиологии и патогенеза полипоза носа и околоносовых пазух. Рос. оторинолар., 2013, 2, с.19-23.
9. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis /C.Bachert [et. al.] Allergy, 2003, 58, p.176-191.
10. *Lanza D.C., Marple B.F., Nicklas R. A., et al.* Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. Allergy Clin. Immunol., 2004,114:155-212. 3.
11. *Larsen K., Tos M.* The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. Acta Otolaryngol 122:179–182, 2002 [PubMed].

УДК 612.018

Оценка эндокринных изменений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Н.М. Оганесян¹, А.Г. Карапетян¹, В.С. Григорян²

¹Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА

²Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, радиационный и возрастной факторы

Прошло более 30 лет со дня аварии на Чернобыльской АЭС. Предполагалось, что основные последствия воздействия на ликвидаторов будут обусловлены влиянием радиоактивного йода и цезия, а основным органом-мишенью будет щитовидная железа (ЩЖ) [6]. При радиационном воздействии большую роль играет степень выраженности гипотиреоза. Это определяет большой захват радиоактивного йода гиперплазированной ЩЖ, следовательно, увеличение поглощенной дозы облучения. Резюмируя данные многих авторов, Orginazzi [12] подчеркивал, что для появления нарушений функции ЩЖ не существует нижнего порога облучения.

Гормоны обладают высокой биологической активностью и способны даже в малых концентрациях оказывать значительное влияние на обмен веществ в клетках и через него на функции систем и органов, массу тела и т.д. Благодаря тесному взаимному влиянию и контролю железы внутренней секреции образуется единая эндокринная система. Поэтому повышение или снижение содержания гормона в организме может возникать в том числе в результате нарушения регуляции со стороны других систем [3]. В связи с этим важным представляется оценка гормональных нарушений у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС, поскольку процент заболеваемости у них по всем классам превышает контрольные (мужчины, не имевшие контакта с ионизирующими излучениями – ИИ).

Целью настоящего исследования явилось выявление эндокринных нарушений у ликвидаторов в зависимости от радиационного и ряда нерадикационных факторов в раннем и отдаленном поставарийном периоде.

Материал и методы

На диспансерном учете в Научном центре радиационной медицины и ожогов МЗ РА с 1986г. состоят более 2500 лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Все ликвидаторы ежегодно проходят клинико-лабораторное обследование (исследования биохимических, иммунологических и эндокринологических показателей крови и др.).

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС были исследованы следующие гормоны: тироксин (T_4), трийодтиронин (T_3), тиреотропный (ТТГ), аденокортикотропный (АКТГ), соматотропный (СТГ) гормоны, пролактин, фолликулостимулирующий (ФСГ, фоллитропин), лютеинизирующий (ЛГ), кальцитонин и паратгормон, кортизол и тестостерон (с помощью комплекса стандартных унифицированных тестов [3]).

Для проведения статистического системного анализа данных ликвидаторы были разделены по возрасту (год рождения: 1930-1940гг., 1941-1950гг., 1951-1960гг.) на 3 группы, которые в свою очередь были подразделены на 3 подгруппы по дате пребывания в зоне аварии (для выявления влияния радиационного фактора).

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью статистических пакетов: SPSS, MedCalc, StatSoft [2,9].

Результаты и обсуждение

Непосредственно после аварии при первичном врачебном обследовании ликвидаторов, принимавших участие в работах на ЧАЭС в 1986г. у 22,4% обследованных была выявлена гиперплазия ЩЖ I-II степени без нарушения функций. Это, по-видимому, не имеет отношения к воздействию радиации, так как полученная ликвидаторами доза внешнего облучения не способна вызвать существенных морфологических изменений ЩЖ за такой короткий срок. Выявленная при осмотре больных гиперплазия ЩЖ, по-видимому, была обусловлена наличием зубной эндемии и, очевидно, имела место и до аварии на Чернобыльской АЭС, и только тщательное врачебное обследование позволило ее выявить.

За более чем 30 лет, прошедших с момента Чернобыльской аварии, наблюдается повышение уровня эндокринных заболеваний у участников ликвидации ее последствий. К 2017г. процент заболеваемости по этой системе у армянских ликвидаторов составил 16,2% (рис.1). На рис. 1 представлена кривая экспоненциальной регрессии и соответствующая ей формула ($y=0.2849e^{0.1256x}$, где x – количество лет, пройденных со дня аварии, а y – % заболеваемости), позволяющая не только описать уровень эндокринных заболеваний в динамике, но и прогнозировать его дальнейшее повышение. В структуре эндокринных заболеваний у ликвидаторов наблю-

даются не только болезни ЩЖ (эутиреоз, диффузный и узловой зоб, гипотиреоз), но и сахарный диабет II типа, нарушение половой функции и др.

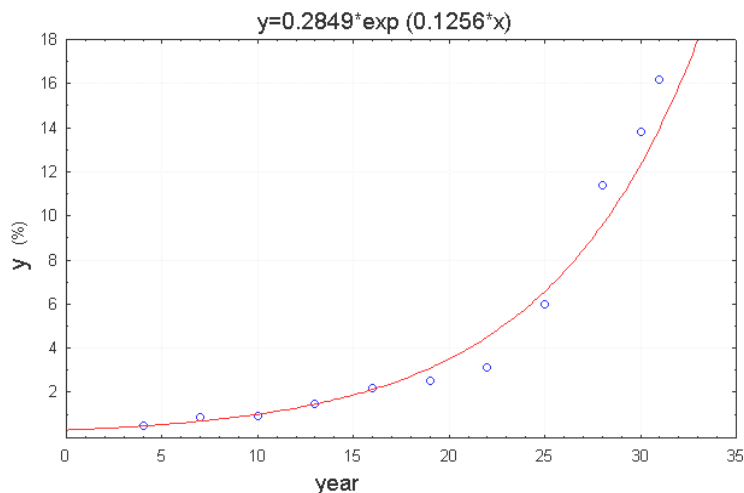


Рис. 1. Динамика эндокринных заболеваний у ликвидаторов

В результате воздействия радиоактивного йода на ЩЖ наблюдается изменение функциональной активности тиреоидной системы. Для оценки гормонального спектра проводится определение ТТГ, общего T_4 , общего T_3 и свободных фракций T_3 и T_4 [4].

Для оценки динамики изменения показателей T_3 , T_4 и ТТГ на протяжении более чем 30 лет исследования мы применили регрессионный анализ, получив формулы $T_3=1.47-0.014x$; $ТТГ=2.93-0.09x$; $T_4=121.7-0.52x$, где x – годы, прошедшие после аварии. 95% доверительный уровень охватывает все значения этих показателей. Исходя из формул, можно заключить, что происходит постепенное снижение этих 3 показателей, и прогнозировать дальнейшее уменьшение этих показателей по крайней мере в ближайшие 3-5 лет.

Известно, что характер изменений, происходящих в организме при избытке или недостатке гормонов ЩЖ, зависит от пола и возраста. Поэтому динамика изменения показателей тиреоидных гормонов у ликвидаторов представлена в следующих возрастных категориях: год рождения ликвидаторов 1930-1940гг., 1941-1950гг., 1951-1960гг., 1961-1970гг. Хотя статистически значимых различий в этих группах не было найдено, тем не менее тенденция к повышению тироксина и трийодтиронина и к понижению ТТГ с возрастом четко прослеживается.

Спустя год после возвращения ликвидаторов из аварийной зоны, прослеживалась тенденция, свидетельствующая о некоторой дозовой зависимости. Поэтому было решено использовать метод дисперсионного факторного анализа, дающего возможность разложить варьирование изу-

чаемого объекта на доли влияния радиационного и возрастного факторов. Нам удалось выявить доли влияния радиационного и возрастного факторов на изменение показателей T_3 , T_4 и ТТГ в динамике, на протяжении всех лет исследования.

Проведенный факторный анализ показал, что у ликвидаторов, работавших на реакторе непосредственно после аварии, имело место наибольшее повышение функции ЩЖ. Воздействие радиационного фактора на повышение этих 3 показателей проявлялось по-разному. Повышение радиационного фактора на показатель T_3 наблюдалось с 1988г. и продлилось до 1992г. Далее отмечен спад радиационного и повышение возрастного факторов, что согласуется с литературными данными [7,8]. Доли влияния радиационного фактора на T_4 и ТТГ с первого года послеаварийного периода имели достоверные значения (54,8% и 73,04% соответственно). Пик у T_4 наметился в 1990г. и далее происходило неуклонное снижение этого показателя. Более высокое значение доли влияния радиационного фактора на ТТГ сменилось резким спадом в следующие 2-3 года, затем наблюдалось повышение его значения до уровня 54,28%. Далее радиационный фактор плавно уменьшался, уступая возрастному фактору. В режиме «стек цветов» (рис.2) четко видно, что для этих 3 показателей в первые годы после аварии превалировало влияние радиационного фактора, а по прошествии лет возраст стал играть главенствующую роль.

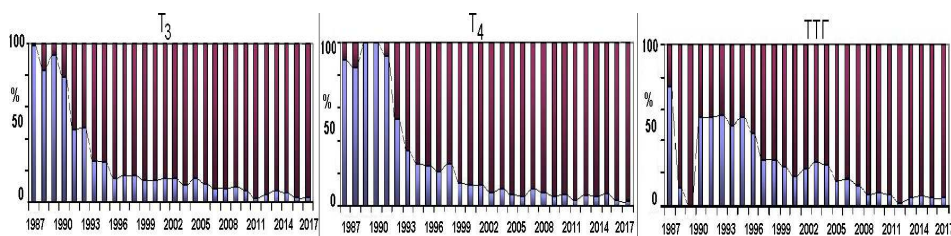


Рис. 2. Доли влияния радиационного и возрастного факторов на показатели T_3 , T_4 и ТТГ в режиме «стек цветов»

Наблюдаемые в течение первых месяцев после аварии изменения тиреоидной системы у ЛПА можно охарактеризовать как состояние эутиреоидной гипертироксинемии – повышение уровня общего тироксина в крови без клинических признаков гипертиреоза, которое с течением времени постепенно снижалось.

Изменения содержания в крови тиреотропина, не соответствующие закономерностям «обратной связи», свидетельствуют о наличии других, кроме тиреоидного, путей воздействия факторов аварии на тиреоидную систему. «Волну гипертироксинемии» через несколько месяцев после аварии можно интерпретировать как одно из проявлений эндокринной дезадаптации.

Уровень ТТГ отражает как состояние тиреоидной функции, так и гипоталамо-гипофизарной системы [4]. Тем не менее принято оценивать этот показатель в сочетании с изменениями T_3 и T_4 . Поэтому, чтобы оценить степень взаимовлияния этих показателей, был проведен мультирегрессионный анализ между показателями T_3 , T_4 и ТТГ в раннем и отдаленном периодах. Получены формулы регрессии $Z=3.25-0.136x-0.001y$ в раннем поставарийном периоде и $Z=2.29+0.681x-0.004y$ в отдаленном периоде, где соответственно x – T_3 , y – T_4 , а Z – ТТГ (рис. 3).

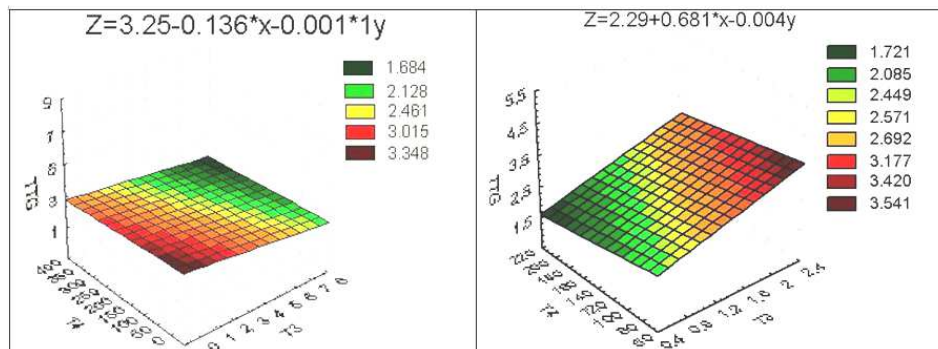


Рис. 3. Взаимовлияние T_3 , T_4 , ТТГ в раннем и отдаленном периодах после аварии

Был исследован также показатель свободного T_4 – часть тироксина, циркулирующая в крови в свободном, не связанном с белками состоянии. Именно эта фракция T_4 обеспечивает метаболическую активность гормона, т.е. влияет на клетки различных органов. Повышение содержания свободного T_4 отмечается при гипертиреозе – состоянии, при котором происходит усиленный синтез гормонов щитовидной железы. Согласно литературным данным, к уменьшению концентрации свободного тироксина могут приводить заболевания надпочечников с повышенным выбросом кортизола, а также значительный дефицит йода в организме. К сожалению, у нас этот показатель исследовался только в последние годы и не было возможности проследить динамику его изменения (среднее значение указано в таблице). В отдаленном поставарийном периоде наблюдается снижение уровня свободного тироксина – гипотиреоз. Нередко дефицит свободного T_4 связан с тиреоидитом – воспалительным заболеванием ЩЖ, в основе которого лежит инфекционный или аутоиммунный процесс.

Таблица

Изменение эндокринологических показателей в раннем и отдаленном поставарийном периоде

Показатели	Норма	Ранний период	Отдаленный период
Кальцитонин	10,0±1,3 пг/мл	18,08±3,75	9,587±2,497
Паратгормон	42,2±10,2 пг/мл	68,082±16,31	42,79±8,41
Прогестерон	3,81±0,26 нмоль/л	7,95±1,9	3,625±0,185
Тироксинсвязывающий глобулин	19,67±2,35 мкг/мл	12,475±2,63	18,19±0,37
Соматотропный гормон	1,01±0,02 нг/мл	1,3±0,21	1,1±0,57
Свободный T ₄	20,5±4,5 пмоль/л		15,1±3,4
Кортизол	470,1±28,2 нмоль/л	701.65±151.65	683.74±22.85
АКТГ	12,9±2,8 пг/мл	32,79±10,26	17,92±0,798
Пролактин	182,5±8,2 ммбета/л	183,3±11,42	149,49±12,44
Тестостерон	22,75±1,38 нмоль/л	20,78±3,01	18,06±2,059

Институтом клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН [10] была предложена стандартная схема диагностики гипотиреоза, которую мы представили в виде алгоритма модели (рис. 4). Согласно этому алгоритму, к концу исследований у ликвидаторов намечается тенденция к вторичному гипотиреозу, что можно объяснить наложением таких составляющих, как возрастные изменения, влияние эндемичного и радиационных факторов и др.

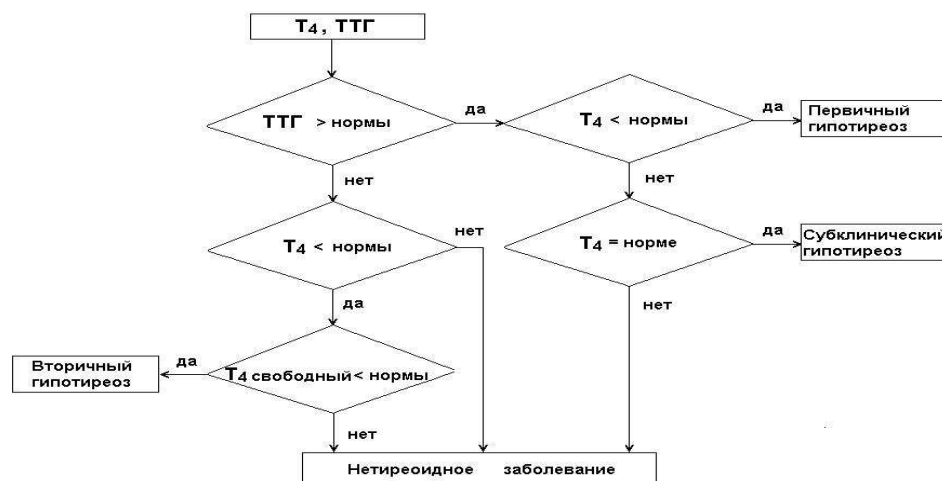


Рис. 4. Алгоритм диагностики гипотиреоза

Условия труда ЛПА в период с 1986-1987гг. были сопряжены с высокой степенью риска переоблучения и требовали максимальной концентрации физических и нервно-психических сил организма. Это приводило к быстрому переутомлению и нередко являлось причиной срыва компенсаторных возможностей нейроэндокринного аппарата у отдельных лиц. Процесс адаптации к стрессовым условиям требовал дополнительных энергетических затрат, которые обеспечиваются за счет повышения продукции АКТГ и кортизола [5,11].

При исследовании концентрации гормонов надпочечников в группе ЛПА и контрольной группе в 1987г. и спустя 5 лет после черновильской аварии выявлено, что хотя средняя концентрация кортизола в обеих исследуемых группах (контроль и ЛПА) находилась в диапазоне нормальных значений, в раннем поставарийном периоде наблюдалась тенденция к повышению ее у ЛПА и ее значение достоверно отличалось от контрольной ($p<0,05$). Значение АКТГ в раннем поставарийном периоде значительно (достоверно) отличалось от нормы (таблица). К отдаленному периоду различия между значениями АКТГ и кортизола у ЛПА и контрольной группы стали незначительными. И несмотря на относительную нормализацию уровней этих гормонов в отдаленном периоде, на всем протяжении исследований сохранялась прямая корреляционная связь между этими показателями ($r=0.998$), что вполне согласуется с мнением о том, что секреция кортизола стимулируется АКТГ.

Поскольку в раннем постчерновильском периоде заметна как дозовая (различие от года пребывания в зоне), так и возрастная зависимость изменения концентрации кортизола, мы попытались выявить доли влияния этих 2 факторов на изменение этого показателя с использованием дисперсионного факторного анализа и сравнить их с показателями, полученными в отдаленном поставарийном периоде.

В отдаленном периоде оба фактора утрачивают свое влияние на изменение концентрации кортизола. Процент долей влияния обоих факторов к концу исследований уменьшился больше, чем вдвое (радиационный – с 39,2 до 5,8%, возрастной – с 45,6 до 20,1%). Видимо, здесь срабатывают иные механизмы влияния на этот показатель.

Как видно из таблицы, в раннем поставарийном периоде наблюдалось повышение показателей кальцитонина, паратгормона, прогестерона, соматотропина. Наблюдалось повышение уровня тироксинсвязывающего глобулина.

В таблице приведены также результаты изменений показателей пролактина и тестостерона у ликвидаторов в раннем и отдаленном поставарийном периодах. Как видно из представленных данных, значения обоих показателей к концу исследований значительно ниже контрольных. Заниженность уровня показателей может быть объяснена уже переходом в

другую возрастную категорию (так как при физиологическом старении происходит постепенное снижение уровня половых гормонов).

В работе проведена оценка изменений эндокринологических показателей с применением методов системного анализа.

Проведенные многолетние исследования выявили, что происходит постепенное снижение T_3 , T_4 и ТТГ. Полученные формулы регрессии дают возможность прогнозировать дальнейшее уменьшение этих показателей по крайней мере в ближайшие 3-5 лет. Проведенный нами дисперсионный факторный анализ показал, что в первые годы после аварии преобладающее влияние на изменение этих показателей оказывал радиационный фактор, но по прошествии 30 лет доля влияния возрастного фактора стала более значимой.

Согласно алгоритму диагностики гипотиреоза, к концу исследований у ликвидаторов намечается тенденция к вторичному гипотиреозу, что можно объяснить наложением таких составляющих, как возрастные изменения, влияние эндемичного фактора и влияние радиационных факторов.

При исследовании концентрации гормонов надпочечников в группе ЛПА и контрольной группе в 1987г. и спустя 5 лет после чернобыльской аварии выявлено, что хотя средняя концентрация кортизола в исследуемых группах находилась в диапазоне нормальных значений, в раннем поставарийном периоде наблюдалась тенденция к повышению ее у ЛПА, и ее значение достоверно отличалось от контрольной ($p < 0,05$). Значение АКТГ в раннем поставарийном периоде значительно отличалось от контрольного, а к отдаленному периоду различия между значениями АКТГ и кортизола у ЛПА и контрольной группы стали незначительными. И несмотря на нормализацию уровней этих гормонов в отдаленном периоде, на всем протяжении исследований сохранялась прямая корреляционная связь между этими показателями ($r = 0.998$), это вполне согласуется с мнением, что секреция кортизола стимулируется АКТГ.

В отдаленном периоде происходит тенденция к нормализации, но некоторая заниженность уровня показателей может быть объяснена уже переходом в другую возрастную категорию, так как при физиологическом старении происходит постепенное снижение уровня половых гормонов.

Поступила 02.07.18

ՉԱԷԿ-ի վրարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած լիկվիդատորների ներգատիչ փոփոխությունների գնահատում

Ն.Մ. Հովհաննիսյան, Ա.Գ. Կարապետյան, Վ.Ս. Գրիգորյան

Հետազոտության նպատակն է ՉԱԷԿ-ի վրարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած լիկվիդատորների ներգատիչ փոփոխու-

թյունների հայտնաբերումը և գնահատումը ճառագայթային և ոչ ճառագայթային գործոնների ազդեցության՝ վաղ և հեռահար հետվթարային ժամանակահատվածում, ինչն իրականացվում էր համակարգային վերլուծության մեթոդների միջոցով:

Հրատարակվել են մի շարք գիտական աշխատանքներ՝ նվիրված ներզատիչ համակարգում խանգարումների հայտնաբերմանը ճառագայթման բարձր դոզաների դեպքում, իսկ ներզատիչ փոփոխությունների վրա փոքր դոզաների ազդեցությունը քիչ է ուսումնասիրված: Այդ պատճառով լիկվիդատորների ներզատիչ համակարգի փոփոխությունների դերն օրգանիզմում կենսաճառագայթային ներգործության զարգացման դեպքում գիտական հետաքրքրություն է ներկայացնում:

Կոռելյացիոն, դիսպերսիոն, ռեգրեսիոն վերլուծությունների արդյունքները ներկայացված են հոդվածում: Ներկայացված է նաև հիպոթիրեոզի մոդելը, որի համաձայն հեռահար ժամանակահատվածում լիկվիդատորների մոտ նկատվում է երկրորդական հիպոթիրեոզի միտում, ինչը ռադիացիոն, տարիքային և էնդեմիկ գործոնների համակցության հետևանք է:

Evaluation of Endocrine Changes in Liquidators of Chernobyl Nuclear Power Station

N.M. Hovhannisyan, A.G. Karapetyan, V.S. Grigoryan

The aim of the current research was the detection and assessment of endocrine dysfunctions of disaster fighters of Chernobyl nuclear power plant catastrophe depending on radiation and non-radiation factors in the early and distant post-disaster periods with the help of system analysis methods. One can come across works dedicated to the study of endocrine dysfunctions of organisms exposed to a high level of radiation, but there are not enough data about the changes in endocrine indices in the case of low level radiation. This is the reason why it is of interest to find out the role of endocrine indices in the development of radiobiological effects in the case of low dosage exposure with the help of system analysis methods in disaster fighters of Chernobyl nuclear power plant catastrophe (liquidators). The results of correlation, dispersion and multi regression analyses of endocrine indices are presented in the study. The hypothyroidism model is presented. According to this algorithm, by the end of researches at liquidators the tendency to secondary hypothyroidism is planned, that is possible imposing of such components as: age changes, influence of endemic and radiating factors.

Литература

1. *Акмаев И.Г.* Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной. Успехи физиол. наук, 1996, т.27, 2, с.3-20.
2. *Вуколов Э.А.* Основы статистического анализа, М., 2004.
3. *Лившиц В.А., Сидельникова В.И.* Медицинские лабораторные анализы. М., 2000.
4. *Никифоров А.М.* Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. СПб., 2002.
5. *Паиков А.А., Лялин А.И.* Системные механизмы дезадаптации и реадaptации человека в ситуации экзогенного стресса, возможные пути оказания помощи. Мат. IV Международной конференции «Социально-психологическая реабилитация населения, пострадавшего от экологических и техногенных катастроф». Минск, 1997.
6. *Романенко А.Е., Тронько Н.Д., Марков В.В.* Радиационная медицина в объективной оценке последствий Чернобыльской катастрофы. Международный журнал радиационной медицины, 2000, 1(5), с.3-25.
7. *Садвакасова Г.Е.* Возрастно-половые особенности параметров щитовидной железы у жителей Центрального Казахстана. Здоровоохранение Казахстана. Алматы, 1996, 2, с.27-28.
8. *Сейсембеков Т.З., Аканов Б.К., Садвакасова Г.Е.* Современные проблемы экологии Центрального Казахстана: Мат. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию КaрГУ им.Е.А.Букетова. Караганда, 1996.
9. *Славин М.Б.* Методы системного анализа. М., 1989.
10. *Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхарибова Ф.М., Мазурина Н.В.* Синдром гипотиреоза в практике интерниста. Метод. рук-во для врачей. М., 2002.
11. *Чаяло П.П.* Метаболические пострadiационные нарушения как основа развития нестохастических соматических последствий облучения. Мат. международной конференции «Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы», Киев, 1998.
12. *Orginazzi J.* Tempo med., 1986, 229, p.19-29.

УДК 612.821

Анализ корректирующего влияния пихтового масла на психофизиологические показатели студентов в условиях экспериментального стресса

Э.С. Геворкян, Н.Н. Ксаджикян

*Ереванский государственный университет, биологический факультет,
кафедра физиологии человека и животных
0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1*

Ключевые слова: функциональное состояние, физическая нагрузка, ароматерапия, спектральные показатели ритма сердца

В современном обществе наблюдается выраженное повышение интереса физиологов, гигиенистов и врачей к проблеме формирования и профилактики психофизиологических сдвигов в состоянии здоровья молодежи, поскольку новые методы, средства, формы и принципы обучения, используемые в современных учебных заведениях, оказывают существенное влияние на интеллектуальный статус и функциональное состояние (ФС) учащихся [2,4]. Физиология труда располагает множеством рекомендаций, направленных на оптимизацию режимов труда и отдыха, укрепление здоровья, повышение работоспособности учащихся. Корректирующие технологии включают целый арсенал как традиционных, так и современных методов коррекции, среди которых аэро-, рефлексо-, климато-, фито-, водо-, крио-, ароматерапия, физические упражнения и другие [5,6,8]. Одним из наиболее эффективных и исследованных путей расширения функциональных резервов организма является физическая активность [1,3]. Последняя способствует активации иммунных процессов в организме, повышает работоспособность и тонус сердечно-сосудистой системы (ССС). Однако физическая нагрузка не может рассматриваться исключительно в качестве позитивного фактора. Согласно клиническим данным, нормальная реакция здоровых людей, например, на велоэргометрическую нагрузку, предусматривает восстановление частоты сердечных сокращений (ЧСС) и остальных показателей ритма сердца практически до исходного уровня на 7-й минуте пострезультатного восстановительного периода [6]. Скорость восстановления и степень выраженности сдвигов в пострезультатный период являются показателями “физиологической стоимости” выполняемой нагрузки. В исследованиях ряда авторов, проведенных в группе спортсменов-спринтеров, показан положительный

эффект воздействия ароматических масел на вегетативный баланс, двигательную активность, самочувствие, активность, настроение (САН), время сенсомоторной реакции [7,13], однако указанные изменения возникали быстро и сохранялись непродолжительно. Показано также, что некоторые ароматические вещества участвуют в модуляции активности эндокринной и ферментативной систем [8], повышают уровень клеточного и гуморального иммунитета [3]. Так, установлено, что 3-дневные поездки по лесу, рассматриваемые как аналог ароматерапии, у взрослых практически здоровых мужчин приводят к активации иммунной системы и понижению уровня адреналина в крови [15]. Воздействие на студентов на протяжении сессии эфирных масел усиливает парасимпатические влияния на сердечный ритм и понижает уровень психоэмоционального напряжения [14]. Ингаляции запахами апельсина уменьшают негативные сдвиги ряда психологических показателей (тревожности, напряжения, торможения) и физиологических реакций (частоты сердечных сокращений и напряжения мышц) при экспериментальном стрессе [12]. Показано также, что сеансы ароматерапии у взрослых здоровых людей способствуют понижению уровня тревожности и чувства усталости, положительно сказываются на настроении [17].

Ранее в качестве вегетативных коррелятов интеллектуального, умственного и психоэмоционального напряжения традиционно анализировались два основных параметра деятельности сердечно-сосудистой системы – частота сердечных сокращений и величина артериального давления. С внедрением в практическую кардиологию метода математического анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) стало возможным оценивать роль симпатического и парасимпатического контуров в регуляции сердечной деятельности. В данной работе представлены результаты изучения роли сенсорных потоков (эфирных масел) в коррекции сдвигов, наблюдаемых в показателях ССС студентов под воздействием велоэргометрической нагрузки.

Материал и методы

Изучено ФС ССС 30 здоровых студенток (19-22 лет) биологического факультета Ереванского государственного университета по ЧСС, интегральным и спектральным показателям активности регуляторных механизмов ритма сердца при велоэргометрической нагрузке и ароматокоррекции наблюдаемых при этом сдвигов в условиях применения пихтового масла. В учебной нагрузке испытуемых отсутствовали уроки физкультуры и они не занимались в спортивных секциях. В качестве контроля служили показатели 40 ранее обследованных нами студенток того же возраста, которые при велоэргометрической нагрузке не подвергались ароматокоррекции [1]. В исследовании использовалось чистое ароматическое масло пихты (произ-

водитель ООО “Натуральные масла”, г.Солнечногорск, ТУ9158-004-08628011-00). Предварительно проведенное тестирование показало положительное восприятие апробируемого запаха всеми испытуемыми. Пихта с древнейших времен применялась в народной медицине как противовоспалительное, антисептическое и общеукрепляющее средство. Эфирное масло пихты сибирской является основным компонентом бальзама «Хвойный дар». Это сложное органическое соединение из множества составляющих, основными из которых являются: борнилацетат, сантен, пинен, камфены, фелландрен и изоборнеол [6].

Обследования студентов проводились по следующему графику: 1 – до физической нагрузки (состояние физиологической нормы); 2 – непосредственно после 15-минутной тренировки на велотренажере марки “Proteus Рес 3320”, сопровождаемой аромакоррекцией; 3 – на 15-й минуте постнагрузочного периода. Аромакоррекция осуществлялась открытым способом – методом холодной ингаляции. Согласно литературным данным, оптимальный эффект воздействия эфирных масел наблюдается в интервале 5-15-минутной экспозиции [7]. Регистрация и анализ ЭКГ осуществлялись аппаратно-программным комплексом, объединяющим портативный электрокардиограф марки “Bio-Arm 001”, персональный компьютер и программу автоматической регистрации и анализа ЭКГ методом вариационной пульсометрии по параметрам сердечного ритма. Анализ ЭКГ проводился в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологии и Северо-Американской ассоциации электрофизиологии и кардиоритмологии. Исследованы статистические (pNN_{50} – процент от общего количества последовательных R-R интервалов, значения которых были выше 50 миллисекунд; RMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар кардиоинтервалов), гистографические (коэффициент вариации исследуемого массива кардиоинтервалов – V_k ; мода – M_o , наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервалов; амплитуда моды – A_{M_o} , число кардиоинтервалов, соответствующее значению моды в % к общему объему выборки; вариационный размах – ΔX , разница между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов), интегральные (индекс напряжения – ИН, индекс вегетативного равновесия – ИВР, вегетативный показатель ритма – ВПР, показатель адекватности процесса регуляции – ПАПР) и спектральные показатели ВРС: HF (%) – мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц; дыхательные волны вагусной природы); LF (%) – мощность спектра в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц; волны, отражающие активность вазомоторного центра); VLF (%) – мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц; волны, отражающие активность надсегментарных гипоталамических центров); TP (mc^2) – общая мощность спектра ВРС; LF/HF – индекс симпато-вагусного баланса.

Предварительно проводилось психологическое тестирование студентов с выявлением уровня их личностной тревожности (ЛТ) по Спилбергеру-Ханину, по специальной тест-анкете рассчитывался также показатель САН [13]. Согласно опроснику Айзенка определялась принадлежность испытуемых к интро- и экстравертам, рассчитывался уровень их нейротизма.

Математико-статистическая обработка результатов экспериментальных исследований предусматривала вычисление средней величины и ее ошибки ($M \pm m$). Оценка средней величины и достоверности ситуационных сдвигов исследованных показателей осуществлялась методом дисперсионного анализа, с учетом t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При исходном обследовании испытуемых было установлено, что большинство из них имели определенные признаки эмоционального напряжения. Психологическое тестирование студенток, проведенное в относительно спокойный день учебного семестра, до начала экспериментов, показало, что у 45,5% испытуемых был высокий уровень ЛТ, 45,5 % – средний и лишь 9,09% испытуемых имели низкий уровень ЛТ. Из студентов с высоким уровнем ЛТ 20,0% были интровертами со средним уровнем нейротизма, 60,0% – экстравертами с высоким уровнем нейротизма нестабильного типа, 20,0% – амбивертами со стабильным уровнем нейротизма. Среди испытуемых со средним уровнем ЛТ 80,0% были экстравертами (50,0% – сангвиники, 50,0% – холерики) со средним и стабильным уровнем нейротизма, а 20,0% – амбивертами с высоким уровнем нейротизма. Студентки с низким уровнем ЛТ относились к группе экстравертов-сангвиников с низким уровнем нейротизма. При этом всем испытуемым, независимо от их психологического типа, согласно опроснику САН, был характерен нормальный уровень самочувствия, активности и настроения ($C=5.6 \pm 0.12$; $A=5.4 \pm 0.18$; $H=5.7 \pm 0.2$). После 15-минутной физической нагрузки и ароматерапии наблюдались некоторые сдвиги в уровне составляющих САН, которые в основном затрагивали показатели самочувствия и активности ($C=5.1 \pm 0.16$; $A=5.0 \pm 0.13$). Уровень настроения испытуемых понижался незначительно. Последнее может являться результатом релаксирующего влияния пихтового масла на фоне утомления, слабой тренированности студентов и их недостаточной двигательной активности. Уровень ЛТ значимых изменений не претерпевал.

Ранее нами было установлено, что при отсутствии корригирующих факторов (контрольная группа) работа на велотренажере (нагрузка 3-й степени) сопровождается значительными сдвигами всех исследованных показателей ритма сердца, большинство из которых сохранялись на 5- и 15-й минуте постнагрузочного периода [1]. Наблюдаемое после физи-

ческой нагрузки выраженное напряжение активности симпатических механизмов регуляции ритма сердца (повышение ИН более чем в 3 раза) сопровождалось достоверным повышением уровней ИВР, ПАПР, ВПР, АМО соответственно на 252.79%; 56.19%; 229.69%; 29.11% ($p < 0.001$). Изменение вегетативного баланса организма проявлялось также в показателях спектрального анализа кардиоинтервалограмм испытуемых. Нагрузка на велотренажере приводила к значительному понижению мощности суммарного спектра активности регуляторных механизмов ритма сердца ($TP, мс^2$) с $1774.01 \pm 93.90 мс^2$ до $780.40 \pm 20.01 мс^2$ ($p < 0.001$, понижение на 66.9%), что отражает влияние автономной нервной системы на сердечный ритм. Подобное уменьшение общей спектральной мощности свидетельствует, что адаптационные возможности испытуемых после 15-минутной нагрузки на велотренажере практически исчерпываются. Свидетельством последнего является также понижение значений $RMSSD$, pNN_{50} , отражающих активность парасимпатических механизмов ВНС и повышение уровня симпато-парасимпатического коэффициента LF/HF на 187.8% ($p < 0.001$) (табл.1).

Таблица 1

Изменение показателей ритма сердца студентов при велоэргометрической нагрузке

Показатели	1	2	3
M_O (сек)	0.68 ± 0.02	$0.56 \pm 0.02^{***}$	$0.63 \pm 0.02^{**}$
AM_O (%)	54.76 ± 4.21	$70.70 \pm 5.31^{**}$	$58.15 \pm 4.11^*$
ΔX (сек)	0.30 ± 0.02	$0.17 \pm 0.02^{**}$	$0.25 \pm 0.02^{***}$
V_K (усл.ед.)	7.87 ± 0.43	$5.49 \pm 0.70^{***}$	$7.58 \pm 0.75^{**}$
ЧСС (уд/мин)	$86,40 \pm 2,30$	$105,51 \pm 2,39^{***}$	$93,40 \pm 2,09^{***}$
ИН (усл.ед.)	$141,21 \pm 13,57$	$444,92 \pm 75,31^{**}$	$206,80 \pm 29,41^{**}$
ВПР (усл.ед.)	$5,59 \pm 0,48$	$12,84 \pm 2,21^{***}$	$7,72 \pm 0,78^{**}$
ПАПР (усл.ед.)	$80,99 \pm 6,47$	$126,50 \pm 8,01^{***}$	$93,31 \pm 8,01^{***}$
ИВР (усл.ед.)	$193,21 \pm 15,56$	$488,40 \pm 77,14^{**}$	$257,60 \pm 33,89^{**}$
TP ($мс^2$)	$1774,01 \pm 93,90$	$780,40 \pm 22,01^{***}$	$1662,10 \pm 45,51^{**}$
HF (%)	$34,20 \pm 3,67$	$29,15 \pm 5,69$	$26,34 \pm 2,12$
LF (%)	$46,85 \pm 1,81$	$58,15 \pm 2,34^{**}$	$60,20 \pm 3,24$
VLF (%)	$16,27 \pm 3,76$	$13,75 \pm 2,07$	$13,53 \pm 2,55$
LF/HF	$1,64 \pm 0,17$	$3,08 \pm 0,45^{**}$	$2,99 \pm 0,56$
pNN_{50}	14.25 ± 3.71	$3.59 \pm 1.25^{**}$	5.19 ± 1.41

Примечание. Здесь и в табл. 2: 1 – норма, 2 – непосредственно после 15-минутной нагрузки на велотренажере (3-й уровень нагрузки), 3 – на 15-й минуте постнагрузочного периода. Достоверность полученных данных: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Спектральный анализ нейровегетативной регуляции ритма сердца испытуемых экспериментальной группы, по сравнению с контрольной, при аналогичной интенсивности и длительности нагрузки показал зна-

чительно менее выраженные сдвиги исследованных параметров. Так, после физической нагрузки и ароматерапии в экспериментальной группе наблюдалось повышение мощности спектра волн низких (LF) и очень низких частот (VLF) на 10,0% и 46,8% (табл.2) относительно исходных значений, что указывает на то, что процесс регуляции сердечного ритма начинает осуществляться за счет активации центральных и симпатических механизмов, характеризующих состояние системы регуляции сосудистого тонуса. Об этом свидетельствовало также уменьшение (на 42,8%, $p<0,05$) спектра высокочастотного компонента HF CP и повышение на 44,0%, $p<0,02$ индекса симпато-вагусного баланса – LF/HF. Тем же может быть интерпретировано и наблюдаемое после физической нагрузки несколько менее выраженное понижение значений маркеров парасимпатической нервной системы – Мо, Δх на 16,3%, $p<0,001$, и 13,8%, а также повышение уровня АМо на 19,3%, $p<0,05$. Аналогичным был и характер динамики ИН, который после физической нагрузки превысил свое фоновое значение лишь на 66,5%, $p<0,02$. Значения ПАПР, ИВР, ВПР возросли соответственно на 41,6%; 41,0%; 47,7% ($p<0,01$ – $p<0,001$). Вместе с изменением других показателей variability сердечного ритма последнее указывает на преобладание активности центральных механизмов регуляции сердечного ритма над автономными, которое является индикатором усиления в работе симпатической системы и понижения вагусных влияний (табл.2).

Таблица 2

Изменение показателей ритма сердца студентов при велоэргометрической нагрузке и ароматерапии маслом пихты сибирской

Показатели	1	2	3
ИН(усл.ед.)	182.4±29.9	303.7±45.54 **	195.4±26.53 **
АМо(%)	68.23 ±4.19	81.38 ±4.18 *	77.85 ±3.38 *
ΔX(сек)	0.29 ±0.02	0.25 ±0.02	0.31 ±0.03
Мо(сек)	0.74 ±0.03	0.62 ±0.05***	0.76 ±0.05***
RMSSD	34.69 ±2.57	25.54 ±2.89**	30.23 ±2.52**
pNN ₅₀	13.49 ±2.34	10.75 ±2.91	13.4 ±3.06
Vk(усл.ед.)	8.39 ±0.59	7.61 ±0.67	8.42 ±1.10
ПАПР(усл.ед.)	95.46 ±8.76	135.2 ±7.96***	106.3 ±6.58***
ИВР(усл.ед.)	255.1 ±32.1	359.7 ±45.4	279.4 ±33.8
ВПР(усл.ед.)	5.07 ±0.51	7.49 ±0.99**	4.97 ±0.61 **
TP(мс ²)	1868 ±293.8	1143 ±190.4	1793 ±583.5
VLF (%)	11.56 ±3.26	16.97 ±3.22*	9.68 ±3.01*
LF (%)	56.38 ±3.95	62.0 ±3.02	59.77 ±4.27
HF(%)	33.84 ±4.87	19.38 ±2.75*	29.08 ±5.06*
LF/HF	2.95 ±0.59	4.25 ±0.57**	2.40 ±0.37**

Свидетельством ослабления активности вагуса являлось также понижение значений RMSSD, pNN_{50} , V_k (26.4%, $p < 0,01$; 20.4%; 9.3%, $p < 0,01$). Относительно малая вариабельность интегральных и спектральных показателей активности регуляторных механизмов ритма сердца испытуемых экспериментальной группы, наблюдаемая после велоэргометрической нагрузки, свидетельствует, что повышение активности СНС, характерное для ситуации физического напряжения, в данном случае ограничивается ароматокоррирующим воздействием масла пихты сибирской. Положительное влияние ароматокоррекции прослеживалось и в динамике психологических показателей студентов экспериментальной группы. На 15-й минуте постнагрузочного периода (после физической нагрузки и ароматокоррекции) наблюдалась значительная активация парасимпатического контура регуляции ритма сердца, что сопровождалось достоверным понижением уровня маркеров активности симпатического контура (ИН, АМо, ПАПР, ИВР, ВПР, LF, VLF) и степени преобладания симпатического отдела над парасимпатическим (LF/HF). Последнее свидетельствует о релаксирующем влиянии пихтового масла на состояние ЦНС и ССС студентов при физической нагрузке. Все исследованные нами параметры ССС на 15-й минуте после сеанса физической нагрузки и ароматокоррекции колебались в пределах своих показателей в норме (табл. 2). Полученные нами результаты соответствуют данным ряда авторов, которые под воздействием запаха бергамота у учителей средней школы, после воздействия учебной нагрузки, наблюдали понижение составляющих артериального давления, ЧСС, увеличение мощности HF компонента и нормализацию мощности LF, что свидетельствует о понижении симпатических, усилении парасимпатических влияний в регуляции вегетативных функций и ослаблении степени психоэмоционального напряжения [10]. Аналогичные изменения в регуляции ритма сердца выявлены и при вдыхании аромата лаванды [11]. Установлено, что эффект пролонгированного обонятельного воздействия на регуляцию сердечного ритма зависит также от исходного уровня баланса вегетативных влияний и проявляется в гомеостатической оптимизации симпатических и парасимпатических модуляций. Как свидетельствуют полученные нами данные, наиболее выраженное влияние аромата пихты наблюдается в динамике показателей студентов с исходным преобладанием симпатического тонуса (симпатотоников и нормотоников).

Пихтовое масло улучшает процессы проводимости в миокарде, снижает функциональные нарушения, особенно при физических нагрузках, стимулирует периферическое кровоснабжение тканей за счет снижения минутного объема сердца и периферического сопротивления, при неизменности ударного объема сердца. Курс ароматерапии положительно влияет на показатели ЭКГ. Бесценна его роль в восстановлении умственной и физической работоспособности, выравнивании психоэмоциональ-

ного состояния при синдроме хронической усталости [6]. Однако механизм влияния ароматических веществ на организм еще окончательно не изучен. Показано, что на фоне релаксации, одновременно наблюдается метаболическая активация нескольких структур головного мозга – орбитофронтального региона, поясной извилины, ствола мозга, таламуса, мозжечка и понижение активности в пре- и постцентральной извилине и фронтальных полях [9]. Формирование модулирующих эффектов запахов на физиологические системы организма обусловлено также изменением активности лимбических структур мозга, включением симпато-адреналовой системы [18]. Согласно В.В. Николаевскому [6], стимуляция обонятельной сенсорной системы ароматическими веществами может сопровождаться изменением активности медиаторных катехоламин-, серотонин-, эндорфинергических звеньев ЦНС. В связи с этим возможен непосредственно химический механизм воздействия запахов. Молекулы пахучих веществ всасываются в капилляры слизистой оболочки носа, а оттуда уже в общий кровоток. Кроме этого показано изменение ФС стенок периферических сосудов сразу после вдыхания ароматических веществ [16]. Анализ результатов наших исследований свидетельствует, что пихтовое эфирное масло оказывает корректирующее влияние на ФС и показатели ССС студентов при физической нагрузке на велотренажере и способствует быстрому восстановлению их уровня в постнагрузочный период. Однако эффекты и физиологические механизмы корректирующего влияния различных ароматических веществ и их смесей на ФС человека при различного вида деятельности исследованы еще недостаточно. Требуется дальнейшего детального научного обоснования также выбор вида ароматического вещества, его концентрации, продолжительности и целей воздействия, исходя из биологической индивидуальности человека.

Таким образом, масло пихты сибирской, оказывая ароматокорректирующий эффект, купирует инициируемое физической нагрузкой повышение активности симпатических влияний на сердечный ритм, способствуя тем самым быстрому восстановлению функционального состояния организма после нагрузки. Наиболее выраженное влияние аромата пихты наблюдается в динамике показателей студентов с исходным преобладанием симпатического тонуса (симпатотоников и нормотоников).

Поступила 25.07.18

Եղևնու եթերայուղի շտկող ազդեցությունն ուսանողների հոգեֆիզիոլոգիական ցուցանիշների վրա փորձարարական սթրեսի պայմաններում

Է.Ս. Գևորգյան, Ն.Ն. Քսադիկյան

Հեծանվաչափական ծանրաբեռնվածության պայմաններում ուսումնասիրվել է ուսանողների հոգեֆիզիոլոգիական, ինչպես նաև սրտի ռիթմը կարգավորող մեխանիզմների սպեկտրային և ինտեգրալային ցուցանիշների փոփոխությունների դինամիկան սիրիքյան եղևնու եթերայուղի սառը ինհալացիայի և հետծանրաբեռնվածության վերականգնողական շրջանի 15-րդ րոպեին:

Ցույց է տրվել, որ եղևնու եթերայուղը շտկող ազդեցություն է ունենում ուսանողների սիրտ-անոթային համակարգի (ՄԱՀ), օրգանիզմի գործառական վիճակի (ԳՎ) ցուցանիշների վրա և հեծանվաչափի ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո նպաստում է նրանց մակարդակի արագ վերականգնմանը:

Analysis of the Corrective Influence of Fir Oil on the Psychophysiological Indicators of Students under Experimental Stress

E.S. Gevorgyan, N.N. Ksadjikyan

The dynamics of psychological as well as spectral and integral indicators of regulatory mechanisms of cardiac rhythm of students with bicycle exercise load in cold Siberian fir oil inhalation, and at the 15th minute after the tension. It is shown that fir essential oil has a corrective effect on the performance of functional condition and cardiovascular system of students and after exercise on a stationary bike contributes to the rapid restoration of their level.

Литература

1. *Геворкян Э.С., Минасян С.М., Абраамян Э.Т.* Изучение степени толерантности сердечно-сосудистой системы студентов к велоэргометрической нагрузке. Валеология, Ростов н/Д, 2013, 3, с. 61-67.
2. *Гулин А.В., ШUTOва С.В., Муравьева И.В.* Особенности сенсомоторного реагирования студентов на различных этапах обучения в вузе. Вестник ТГУ, 2012, т.17, вып.3, с.944-947.
3. *Макарова З.С., Голубева Л.Г.* Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей в дошкольных учреждениях. М., 2004.
4. *Маренкова И.Б.* Проектирование развития интеллектуальных способностей обучающихся профильной школы. Вестник ТГУ, 2012, т.17, вып.2, с.802-804.

5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца; опыт практического применения метода. Иваново, 2002.
6. Николаевский В.В. Ароматерапия. М., 2000.
7. Попов В.М., Сентябрьев Н.Н., Мандриков В.Б. Динамика функционального состояния организма и характеристик анаэробной работоспособности бегунов-спринтеров при воздействии эфирных масел. Научно-теоретический журнал „Ученые записки“, 2011, т.75, 5, с.96-100.
8. Шутова С.В. Немедикаментозная оптимизация функций мозга у студентов при адаптации к условиям обучения в вузе. Тамбов, 2012.
9. Baraniuk J.N., Merck S.J. Neuroregulation of human nasal mucosa // Ann. N. Y. Acad. Sci., 2009, 1170, p. 604-609.
10. Chang K.M., Shen C.W. Aromatherapy benefits autonomic nervous system regulation for elementary school faculty in Taiwan // Evid. Based. Complement. Alternat. Med., 2011, 946537. Epub 2011, Apr. 10.
11. Duan X., Tashiro M., Wu D., Yambe T., Wang Q., Sasaki T., Kuma-gai K., Luo Y., Nitta S., Itoh M. Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion // Technol. Health Care., 2007, V. 15 (2), p. 69-78.
12. Goes T.C., Antunes F.D., Alves P.B., Teixeira-Silva F. Effect of sweet orange aroma on experimental anxiety in humans // J. Altern. Complement. Med., 2012, Jul. 31; [Epub ahead of print].
13. Kaïdalin V.S., Kamchatnikov A.G., Sentiabrev N.N., Katuntsev V.P. The effect of sensory stimuli of varying modality on the human body functioning and indices of tense muscular activity // Aviakosm. Ekolog. Med., 2007, V. 41 (4), p. 34-38.
14. Komarova I.A., Avilov O.V. Individual olfactory responses of students repeatedly exposed to essential oils // Vopr. kurortol. fizioter. lech. fiz. kult., 2009, № 2, p. 33-36.
15. Li Q. Effect of forest bathing trips on human immune function // Environ. Health Prev. Med., 2010, V. 15 (1), p. 9-17.
16. Shimada K., Fukuda S., Maeda K., Kawasaki T., Kono Y., Jissho S., Taguchi H., Yoshiyama M., Yoshikawa J. Aromatherapy alleviates endothelial dysfunction of medical staff after night-shift work: preliminary observations // Hypertens. Res., 2011, V. 34 (2), p. 264-267.
17. Takeda H., Tsujita J., Kaya M., Takemura M., Oku Y. Differences between the physiologic and psychologic effects of aromatherapy body treatment // J. Altern. Complement. Med., 2008, V. 4 (6), p. 655-661.
18. The Healing Power of Aromatherapy: The Enlightened Person's Guide to the Physical, Emotional and Spiritual Benefits of Essential Oils. Rocklin: Prima Publishing, 1996.

УДК 612.741.61:612.885+613.71

Значение изометрических напряжений в мышечной деятельности человека

М.Г. Агаджанян, Л.Г. Пилосян

*Армянский медицинский институт
0087, Ереван, ул.Титоградян, 14а*

Ключевые слова: статическая мышечная деятельность, проприоцепция, изометрическое сокращение, вегетативное обеспечение, физические упражнения

Двигательная активность является одним из главных факторов здоровья человека и мощным стимулятором жизни. Гипокинезия современного человека опасна тем, что препятствует двигательному развитию и совершенствованию адаптационных реакций организма: не обеспечивает усиления обмена веществ, не приучает органы к активной работе и участию в компенсаторных реакциях, снижает экономичность деятельности сердечно-сосудистой системы и всего организма. Мышечная же деятельность, как динамическая, так и статическая, способствует целому ряду положительных преобразований: стимулируется и активизируется обмен веществ, кровообращение, улучшается регуляция нервной системы, деятельность эндокринных желез, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, облегчается выведение шлаков, повышается настроение, улучшается самочувствие, возрастает диапазон адаптационных сдвигов организма.

В последнее десятилетие в связи с развитием сети фитнес клубов интерес населения к физической активности возрос, однако уровень осведомленности о мышечной деятельности, особенно статической, о целесообразности и правильности использования различных нагрузок и упражнений оставляет желать лучшего. Приобщение населения к физической активности должно быть основано на совместных усилиях медицинских работников и специалистов физической культуры, и обеспечение здоровья здорового человека должно стать одним из приоритетных направлений современной профилактической медицины.

Исходя из вышеизложенного, мы задались *целью* подчеркнуть значимость изометрических напряжений в жизнедеятельности человека.

Как известно, мышечная система играет большую роль в строении тела человека, деятельности опорно-двигательного аппарата и всех систем

организма, прямохождении, сохранении равновесия и обеспечении физической силы человека. Чувство положения тела в пространстве, чувство движения и чувство силы обеспечивается благодаря проприорецепторам, расположенным в мышечно-суставном аппарате [14]. В условиях нормальной жизнедеятельности организма проприорецепция преобладает над другими видами афферентных раздражителей, существенно влияя на физиологические процессы. Наибольшего интереса заслуживают *тельца Гольджи-Маццони*, расположенные между сухожилием и мышцей, и нервно-мышечные веретена, расположенные в мышцах. Импульсы, исходящие из этих проприорецепторов, передаются быстро проводящими миелинизированными волокнами, а импульсы, исходящие из проприорецепторов фасций, суставов и глубоких слоев соединительной ткани, проводятся по менее миелинизированным волокнам. При этом только небольшая часть импульсов достигает уровня коры головного мозга и осознается. Большинство же импульсов служат для автоматического контроля двигательной активности, а также статических рефлексов, противостоящих силе тяжести. Кроме этого, осуществляется сложная межсистемная регуляция физиологических функций, в частности, имеется тесная связь между мышечной деятельностью и функциями всех органов и систем. По А.А.Ухтомскому, без мышечно-суставного аппарата не обходится ни одна существенная физиологическая функция и акт поведения организма. Проприорецептивные импульсы посредством рефлексов через центры вегетативной нервной системы регулируют деятельность внутренних органов и обмен веществ. Эту взаимосвязь объясняет теория моторно-висцеральных рефлексов, разработанная М. Р. Могендовичем [5].

Мышечная деятельность человека происходит в смешанном режиме с превалированием или динамического, или статического мышечного сокращения и различиями в их вегетативном обеспечении. Мышечная деятельность динамического характера сопровождается как физиологическими и биохимическими изменениями, так и выполнением механической работы, связанной с перемещением массы собственного тела или отдельных его частей в пространстве. При мышечной деятельности статического характера, с точки зрения физики, внешняя механическая работа практически сводится к нулю. При этом происходят активные физиологические процессы, которые протекают в нервно-мышечном аппарате и ЦНС и обеспечивают поддержание напряженного состояния мышц.

Сохранение естественной позы человека, поддержание определенного положения тела или его частей в повседневной жизни происходит благодаря тоническим статическим напряжениям. При лежании усилия мышц минимальны, сидение требует напряжения мышц туловища и шеи, а стояние — из-за высокого положения общего центра тяжести и малой опоры — значительных усилий антигравитационных мышц-разгибателей задней поверхности тела [10]. Тонические изометрические сокращения

мышц экономичны и малоутомительны несмотря на то, что даже при неподвижной позе в связи с актом дыхания и другими причинами происходят постоянные взаимные смещения звеньев тела относительно друг друга, изменяющие статику, что приводит к необходимости непрерывного динамического приспособления уравнивающих мышечных моментов. Более утомительны тетанические сокращения мышц, которые обеспечивают статические напряжения по удержанию предметов труда в быту, в трудовой и спортивной деятельности.

Удержание равновесия требует большого напряжения, поскольку управление равновесием и выполнение любого движения в основном подчинены преодолению силы притяжения Земли. Основными регуляторами равновесия являются мышечные и вестибулярные рецепторы. Бег, ходьба и другие действия, даже стояние на месте требуют постоянных усилий для удержания равновесия тела в нужной позе. Чем выше тренированность, тем легче человек приспособливает свои движения и положение тела к изменяющимся условиям [6].

Силовые способности человека характеризуются большим мышечным напряжением, которое определяется физиологическим поперечником мышцы и функциональными возможностями нервно-мышечного аппарата. Собственно мышечная сила – это способность человека преодолевать внешнее сопротивление или противостоять ему за счет изометрических мышечных напряжений.

Изометрическое напряжение мышцы увеличивается также при статической растяжке по мере медленного и осторожного растягивания мышцы, что регулируется нервно-мышечными веретенами. При сильном и резком удлинении мышцы сигнал от веретен вызывает защитный рефлекс растяжения и мышца самопроизвольно сокращается в попытке помешать удлинению. При растягивании сначала вытягиваются мышечные волокна, а затем в направлении вытягивающего усилия выравниваются коллагеновые волокна. Это позволяет упорядочить волокна в направлении растяжения, благодаря чему восстанавливается здоровая структура ткани.

Изометрические сокращения сопровождаются непрерывным потоком проприоцептивной афферентации, быстрым утомлением нервных клеток в условиях непрерывной деятельности двигательных нервных центров, обеспечивающей постоянное мышечное напряжение, и вызывают выраженные процессы торможения в ЦНС. Этим определяется невозможность долго выдерживать статическое напряжение. Активизирующаяся при изометрических упражнениях проприоцепция посредством ЦНС, главным образом ее надсегментарных уровней, адаптирует вегетативную сферу к потребностям скелетной мускулатуры, тогда как интероцепция лишь восстанавливает гомеостаз.

Вегетативное обеспечение статической деятельности характеризуется рядом особенностей [9]. При статической работе повышается обмен

веществ, увеличивается расход энергии, хотя и в меньшей степени, чем при *динамической работе*. Возникающая в ЦНС доминанта оказывает тормозящее влияние на другие нервные центры, в частности, на центры дыхания и сердечной деятельности. Кровообращение в работающих мышцах затрудняется, происходит уменьшение в них объемного кровотока, уменьшение поступления кислорода и переход на анаэробное энергетическое обеспечение с накоплением большого количества молочной кислоты, пропорционально величине статического напряжения. Несмотря на сравнительно небольшую величину кислородного запроса, он лишь незначительно покрывается во время самого статического упражнения.

После окончания статического усилия возбудимость центров регуляции дыхания и кровоснабжения повышается. Возрастают сердечная производительность и газообмен, увеличивается потребление кислорода. Таким образом происходит запаздывание разворачивания вегетативных сдвигов, максимум которых приходится не на время статического усилия, а на первые минуты восстановительного периода (феномен Линдгарда) [8]. После выполнения статической работы продукты анаэробного мышечного обмена свободно выносятся в общий круг кровообращения. Активизируется буферная функция крови, связывание избытка молочной кислоты бикарбонатами приводит к увеличению содержания CO_2 в крови и усилению дыхания, активизируется метаболизм. После упражнений в изометрическом режиме отчетливо доминируют вегетативные трофические функции, что является результатом воздействия трофотропного парасимпатического отдела гипоталамуса, находящегося в реципрокных отношениях с его эрготропным симпатическим отделом. Именно трофические процессы, развивающиеся в периоде последствий изометрических упражнений, способствуют повышению функциональных способностей мышц и миокарда при тренировке [8].

Исходя из вышеизложенного, следует подчеркнуть важную роль изометрических упражнений в жизни человека. Это относится и к здоровому образу жизни людей всех возрастов, и к реабилитационному процессу, и к физической культуре и спорту [1,2].

В статическом режиме выполняются силовые упражнения, упражнения на равновесие, растягивающие и дыхательные упражнения. Изометрическое напряжение имеется и при выполнении динамических упражнений: в исходных положениях, при поддержании положения работающей конечности или ее сегментов, а также при упражнениях с сопротивлением, преодолением, отягощением и других.

Силовые изометрические упражнения могут выполняться при напряжении мышц как при активных волевых усилиях человека, так и при преодолении сопротивления с использованием вспомогательных предметов (упоры, висы, удержания тяжестей, противодействия твердых и упругих предметов). Можно использовать и обычную стену, подоконник,

дверной проем, на которые можно с силой надавливать различными способами. При этом необходимо правильное сочетание степени и длительности напряжения.

Вся энергия мышц при выполнении изометрических упражнений, осуществляющихся без изменения длины мышцы и угла сустава, расходуется только на напряжение, а не на движение, как это происходит при изотонических упражнениях. Поэтому развитие мышц происходит в значительно более короткие сроки. Таким образом, в условиях маленьких энергозатрат ускоряется развитие мышечной силы и увеличение мышечной массы, гипертрофия мышцы в свою очередь обеспечивает прирост ее силовых показателей [17].

Благодаря изометрическим упражнениям можно наиболее эффективно повысить силу мышц, отстающих в развитии, или мышечных групп, которые по той или иной причине имеют первостепенное значение. Это важно, поскольку когда отдельные мышцы ослаблены, другие, более крупные, принимают на себя часть их функций. При выполнении изотонических упражнений ослабленные мышечные группы оказываются вне тренирующих воздействий и их функция не возрастает, а может и ухудшаться [13].

Изометрические упражнения значительно укрепляют сухожилия и связки, повышают статическую выносливость и гибкость. Изометрические упражнения, развивающие статическую выносливость, особенно необходимы детям школьного возраста для профилактики нарушений опорно-двигательного аппарата.

Изометрические упражнения незаменимы при ограничениях движения в суставах (после травм или при определенных заболеваниях и нарушениях опорно-двигательного аппарата, у людей с ограниченными физическими возможностями и т.д.).

Изометрические упражнения обладают и другими преимуществами. Они способствуют увеличению плотности костей, минимизируют риск развития остеопороза и проявлений артрита. Они избирательно действуют на конкретные мышечные группы и на подвижность определенных суставов, способствуют развитию и укреплению групп мышц, которые в наибольшей степени в этом нуждаются (спины, груди, живота, рук, ног и т.д.). Изометрические упражнения менее травмоопасны, чем изотонические. При их выполнении происходит экономия времени, поскольку разовое напряжение мышц продолжается 5 - 10 секунд. Эффект от нескольких минут, затраченных на изометрическое упражнение, можно приравнять к 1-2 часам традиционной изотонической тренировки. Кроме того, изометрические упражнения можно выполнять практически в любом месте, не привлекая внимания.

Зачастую роль изометрических напряжений недооценивается, не смотря на то, что тотальное применение упражнений в динамическом

режиме противоречит филогенетически обусловленной программе работы мышечной системы человека. Однако следует учесть, что изометрические и изотонические упражнения не являются взаимозаменяемыми. Только в комплексе они могут дать максимальный эффект. Несомненный интерес представляет тот факт, что предшествующее изометрическое напряжение мышц сказывается положительно на последующей изотонической работе [4].

Необходимо отметить, что изометрические напряжения часто происходят с задержкой дыхания и натуживанием. Это требует определенной осторожности для лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в связи с эффектом Вальсальвы – увеличение внутригрудного давления приводит к уменьшению притока крови к сердцу, снижению сердечного выброса, артериального давления и рефлекторному увеличению числа сердечных сокращений. Имеет значение и переход на анаэробное энергообеспечение, затруднение кровообращения и накопление молочной кислоты в мышцах, что способствует возникновению усталости и боли в мышцах. Следовательно, изометрическое сокращение нецелесообразно продолжать более 7 сек, что не дает клинического эффекта и может быть чревато осложнениями.

По мере тренировки акт дыхания становится компонентом двигательного навыка, и задержки дыхания и натуживания становятся менее выраженными. Для этого при выполнении изометрического напряжения необходимо научиться не задерживать дыхание. Целесообразно вначале постепенно усиливать мышечное напряжение на вдохе в течение 3-4 сек, затем поддерживать напряжение в течение 7 сек, делая при этом длинный выдох. Затем на вдохе расслабить мышцу в течение 3-4 сек. При этом необходимо сосредоточиваться на выполнении упражнения [11].

Если выполнять только силовые упражнения, то способность мышц к растягиванию уменьшается. Поэтому их следует чередовать с растяжками [7]. Как известно, основная задача упражнений на растягивание состоит в том, чтобы увеличить длину мышц и связок до степени, соответствующей нормальной анатомической подвижности в суставах. Гибкость должна быть в оптимальном соотношении с мышечной силой. Недостаточное развитие мышц, окружающих сустав, может привести к их чрезмерной подвижности и изменению статики человеческого тела [12].

Метод статического растягивания основан на зависимости величины растягивания от его продолжительности. Сначала необходимо расслабиться, а затем выполнить упражнение, удерживая конечное положение от 10-15 секунд до нескольких минут. Целью растяжки после занятий является расслабление нагруженных во время тренировки мышц. Это позволяет удалить из мышц шлаки: лактат, азот и углекислый газ.

При выполнении статических дыхательных упражнений, т.е. в статическом положении туловища и конечностей, основное внимание

уделяется самому акту дыхания: ровное ритмичное дыхание, урежение дыхания, изменение типа дыхания (грудного, диафрагмального, полного и их различных сочетаний), изменение фаз дыхательного цикла (различные изменения соотношений по времени вдоха и выдоха, включение кратковременных пауз и задержек дыхания за счет «выдувания» и других способов, сочетание дыхания с произнесением звуков и др.). При этом особое внимание уделяется работе определенных групп дыхательных мышц и вентиляции определенных отделов легких. Дыхание обычно выполняется через нос, при обструктивных нарушениях выдох можно выполнять через рот с сопротивлением или без него, с произнесением звуков.

К статическим дыхательным упражнениям относятся также упражнения с дозированным сопротивлением рук специалиста. Во время выдоха грудную клетку пациента слегка сдавливают в области, в которой вентиляция должна быть увеличена, а во время вдоха давление на грудную клетку постепенно уменьшают. Пациент вынужден, преодолевая сопротивление, больше напрягать мышцы именно там, где оказывают давление. В результате в этой области увеличивается движение ребер и возрастает вентиляция. При этом усиливаются и мышцы диафрагмы [15].

Изометрические напряжения лежат в основе таких систем физических упражнений, как пилатес, калланетика, стретчинг, в йоготерапии [3,16], а также методах постизометрического расслабления, проприоцептивной нервно-мышечной фасилитации и других применяемых в реабилитации методик.

В заключение следует отметить, что при активном двигательном режиме и правильной методике выполнения упражнений у людей всех возрастов стимулируются собственные возможности организма на всех уровнях его жизнедеятельности. Это в равной степени относится как к практически здоровым людям, так и к больным, проходящим курсы восстановительной терапии. При систематической мышечной деятельности происходит ряд тонких целесообразных изменений вегетативных функций, обеспечивающих увеличение и расширение функциональных возможностей организма и повышение уровня физической работоспособности, что характеризуется способностью выполнять физическую работу с наилучшими результатами при минимальных физиологических затратах. При этом обеспечивается повышение качества жизни и устойчивости к стрессорным воздействиям, снижение риска осложнений и возникновения ряда заболеваний.

Поступила 25.06.18

Իզոմետրիկ լարվածությունների նշանակությունը մարդու մկանային գործունեության մեջ

Մ.Գ.Աղաջանյան, Լ.Գ.Փիլոսյան

Հոդվածում ընդգծված է մկանային գործունեության և հատկապես իզոմետրիկ լարվածության նշանակությունը, նշված է պրոպրիոցեպցիայի կարևոր դերը, ներկայացված են իզոմետրիկ վարժությունների տեսակները, նրանց ազդեցության և վեգետատիվ ապահովման առանձնահատկությունները, առավելությունները և թերությունները, կիրառման ոլորտը և ճիշտ կատարման անհրաժեշտությունը:

The Significance of Isometric Contraction in Human Muscular Performance

M.G. Aghajanyan, L.G. Pilosyan

In the paper the significance of muscular performance and particularly isometric contraction is underlined, the important role of proprioception is pointed out, the types of isometric exercises, the characteristics of their impact and vegetative support, advantages and disadvantages, application fields and the need of proper exercise performance are shown.

Литература

1. Աղաջանյան Մ.Գ., Սպորտային բժշկություն, Երևան, 2015:
2. Աղաջանյան Մ.Գ., Փիլոսյան Լ.Գ. Իզոմետրիկ վարժությունների դերը և նշանակությունը ռեաբիլիտացիայում, «Ռեաբիլիտացիայի ժամանակակից տեսակետները բժշկության մեջ», VIII միջազգային գիտաժողովի նյութեր, Երևան, 2015, էջ 297:
3. Հակոբյան Ե.Ս., Մեծահասակ ազգաբնակչության ֆիզիկական դաստիարակության տեսության և մեթոդիկայի հիմունքները, Երևան, 2011:
4. Гонадзе Ю. К., Мхеидзе Ц. А. Влияние предварительного статического напряжения на последующую динамическую работу. Теория и практика физ. культуры, 1988,10, с. 48-49.
5. Дмитриев И.А., Могендович М.Р., Старицын А.А. Моторно-висцеральные рефлексы в невропатологии и психиатрии. Лечебная физкультура и спортивная медицина, 2008,7,с.40-49.
6. Мышцы в спорте. Анатомия. Физиология. Тренировка. Реабилитация. Под ред. Й.М. Йегера, К. Крюгера (пер. с нем., под общ. ред. Д.Г. Калашникова). М., 2016.
7. Освальд К., Баско С. Стретчинг для всех, М., 2002.
8. Темкин И.Б. Упражнения в изометрическом режиме. Спортивная медицина, 1977.
9. Физиология человека. Под ред. Покровского В.М., Коротко Г.Ф. М., 2003, т.2, с.314.
10. Фомин Н.А. Физиология человека. М., 1995.

11. *Anholt A.* «The isometric exercise bible», what are isometric exercises? 2007, p. 6-7.
12. *Behm D.G., Blazeovich A.J., Kay A.D., McHugh M.* Acute effects of muscle stretching on physical performance, range of motion, and injury incidence in healthy active individuals: a systematic review. *Appl Physiol. Nutr. Metab.*, 2016, vol.41, N.1, p.1-11.
13. *Folland J.P., Hawker K., Leach B., Little T., Jones D.A.* Strength training: isometric training at a range of joint angles versus dynamic training. *J Sports Sci.*, 2005, Aug;23(8):817-24.
14. <http://www.braintools.ru/article/9907>.Проприоцептивная сенсорная система, её роль в организации двигательного акта.
15. <http://medbe.ru/materials/profilaktika-raznoe/osnovnye-sredstva-lfk-dykhatelnye-uprazhneniya/>
16. *O'Driscoll, R.N., M. A.* «The complete book of isometrics», (yoga, pilates and isometrics), 2005, p. 9-11, 14-15, 107.
17. *Shahnawaz Anwer, MPT and Ahmad Alghadir, M.S., PhD., P.T.* Effect of isometric quadriceps exercise on muscle strength, pain and function in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Journal of physical therapy science*, 2014, 26(5), 745-748.

ՀՏԴ 613.5

Մանկական հիվանդանոցների կանաչապատման արդիական խնդիրները

Ք.Կ. Վարդանյան¹, Ա.Ս. Ստեփանյան²

¹ԵՊԲՀ հիգիենայի և էկոլոգիայի ամբիոն

²ԵՊԲՀ հանրային առողջության ֆակուլտետ
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2

Բանալի բառեր. կանաչ տնկարկներ, կանաչապատում, շրջակա միջավայրի առողջացում, թերապևտիկ այգիներ, հոգեհիգիենա

Ժամանակակից պայմաններում մարդը մշտապես գտնվում է տեխնոլոգիական ազդեցությունների ճնշման տակ, որոնք հանգեցնում են սոցիալական լարվածության առաջացման: Ստեղծված պայմաններում օրգանիզմը չի հասցնում հարմարվել այդ օրեցօր ուժգնացող ճնշմանը: Մա անխուսափելիորեն բերում է սթրես-կայունության նվազման, հոգեկան լարվածության կուտակման, որն էլ իր հերթին առաջ է բերում ագրեսիա, դեպրեսիա, հոգեմարմնական խանգարումներ:

Շրջակա միջավայրի առողջացումը ժամանակակից առողջապահության լուրջ խնդիրներից է: Քաղաքային միջավայրի բարեկարգման և առողջացման արդյունավետ միջոցներից է կանաչապատումը՝ ինչպես արդյունքների և իրականացման ժամկետների, այնպես էլ տնտեսական տեսակետից:

Կանաչապատման խնդիրները Երևանում առավել արդիական են՝ հաշվի առնելով տեղանքի բնակլիմայական պայմանները և տարածքի ուրբանիզացման բարձր մակարդակը: Վերջին տասնամյակների ընթացքում մարդու տնտեսական գործունեության հետևանքով կանաչ տարածքների լայնամասշտաբ ոչնչացումը և խիտ կառուցապատումը Երևանում առաջ են բերել բնապահպանական աղետալի իրավիճակ, ինչի մասին վկայում են բնապահպանների և հիգիենիստների բազմաթիվ գիտական աշխատանքներ [7, 8, 4, 2].

Քաղաքների կանաչապատման հիգիենիկ պահանջները հաշվի են առնում կանաչ տնկարկների բազմաֆունկցիոնալ նշանակությունը և վերաբերում են հողամասերի կանաչապատման, տեղադրման կանոններին և չափերին՝ կախված դրանց նշանակությունից:

Երկար տարիներ հիգիենիստների ուշադրությունը սևեռված էր մեկ բնակչի հաշվով կանաչ տնկարկների նորմավորմանը (չափակարգմանը): Նորմի (չափաքանակի) հաստատման վերաբերյալ գիտնականների կարծիքները նշանակալիորեն տարբերվում են և տատանվում են մեկ բնակչի համար 18-ից 67 մ² կանաչ տնկարկի սահմաններում [6, 7]: Խոշոր քաղաքներում ընդհանուր օգտագործման կանաչ տնկարկների նորմը կազմում է 21 մ² մեկ բնակչի համար, մինչդեռ ԱՀԿ-ն հաստատած նորմը կազմում է 50 մ² մեկ բնակչի համար [10]:

Ըստ պաշտոնական տվյալների՝ Երևան քաղաքում մեկ շնչին հասնող կանաչ տնկարկների ծավալը պետք է կազմի 28,8 մ²: Հետազոտությունները վկայում են, որ 1950-ական թվականներին այդ ցուցանիշը կազմել է 9 մ², իսկ 1980-ականներին՝ 12 մ²: Սակայն 1990-ական թվականներին իրականացված զանգվածային ծառահատումները և դրանց հաջորդող մեծածավալ շինարարությունը բերեցին այդ ցուցանիշի կտրուկ նվազման՝ հասցնելով այն 4,5 մ²-ի, ինչն ավելի քան վեց անգամ ցածր է նորմից [7, 8, 2]:

Աննկարագրելի է բնական կանաչապատ միջավայրի դրական ազդեցությունը մարդու ֆիզիկական և հոգեհուզական վիճակի վրա, քանի որ հենց բնության գրկում է տեղի ունենում զգացողությունների միջոցով օրգանիզմի վրա համալիր ազդեցությունը: Դա պայմանավորված է մի կողմից աշխարհագրական վայրի կլիմայական և եղանակային գործոններով, իսկ մյուս կողմից՝ միջավայրի գեղագիտական և հուզական ներգործությամբ [1]:

Հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ կանաչապատումն ունի բացառիկ նշանակություն շրջակա միջավայրի և մարդու առողջության վրա: Ռացիոնալ կազմակերպման պայմաններում կանաչապատման համակարգը և նրա առանձին բաղադրիչներն ունենում են զգալի ազդեցություն շրջապատող միջավայրի որակի կարևորագույն ցուցանիշների վրա: Բնության լանդշաֆտը անկախ նրանից՝ այն բնակա՞ն է, թե՞ արհեստական, ակտիվորեն նպաստում է ուժերի վերականգնմանը, օրգանիզմի և շրջակա միջավայրի միջև առկա խաթարված հավասարակշռության վերականգնմանը, որոնք առաջ են եկել հիվանդությունների, հոգնածության, բնության գրկում անբավարար գտնվելու հետևանքով:

Կանաչ տնկարկների գնահատման մեջ առավելագույն կարևորություն ունի դրանց դրական ազդեցությունը մարդու օրգանիզմի վրա: Բազմաթիվ հետազոտություններով ապացուցված է, որ կանաչապատ գոտիների հետ ֆիզիկական և տեսողական շփումն առողջության կենդանի բանալին է: Մարդու տեսողական միջավայրը, նույնիսկ պատու-

հանից բնության պարզ դիտումը, օգնում է հաղթահարել սթրեսային իրավիճակը [15, 16, 22]:

Շրջակա միջավայրի կանաչապատման աստիճանը զգալիորեն անդրադառնում է երեխաների առողջության և հոգեհուզական վիճակի վրա: Առավել կանաչապատ տարածքում բնակվող երեխաների շրջանում ավելի ցածր են հիվանդացության, լարվածության մակարդակները, և ավելի բարձր է ինքնագնահատականը [27, 14, 26]:

Կանաչապատման հարցերը հատկապես արդիական են բուժկանխարգելիչ հիմնարկների համար: Ժամանակակից պատկերացմամբ հիգիենիկ գործոնը բուժական-պրոֆիլակտիկ միջոցառումների անբաժան մասն է, քանի որ կանաչապատման հետ կապված ծավալակազմակերպչական տեսանկյունից ճիշտ կայացված որոշումը՝ իհարկե հաշվի առնելով կանաչ տարածքների սանիտարահիգիենիկ և գեղարվեստական-գեղագիտական բնութագրերը, կարևոր նշանակություն ունի հիվանդների առողջության վերականգնման ընթացքում: Այն հանդես է գալիս որպես բնական առողջարար միջոց և կարող է կիրառվել հիվանդությունների վերականգնողական փուլում: Ըստ ռուս հայտնի թերապևտ Մանասենի. «Թերապիան ամենից առաջ հիվանդ մարդու հիգիենան է, իսկ թերապիան (բուժումը) դառնում է անօգուտ, եթե հիվանդի համար ստեղծված չեն համապատասխան հիգիենիկ պայմանները»:

Բուժկանխարգելիչ հաստատությունները պետք է տեղեկացված լինեն հիգիենայի մասին, քանի որ վերջինս թույլ է տալիս հիվանդների համար ստեղծել արտաքին միջավայրի ավելի բարենպաստ պայմաններ, նպաստում է բուժապահպանողական ռեժիմների (կանոնակարգերի) կազմակերպմանը: Վերջինիս հիմքում ընկած է հիվանդի լրիվ ֆիզիկական և հոգեկան հանգստի ապահովումը:

Բուժհաստատություններում սթրեսային միջավայրի ազդեցությունը նվազեցնելու նպատակով, որն ի դեպ համարվում է առողջացման գործընթացին խանգարող հանգամանքներից մեկը, հատուկ ուշադրության կենտրոնում են հիվանդանոցներին կից այգիների ստեղծման և պահպանման խնդիրները [12]: Վերջինները մարդու օրգանիզմի վրա դրական ազդեցություն ունեցող տարածքներ են, որպես սթրեսի չեզոքացում՝ հիվանդների շրջանում, և աշխատատեղից բավարարվածության զգացողություն առաջացնող՝ հիվանդանոցի աշխատակազմի շրջանում: Հիվանդանոցային այգու՝ որպես պացիենտների, բուժաշխատողների և այցելուների հանգստի հիմնական վայրի օգտագործման ինտենսիվությունը նշանակալիորեն պայմանավորվում է կանաչապատման որակով [5]:

Հիվանդանոցի դրական «հոգեբանական» կլիմայի ստեղծման մեջ գլխավոր դերը բաժին է ընկնում հիվանդանոցային այգիներին: Սա հատկապես ակնառու է մանկական հիվանդանոցների դեպքում, քանի որ վերջիններիս ներկայացված պահանջներն ավելի խիստ են: Դա պայմանավորված է երեխաների՝ որպես աճող օրգանիզմների անատոմիաֆիզիոլոգիական և հոգեբանական առանձնահատկություններով: Երեխաների վրա, ի տարբերություն մեծահասակների, ավելի մեծ չափով են ազդում հիվանդանոցային միջավայրը, սովորական առօրյայի և զբաղմունքների կտրուկ փոփոխությունը, նրանք ավելի ծանր են տանում հարազատներից բաժանումը: Դրա համար ճիշտ ծրագրված հիվանդանոցային այգին կարող է զգալիորեն թուլացնել հիվանդանոցային կանոնակարգի ճնշող ազդեցությունը:

Աճող օրգանիզմի հիմնական առանձնահատկություններից մեկը բարձր ֆիզիկական ակտիվությունն է: Հիվանդանոցային պայմաններում հարկադրված հանգիստը և շարժողական ակտիվության կտրուկ սահմանափակումը կարող են բացասաբար ազդել երեխայի վրա: Ձանձրույթը և միապաղաղությունը նվազեցնում են կյանքի տոնուսը, որն իր հերթին ավելի է բարդացնում բուժման ընթացքը: Միևնույն ժամանակ հիվանդ երեխաների համար բացօթյա տարածքում կազմակերպված մանկական խաղերը և շարժումները, իհարկե, հաշվի առնելով նրանց ֆիզիոլոգիական հնարավորությունները, բուժման ընթացքի բաղադրիչներից են [3, 21, 27]:

Հիվանդանոցային այգիների կազմակերպման յուրահատկությունները, հաշվի առնելով տարբեր հիվանդություններով պացիենտների առկայությունը, ձեռք են բերում ավելի ու ավելի մեծ գիտական նշանակություն: Հիվանդ-կախյալ բուժական այգիների կազմակերպման մեջ մեծ ուշադրություն է դարձվում տարբեր հիվանդությունների բուժման ընթացքում բնության ազդեցության առանձնահատկությունների վրա:

Երեխաների համար նախատեսված այգիների կազմակերպման ծրագրերին մասնակցում են մասնագիտացված լանդշաֆտային ճարտարապետներ, բժիշկներ, ֆիզիոթերապևտներ, հոգեբաններ, աշխատանքային թերապիայի մասնագետներ, որը թույլ է տալիս ստեղծել ոչ միայն այգու արտաքին դիզայնը, այլ նաև այն ծրագրերը, որոնց միջոցով կարող ենք այգին օգտագործել բուժական և վերականգնողական նպատակներով:

Թերապևտիկ լանդշաֆտը առողջարանային բժշկության, հոգեմարմնական հիվանդությունների կանխարգելման կարևոր բաղադրիչներից մեկն է:

Բժիշկների կարծիքով թերապևտիկ լանդշաֆտի կիրառումը հոգեթերապիայի լավագույն մեթոդներից մեկն է: Այն ներառում է այնպիսի բարենպաստ ազդեցություններ, ինչպիսիք են.

- հոգեկան խարզելումը,
- բուժական էֆեկտը,
- աշխարհագրական և մշակութային լանդշաֆտի հաշվին մարդու օրգանիզմի վերականգնումը:

Լանդշաֆտաբուժության հիմնական նպատակը մարդու փոփոխված հոգեկան և ֆիզիկական վիճակի վերադարձն է նորմին: Այս մեթոդն ամբողջական հոգեթերապիայի անցկացման համար գերազանց միջավայր է ստեղծում և վերացնում հոգեկան դիսկոմֆորտը (անհարմարավետությունը): Լանդշաֆտաբուժությունը լայն կիրառություն է գտել տարբեր վերականգնողական ծրագրերում:

Այս թեմայի բացահայտողն ու առաջատարը՝ Ռոջեր Ուլրիխը, ապացուցեց, որ կապը բնության հետ ի գործ է ոչ միայն բարելավելու մարդու ինքնազգացողությունը, այլ նաև նվազեցնելու ցավի զգացողությունը հետվիրահատական շրջանում և արդյունքում նվազեցնելու նաև ցավազրկողների օգտագործման ծավալը: Հետազայում նրա և այլ գիտնականների կողմից ապացուցվել է հիվանդների՝ բուժաստատություններում գտնվելու ժամկետի նվազման հնարավորությունը, շնորհիվ նրանց տարածքներում թերապևտիկ այգիների և կանաչապատման տարրերի առկայության [24, 25, 19, 20]:

Մարդու առողջության վերականգնման ընթացքը բնության գրկում անցկացնելու արդյունավետության հետ կապված հետաքրքիր աշխատանք են կատարել Ճապոնիայում, որը, ըստ գիտնականների, կանաչապատ տարածքների վերականգնողական պոտենցիալի (ներուծի) վերաբերյալ գիտական հիմնավորումն է: Աշխատանքում ընդգծված են անտառի բուժիչ հատկությունները և «անտառային լոգանքների» ազդեցությունն օրգանիզմի վրա, նկարագրված են մեթոդի առանձնահատկությունները և բուժման արդյունքները, ինչպես նաև այլ երկրներում ներդրման հնարավորությունները: «Անտառային լոգանքները» դարձել են վերականգնողական համաժողովրդական ավանդույթ Ճապոնիայում [17]:

Բույսերի միջոցով արթ-թերապիայի ներգրավումը թերապևտիկ գործընթաց և դրա ազդեցությունը երեխաների հոգեհուզական վիճակի վրա ուսումնասիրվել են Ք.Կ. Վարդանյանի, Լ.Ռ. Շառաֆիևայի աշխատանքներում [23, 13]:

Հիվանդանոցին կից հատուկ այգիների ստեղծման խնդրին է անդրադարձել իր աշխատանքում՝ Marcus C. (2018), որտեղ հեղինակը

ներկայացրել է բուժիչ այգիների ազդեցությունը տարբեր հիվանդությունների առկայության դեպքում [18]:

Մ.Վ. Օսորինայի (2015) աշխատանքում մանրամասնորեն ուսումնասիրված են խաղային սարքավորումները, որոնք խթանում են երեխայի ձևավորումը հոգեբանական և ֆիզիկական առումով, ինչպես նաև տարբեր տարիքներում գտնվող երեխաների պահանջները միմյանց հետ խաղային դրվագների ընթացքում: Ներկայացված են նաև երեխաների համար ստեղծվող խաղային միջավայրի նկատմամբ մոտեցումները, այն տարրերը, որոնք պետք է առկա լինեն մանկական խաղահրապարակներում: Ակնհայտ է, որ այդ ներգործությունը որոշակի վերապահումներով կարելի է ներդնել նաև մանկական հիվանդանոցների այգիների տարածքում խաղային միջավայրի ստեղծման ընթացքում [11]:

Այդ ամենի հետ կապված գիտական հետազոտությունների ժամանակ բարձրացվում են բացառապես խնդիրներ կլիմայական և սանիտարահիգիենիկ հարցերի շրջանակներում, իսկ գեղագիտական տեսանկյունից կանաչապատման խնդիրները գրեթե չեն ուսումնասիրվում:

Կանաչապատման ազդեցության վերաբերյալ հատուկ գրականության ուսումնասիրությունը թույլ է տալիս վկայել, որ Հայաստանում մինչև այժմ մանկական բուժհաստատությունների վերաբերյալ որևէ գիտական ուսումնասիրություն չի իրականացվել:

Երևան քաղաքի մանկական հիվանդանոցների կանաչապատման վիճակի վերաբերյալ ուսումնասիրության բացակայությունը և վերջինի կարևորությունը մարդու առողջության և առողջ միջավայրի ձևավորման համար, ըստ ներկայացված գիտական աշխատանքների, հաստատում են ուսումնասիրություն կատարելու անհրաժեշտությունը:

Поступила 10.10.18

Современные проблемы озеленения детских больниц

К.К. Варданян, А.С. Степанян

Вопросам снижения стрессогенности среды лечебных учреждений, как фактора, тормозящего процесс выздоровления, уделяется особое внимание.

В работе выявлены закономерности воздействия на человека озеленения и контакта с растительным ресурсом, показано, что создание садов при лечебных учреждениях рассматривается как средство снижения стресса у пациентов и повышения чувства удовлетворенности от труда у персонала больницы.

Modern Problems of Children's Hospital Greening

K.K. Vardanyan, A.S. Stepanyan

The issues of reducing the stress level of the environment of medical institutions, as a factor inhibiting the healing process, are of special attention. The work has revealed patterns of human exposure to gardening and contact with plant resources. It is shown that the creation of gardens at medical institutions is considered as a means of reducing stress in patients and increasing the sense of job satisfaction of hospital staff.

Գրականություն

1. Վարդանյան Զ.Կ. Բնակավայրերի նախագծման, կառուցապատման և կանաչապատման հիգիենիկ սկզբունքները /Լ.Ռ. Ավետիսյանի խմբագրությամբ. Երևան, 2017, 64 էջ:
2. Азарян К.Г., Петросян М.Т. О применении бактериального меланина в сельском хозяйстве и дендрологии. Мат. международной конференции «Проблемы современной дендрологии», посвященной 100-летию со дня рождения члена-корреспондента АН СССР П.И. Лапина (30 июня – 2 июля, г. Москва). М., 2009.
3. Боровик Э.Б., Филиппова Н.А. К вопросу об организации территорий детских больниц. Гигиена и санитария. М., 1974, 3, с. 15-18.
4. Варданян Ж.А., Григорян А.А. Актуальные проблемы озеленения г. Еревана. Мат. международной конференции «Проблемы современной дендрологии», посвященной 100-летию со дня рождения члена-корреспондента АН СССР П.И. Лапина (30 июня – 2 июля, г. Москва). М., 2009.
5. Варданян К.К. Изучение опросных данных медперсонала по реорганизации озеленения клинических больниц ЕГМУ. Բժշկություն, Գիտություն, Կրթություն. Երևան, 2011. № 8. Արիլ. էջ 73-78.
6. Гончаров Н.П. Город, атмосфера, шум, человек. Алма-Ата, 1977.
7. Даниелян К.С. Национальный доклад о состоянии окружающей среды г. Еревана. Ереван, 2007.
8. Даниелян К.С. Ереван на пути к “зоне экологического бедствия”. Ереван, 2008.
9. Кwartовкина Л.К., Семенютина А.В. Проблемы озеленения селитебных территорий. Гигиена и санитария, М., 2007, 6, с. 37.
10. Комарова Н.Г. Изменение городской среды в урбанизированном мире: взгляд современника. Изменения природной среды на рубеже тысячелетий. Труды Международной электронной конференции. Тбилиси–Москва, 2006, с. 129-132.
11. Осорина М.В. Секретный мир детей в пространстве мира взрослых. СПб., 2015.
12. Петрашень Е.П. Ландшафтный дизайн для здоровья человека и проектный метод его изучения. Green Journal – Bulletin of the Botanical Garden of Tver State University. Tver. 2018. № 4. PP. 71-84.
13. Шарафиева Л.Р. Ландшафтная арт-терапия с семьями и сообществами в среде Ботанического сада. Арт-терапия и арт-педагогика: новые возможности для развития и социализации личности: Сборник материалов первой всероссийской научно-практической конференции. Под общ. ред. Копытина А.И. СПб., 2016, с. 90-93.
14. Cooper-Marcus C., Ensberg M.J., Jacobs J.R., Mehlenbeck R.S. Evaluating a children's hospital garden environment: Utilization and consumer satisfaction. Journal of

- Environmental Psychology, 2001, Vol., 21. № 3., p. 301-314./<http://eau.ee/> 08/04/2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2760412/> 15.04.2018.
15. *Chun-Yen Chang, Ping-Kun Chen, William E. Hammitt, Liza Machnik.* Psychophysiological Responses and Restorative Values of Wilderness Environments. USDA Forest service Proceedings RMPS, 2007, p. 479-484. <http://www.fs.fed.us/> 10/04/2018.
16. *Grindle B., Grindal G.P.* Biophilia: Does Vizual Contact with Nature Impact on Health and Well-Being? International Journal of Environmental Research and Public Health. 2009, №. 6, p. 2332-2343. Whitehouse S., Varni J.W., Seid M.
17. *Hansen M.M., Jones R., Tocchini K.*, 2017; Shirin-Yoku (Forest Bathing) and Nature Therapy: A State-of-the Art Review International Journal Environment Research and Public Health. 2017 July 28.14(8).10.3390/ijerph14080851doi:/<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28788101>/15.04.2018.
18. *Marcus C.C.* Landscape design: Patient-specific Healing Gardens Therapeutic Landscapes/[http://www.worldhealthdesign.com/patient-specific-healing gardens.aspx/](http://www.worldhealthdesign.com/patient-specific-healing-gardens.aspx/) 12.04.2018.
19. *Park S.H., Mattson H.R.* Effect of flowering and foliage plants in hospital rooms on patients recovering from abdominal surgery. Hort Technology, 2008, №18, p. 563-568.
20. *Park S.H., Mattson R.H.* Ornamental Indoor Plants in Hospital Rooms Enhanced Health Outcomes of Patients Recovering from surgery. Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2009; Vol.15 (9), P. 975-980.
21. *Rae A.W., Darlen A.S.* Plant Play Therapy: Growth through Growth. Journal of Pediatric Psychology, 1976, Vol. 1, № 4, p. 18-20.
22. *Raanaas R.K., Patil G.G., Hartig T.* Health benefits of a view of nature through the window: a quasi-experimental study of patients in a residential rehabilitation center. Clin Rehabil., 2012 Jan., №26 (1), p. 21-32. doi: 10.1177/0269215511412800.
23. *Vardanyan K.K., Ghazaryan G.A.* The Study of Patient Mental State by Color Diagnostic Method// Psychology Research ISSN 2159-5542 USA, June 2013, Vol. 3. № 6, p.350. - 357. <https://doi.org/10.17265/2159-5542/2013.06.006> <http://www.davidpublisher.org/index.php/Home/Article/index?id=24286.html>/15.04.2018.
24. *Ulrih R.S.* View through a window may influence recovery from surgery. Science, 1984, Vol. 224. Issue 4647, p. 420-421.
25. *Ulrih R.S.* Health Benefits of Gardens in Hospitals //Plants for people. International Exhibition Floriade, 2002, p. 10, <http://directory.leadmaverick.com> 10/04/2018.
26. *Wells N.M., Evans G.W.* Nearby Nature //Environment and Behavior. 2003. Vol. 35. № 3, p. 311-330.<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0013916503035003001a>. /15.04.2018.
27. *Whitehouse S., Varni J.W., Seid M., Cooper-Marcus C., Ensberg M.J., Jacobs J.R., Mehlenbeck R.S.* Evaluating a children's hospital garden environment: Utilization and consumer satisfaction //Journal of environmental psychology Y, 2001, Vol. 21, № 3. - p. 301-314. / <http://eau.ee/> 08/08/2011.

Видные ученые-медики

Арутюн Мирза-Авакян



Видный ученый-медик, один из основоположников хирургии в Советской Армении, профессор Арутюн (Артемий) Григорьевич Мирза-Авакян родился 1 (13) ноября 1879г. в г. Баку. В 1900г. окончил Бакинскую гимназию и в том же году поступил на физико-математический факультет Киевского университета. Через два года после обучения увлекся медициной и перевелся на медицинский факультет того же университета. После окончания с 1909г. 6 лет работал сверхштатным ординатором хирургического отделения Киевской городской больницы для чернорабочих, во главе которой стоял известный в те годы

хирург и общественный деятель, профессор Яков Иванович Пивовонский. Вскоре он был выдвинут на штатную должность ординатора больницы. В 1914 г. А. Мирза-Авакян был приглашен на должность старшего хирурга Всероссийского общества городов – Киевского госпиталя № 1 и затем был назначен главным врачом этого госпиталя, параллельно начал работать старшим хирургом лазарета служащих Юго-Западной железной дороги и больницы для чернорабочих¹. В 1915 г. Мирза-Авакян в организованных им же пристанищах приютил около 20 000 сирот -армян².

В 1919г. Мирза-Авакян переезжает в Армению, где начинает свою деятельность в военном госпитале начальником хирургического отделения, а с 1923г. переходит во Вторую больницу на должность заведующего хирургическим отделением – на протяжении 14 лет. В 1924г. он был приглашен на работу в Государственный университет ССР Армении. Его усилиями была создана кафедра оперативной хирургии с топографической

¹ См.: Геворкян И. Х. Хирургия в Советской Армении. Ереван, 1973. С.32; Мартиросян Володя, Папоян Шогик. Заслуженный деятель армянской хирургии (К 100-летию со дня рождения А. Мирза-Авакяна) // Арохчапаятун (Здравоохранение). 1980. № 1. Январь – февраль. С. 44-45(на арм. яз.).

² См.: Мелконян Мария. Перелистывая темные страницы прошлого // Арохчапаятун (Здравоохранение). 1989. № 2. С. 39 (на арм. яз.). Балаян Зорий. Сердце не камень (Страницы из жизни известного хирурга Арутюна Мирза-Авакяна). Ереван, 1981 (на арм.яз.). Минасян Арутюн. 111...репрессированных медиков-армян. 1920-1954гг. Биографический словарь. Книга 1. Ереван. 2006. С. 174 (на арм.яз.).

анатомией медицинского факультета, которую он возглавлял до 1928г., а с 1927 по 1929гг. – одновременно и кафедрой общей хирургии.

С начала 1930-х гг. Мирза-Авакян заведовал кафедрой хирургии № 2, а с 1933 по 1936гг. – кафедрой госпитальной хирургии Ереванского медицинского института.

2 июня 1929г. заседание правления Госуниверситета ССРА приняло решение командировать за границу с целью научной работы в течение 3 месяцев профессора медицинского факультета Арташеса Мелик-Адамяна и преподавателя Арутюна Мирза-Авакяна³. Мирза-Авакян посещал лучшие хирургические клиники Франции, в частности Парижа, ознакомился с достижениями медицинской науки и практики в этой стране. Увлекаясь в те годы урологией, большую часть времени он проводил в клиниках выдающихся французских урологов Феликса Леге и Жоржа Мариона. В этих клиниках он изучил новые методы исследований и лечения заболеваний мочевых путей, в частности почек. Около двух месяцев проработал только в клинике Ф. Леге, где всесторонне и в совершенстве изучил цистоскопию. В клинике крупнейшего хирурга Де Мартеля ознакомился с успехами желудочной хирургии, особенно желудочно-кишечного соустья и оперативных вмешательств на черепе и его содержимом⁴. Возвратившись на родину, Мирза-Авакян развернул многогранную деятельность по развитию урологической службы в нашей республике. Привезенный с собой из-за границы весь инвентарь урологического кабинета стоимостью 40 000 франков он уделил этой цели⁵. Еще в 1930г., говоря о дифференциальной диагностике острого аппендицита, Мирза-Авакян предлагал прибегать к цистоскопии и пиелографии. 4 декабря 1929г. он произвел первую резекцию желудка мужчине 57 лет по поводу рака, по классическому методу Бильрота. В том же году он первым в Армении и одним из первых в СССР наложил соустье по способу Н. А. Богораза между брыжеечной и воротной венами по поводу портальной гипертензии. Триумфом хирургической техники и выдающегося мастерства Мирза-Авакяна является успешно выполненная им в 1927г. операция на сердце у женщины с огнестрельным ранением. Пуля была удалена из толщи мышцы левого желудочка. Это была первая операция на сердце в Армении⁶. Он опубликовал статью «Случай позднего оперативного удаления инородного тела (пули) из мышечной стенки сердца», а в 1934г. выпустил отдельной брошюрой обзорную статью «Переливание крови», которая была первой на эту тему на армянском языке. В рукописи он оставил три главы («Конкременты», «Специфические заболевания кровеносных и лимфатических сосудов», «О хирургических формах гельминтоза») предполагаемого к изданию

³ См.: Национальный архив Армении (далее - НАА). Ф. 20. Оп. 4. Д. 6. Л. 182.

⁴ См.: Геворкян И. Х. Указ. соч. С. 34-35.

⁵ См.: Мартиросян Володя, Папоян Шогик. Указ. соч. С. 45.

⁶ См.: Геворкян И. Х. Указ. соч. С. 34-35.

учебника общей хирургии на армянском языке и большую статью, посвященную острому аппендициту, в основе которой лежал анализ 500 случаев острого воспаления червеобразного отростка⁷. По словам известного хирурга, члена-корреспондента АН Армянской ССР Ивана Христофоровича Геворкяна, «А. Г. Мирза-Авакян был замечательным хирургом широкого диапазона и большого размаха. Хорошие знания в области анатомии и оперативной хирургии, большой клинический опыт, поистине золотые руки и хирургическая смелость являлись законным основанием для хирурга дерзать и бороться с хирургическими заболеваниями любой локализации. И не случайно хирургический нож в его руках проникал в самые разнообразные, самые сложные и опасные области человеческого тела. Просматривая список выполненных А. Г. Мирза-Авакяном оперативных вмешательств, искренне восхищаешься талантом и хирургической эрудицией этого действительно большого хирурга. Какие только оперативные вмешательства он не производил!»⁸.

В 1935г. А. Мирза-Авакяну было присвоено ученое звание профессора. С осени 1936г. он начал работать в больнице Красного Креста заведующим хирургическим отделением.

А. Мирза-Авакян обладал разносторонними знаниями, владел английским и французским языками, изучал философию и математику, хорошо был знаком с историей армянского народа и армянской литературы, любил музыку, увлекался санскритом.

В годы культа личности Сталина А. Мирза-Авакян стал невинной жертвой репрессий. Был арестован 29 июля 1937г., обвинялся в том, что «являлся фашистско-националистически настроенным и находясь в близких взаимоотношениях с членами антисоветской право-троцкистской организации Армении – вел антисоветскую пропаганду, дискредитируя политику и руководство ВКП (б), мерой пресечения избрать арест с содержанием во внутренней тюрьме НКВД АрмССР»⁹. Мирза-Авакян был арестован без следственных и иных материалов, ни разу допрошен не был, собственноручно составил заметки, видимо ответы на заданные следователем вопросы, где отрицал обвинения, предъявленные ему. Он и знаменитый фтизиатр, организатор противотуберкулезной службы в Армении Григор Сагиян отказались подписать акт о «самоубийстве» первого секретаря ЦК КП(б) Армении Агаси Ханджяна 9 июля 1936г. Обследовав труп Ханджяна, оба заявили: «Это не самоубийство!». «Надо было иметь

⁷ См. там же. С. 35.

⁸ См. там же. С. 33.

⁹ НАА. Ф.1191. Оп. 2. Д. 311 – 313. Л. 2.

по меньшей мере двухметровую руку, чтобы, не будучи левшой, самому себя застрелить»¹⁰.

Сохранился «Акт» о смерти Мирза-Авакяна, в котором написано: «Мирза-Аваков Артемий Григорьевич, поступил в Ереванскую тюремную больницу 23/VI с жалобами на сильный понос, слабость, боли живота. Больной сильно малокровный, истощенный, тоны сердца глухие, пульс слабого наполнения... понос часто за время пребывания в тюрьме, селезенка увеличена, болезненна, по вечерам повышенная. Стул за время пребывания в больнице не улучшался. Временами появлялись боли в области почек. За последнее время появился систолический шум, функционального характера. Не принимал никакой пищи за последние 10 дней. Умер 5/VIII 1938г. в 4ч. утра. Диагноз: хронический понос, хроническое воспаление почек, артериоспазм, миокардит»¹¹. Принимая во внимание, что Мирза-Авакян скончался, начальник 2-го отделения 2 отдела УГБ НКВД АрмССР, младший лейтенант госбезопасности В. Израелян 25 апреля 1939г. постановил следствие в отношении Мирза-Авакова прекратить¹².

21 мая 1955г. заместитель прокурора Армянской ССР, государственный советник юстиции К. С. Калантарян, рассмотрев дело по обвинению Мирза-Авакова А. Г. по статье 67 часть I УК АрмССР, принимая во внимание, что преступление Мирза-Авакова А. Г. ничем не доказано и что необходимо было прекратить это дело на основании ст. 4 п. 5 УПК АрмССР, постановил: «Постановление о прекращении дела от 25 апреля 1939 года изменить и следственное дело на Мирза-Авакова Арутюна Григорьевича прекратить на основании ст. 4 п. 5 УПК АрмССР. Дело сдать в архив»¹³. Наконец, 18 октября 1988г. заместитель прокурора Армянской ССР, государственный советник юстиции Г. Х. Багдасарян утвердил постановление о прекращении дела на Мирза-Авакяна за отсутствием в его деяниях состава преступления¹⁴. Честное имя ученого-медика и патриота своей родины было полностью реабилитировано.

Степан Гарибджанян,
кандидат исторических наук

¹⁰ Подробнее см.: Мелконян М. Подписать отказались... // Медицинская газета. 1989. 8 февраля; Коммунист. 1989. 19 марта; Мелконян Мария. Перелистывая темные страницы прошлого // Арохчапаутюн (Здравоохранение). 1989. № 2. С. 38 – 42 (на арм. яз.).

¹¹ Там же. Л. 61 – 61 об.

¹² См. там же. Л. 62.

¹³ Там же. Л. 65 – 66; Ф. 571. Оп. 5. Д. 70. Л. 12 – 13.

¹⁴ См. там же; Ф. 1191. Оп. 2. Д. 311 – 313. Л. 67 – 68.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Ասլանյան Հ.Յ., Մերգենա Ն.Է., Ջաքարյան Ա.Ա.</i> Պատրաստի սննդամթերքում յոդացված կերակրի աղի օգտագործման աստիճանի և այդ մթերքները պատրաստող անձանց՝ յոդային սնուցման վերաբերյալ գիտելիքների մակարդակի գնահատման մասին	3
<i>Բարդախյան Ս.Գ.</i> Քիմիաթերապիայի և թիրախային բուժման դերը կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների մոտ	15
<i>Դրամյան Ա.Ա.</i> Գենիտալ էնդոմետրիոզի բուժումը ապացուցողական բժշկության տե- սանկյունից	34

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Սահակյան Լ.Յու.</i> Նեյրոնալ բջջաթաղանթներից ՆԱԴPH-օքսիդազների արտազատման գործընթացի վրա α-ամինակարագաթթվի β-հետերոցիկլիկ տեղակալված ածանցյալի և մեքսիդոլի արգելակող ազդեցության համեմատական հետա- գոտություն	50
--	----

Կլինիկական բժշկություն

<i>Բեգլարյան Ն.Բ.</i> Մակերիկամների ֆունկցիոնալ ակտիվության փոփոխության ժամանակ կլինիկական ախտանիշների դիտարկում	59
<i>Նազանյան Ա.Խ.</i> Տեղային և համակարգային կորտիկոստերոիդային թերապիայի արդյու- նավետության համեմատական վերլուծությունը պոլիպոզ ռինոսինուսիտով հիվանդների մոտ	79
<i>Հովհաննիսյան Ն.Մ., Կարապետյան Ա.Գ., Գրիգորյան Վ.Ս.</i> ՉԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած լիկվիդատոր- ների ներգատիչ փոփոխությունների գնահատում	85
<i>Գևորգյան Է.Ս., Քսաջիկյան Ն.Ն.</i> Եղննու եթերայուղի շտկող ազդեցությունն ուսանողների հոգեֆիզիոլո- գիական ցուցանիշների վրա փորձարարական սթրեսի պայմաններում	95
<i>Աղաջանյան Մ.Գ., Փիլոսյան Լ.Գ.</i> Իզոմետրիկ լարվածությունների նշանակությունը մարդու մկանային գործունեության մեջ	105
<i>Վարդանյան Բ.Կ., Ստեփանյան Ա.Ս.</i> Մանկական հիվանդանոցների կանաչապատման արդիական խնդիրները	114

Ականավոր բժիշկ-գիտնականներ

<i>Հարություն Միրզա-Ավագյան</i>	122
---------------------------------------	-----

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Асланян Г.Ц., Сергеева Н.Э., Закарян А.А.</i> Об оценке степени использования йодированной соли в готовых пищевых продуктах и уровня знаний о йодном питании их изготовителей	3
<i>Бардахчян С.Г.</i> Роль химиотерапии и таргетной терапии при колоректальном раке	15
<i>Драмбян А.А.</i> Лечение генитального эндометриоза с точки зрения доказательной медицины	34

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Саакян Л.Ю.</i> Сравнительное ингибирующее действие β -гетероциклически замещенного аналога α -аминомасляной кислоты и мексидола на процесс рилизинга изоформ NADPH-оксидаз нейрональных мембран	50
---	----

Клиническая медицина

<i>Бегларян Н.Б.</i> Рассмотрение клинических симптомов при изменении функциональной активности надпочечников	59
<i>Назаян А. Х.</i> Сравнительный анализ эффективности местной и системной стероидной терапии у послеоперационных пациентов с полипозным риносинуситом	79
<i>Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Григорян В.С.</i> Оценка эндокринных изменений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС	85
<i>Геворкян Э.С., Ксаджикян Н.Н.</i> Анализ корректирующего влияния пихтового масла на психофизиологические показатели студентов в условиях экспериментального стресса	95
<i>Агаджанян М.Г., Пилосян Л.Г.</i> Значение изометрических напряжений в мышечной деятельности человека	105
<i>Варданян К.К., Степанян А.С.</i> Современные проблемы озеленения детских больниц	114

Видные ученые-медики

<i>Арутюн Мирза-Авакян</i>	122
----------------------------------	-----

CONTENTS

Reviews

<i>Aslanyan H.Ts., Sergeeva N.E., Zaqaryan A.A.</i> About Assessment of the Extent to Which Iodized Salt is Used in Processed Foods and Food Processors' Level of Knowledge on Iodine Nutrition	3
<i>Bardakhchyan S.G.</i> Role of Chemotherapy and Targeted Therapy in Colorectal Cancer	15
<i>Drampyan A.A.</i> Treatment of Genital Endometriosis in Scientific Medicine	34

Experimental and Preventive Medicine*Sahakyan L. YU.*

- Comparative inhibiting action of β -heterocyclic substituted analogue of α -amino-butyric acid and mexidol on the process of releasing of NADPH oxidase isoforms of neuronal membranes 50

Clinical Medicine*Beglaryan N.B.*

- Analysis of Clinical Symptoms Caused by Functional Changes in Adrenals 59

Nazanyan A.Kh.

- Comparative Investigation between the Effectiveness of Local and Systemic Corticosteroid Therapy in Patients with Rhinosinusitis Polyposa 79

Hovhannisyan N.M., Karapetyan A.G., Grigoryan V.S.

- Evaluation of endocrine changes in liquidators of chernobyl nuclear power station 85

Gevorkyan E.S., Ksadjikyan N.N.

- Analysis of the corrective influence of fir oil on the Psychophysiological indicators of students under experimental stress 95

Aghajanyan M.G., Pilosyan L.G.

- The significance of isometric Contraction in human muscular performance 105

Vardanyan K.K., Stepanyan A.S.

- Modern problems of children's hospital greening 114

Prominent Medical-Scientists

- Harutun Mirza-Avagyan* 122

Указатель статей, опубликованных в № 1– 4 за 2018 г.

Обзоры

<i>Адамян Н.Ю., Карапетян М.А.</i> Гипокситерапия – лечение кислородной недостаточностью	3-42
<i>Асланян Г.Ц., Сергеева Н.Э., Закарян А.А.</i> Об оценке степени использования йодированной соли в готовых пищевых продуктах и уровня знаний о йодном питании их изготовителей	4-3
<i>Бардахчян С.Г.</i> Роль химиотерапии и таргетной терапии при колоректальном раке	4-15
<i>Бархударян А.Л.</i> Диагностика и фармакологическая профилактика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком	1-3
<i>Галстян А. Г., Минасян А. Д.</i> Некоторые показатели функционального и физического состояния организма юных спортсменов	3-29
<i>Драмбян А.А.</i> Лечение генитального эндометриоза с точки зрения доказательной медицины	4-34
<i>Меликян Л.М.</i> Нейрональные механизмы возникновения синдрома спортивного сердца	3-50
<i>Минасян А.М., Мовсисян Л.В., Маркосян К.В., Абраамян А.Г.</i> Влияние статинов на функцию почек и печени у больных с кардиоренальным синдромом	3-20
<i>С.Б.Погосян, Н.С.Тадевосян, А.Н.</i> Джанджапанян Некоторые риски здоровью населения в современных условиях антропогенного загрязнения окружающей среды	3-3
<i>Шамоян Р.В.</i> Speckle tracking эхокардиография	2-3

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Аветисян Л.Г., Аветисян Р.А., Нагапетян Х.О., Небогова К.А., Оганнесян Л.Э., Бабаханян М.А.</i> Влияние фитотерапии на вегетативные показатели у крыс в условиях звукового эмоционального стресса	3-86
<i>Адамян Ц.И., Минасян С.М., Геворкян Э.С., Карапетян А.М., Манукян А.К.</i> Влияние стевии (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) на морфофункциональные показатели лейкопоза	2-55
<i>Акопян И.С., Давтян Т.К., Оганян Т.Г., Мовсисян Н.О., Алчуджян Н.Х., Оганян В.Т.</i> Механизмы химиотерапевтической активности препарата "Арменикум" (концентрат) при экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции .	3-63
<i>Алексян Ю.Т.</i> Инфекционный контроль	3-57
<i>Бабаханян А.В., Бабаян Ж.Р., Алексян Ю.Т., Манукян М.О., Барсегян К.С.</i> Антимикробная активность аммониевых солей, содержащих 4-пропарги-	

локсибут-2-енильную группу	2-17
<i>Григорян С. А.</i> Исследование ульцерогенной способности нового производного арилпропионовой кислоты в ряду небелковых аминокислот	2-40
<i>Григорян Т.С.</i> Влияние цитиколина на расстройства памяти и количественные сдвиги ГАМК в мозге у крыс в условиях гипокинезии	2-47
<i>Григорян Т.С., Папян А.В., Баласанян М.Г.</i> Улучшение ишемических морфологических повреждений под влиянием цитиколина у крыс	1-40
<i>Карапетян К.В.</i> Соотношение возбудительных и депрессорных синаптических процессов в нейронах черной субстанции в ответ на стимуляцию бледного шара у крыс	1-32
<i>Карапетян А.М., Барсегян Э. Х., Адамян Ц.И., Алавердян Р.С., Арутюнян Ц.Г., Киракосян А.З.</i> Комплексное влияние иммобилизационного стресса и стевии (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) на активность ферментов биосинтеза и катаболизма пролина в различных органах кролика	3-70
<i>Саакян Л.Ю.</i> Сравнительное ингибирующее действие β -гетероциклически замещенного аналога α -аминомасляной кислоты и мексидола на процесс релизинга изоформ NADPH-оксидаз нейрональных мембран	4-50
<i>Саркисян С.Г., Даниелян М.А., Чавушян В.А., Минасян С.М.</i> Активность нейронов ядра солитарного тракта при высокочастотной стимуляции гипоталамических ядер в условиях унилатеральной лабиринтэктомии, сочетанной с вибрационным воздействием	1-16
<i>Тер-Татевосян Л.П., Аракелян Л.Н., Барсегян В.О., Чахлян С.Г.</i> Место и роль гипоталамического нейромодулятора ПБП-1 в каскаде регуляции активности гликогенфосфоорилазы в печени крыс	2-23
<i>Хачатрян Л.М.</i> Микроэлектрофизиологическое изучение соотношения возбудительных и тормозных синаптических процессов в кортико-нигральной проекции у интактных крыс	2-29
<i>Чибухчян Р.Г.</i> Сравнительный анализ электрофизиологических свойств органов мочевого тракта при воздействии гистамина	3-79

Клиническая медицина

<i>Агаджанян М.Г., Пилосян Л.Г.</i> Значение изометрических напряжений в мышечной деятельности человека ...	4-105
<i>Асланян А. Г.</i> Гигиеническая оценка физического развития учащихся старших школ города Еревана	2-68
<i>Бабаян К.Р., Саакян М.Р., Оганисян О.А., Мкртчян С.А.</i> Этапы развития дерматовенерологической службы в Армении (1921–2017)...	1-105
<i>Бегларян Н.Б.</i> Рассмотрение клинических симптомов при изменении функциональной активности надпочечников	4-59

<i>Ванян Н.А., Погосян К.П., Геворгян М.И.</i> Особенности диагностики и лечения химических ожогов пищевода у детей ..	2-61
<i>Ванян Н.А., Багдасарян В.С., Погосян К.П., Геворгян М.И.</i> Эндоскопическая диагностика патологических состояний, связанных с расстройством функций сфинктеров верхних отделов ЖКТ у детей	1-81
<i>Варданян К.К., Степанян А.С.</i> Современные проблемы озеленения детских больниц	4-114
<i>Варданян К.К., Мкртчян С.Г., Аветисян В.А.</i> Изучение данных социологического опроса населения по оценке озеленения города Еревана	1-97
<i>Геворкян Э.С., Ксаджикян Н.Н.</i> Анализ корректирующего влияния пихтового масла на психофизиологические показатели студентов в условиях экспериментального стресса	4-95
<i>Лорикян А.Г.</i> Биологические маркеры гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в роли индикаторов стресс-ответа при первом психотическом эпизоде	1-58
<i>Лорикян А.Г., Горобец Л.Н.</i> Динамический мониторинг кортизола и биохимических показателей риска развития метаболического синдрома у больных шизофренией	3-94
<i>Мкртчян М.А., Коган В.Ю., Бархударян М.С., Оганесян Р.Д., Мурадян Г.П., Маргарян А.Г., Саргсян Г.Т., Геворгян А.Г.</i> Результаты изучения содержания микронутриентов в фактическом питании рабочих Зангезурского медно-молибденового комбината	1-87
<i>Мхоян А.А., Арутюнян Л.А., Оганесян А.У., Гюлазян Н.М., Асоян А.В.</i> Этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика острых кишечных микст-инфекций, протекающих с синдромом колита и гемоколита	1-72
<i>Назаян А. Х.</i> Сравнительный анализ эффективности местной и системной стероидной терапии у послеоперационных пациентов с полипозным риносинуситом	4-79
<i>Назаретян Э.Е., Бегларян Н.Б.</i> Взаимосвязь функциональных расстройств надпочечников и пищеварительного тракта	1-46
<i>Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Григорян В.С.</i> Оценка эндокринных изменений у ликвидаторов ЧАЭС	4-85
Видные ученые-медики	
<i>Мирза-Авакян Арутюн</i>	4-122
<i>Гайкандухт Чахмахчян</i>	3-103
Юбилей	
<i>Академику Ю.Т. Александяну – 80 лет</i>	3-107
<i>Вилен Паруйрович Акопян (к 80-летию со дня рождения)</i>	2-78
<i>Мирзоян Рубен Симонович (к 80-летию со дня рождения)</i>	2-82
<i>Степан Багдасарян (к 130-летию со дня рождения)</i>	2-84
<i>Гарибджанян С.Г.</i> Научные связи Армении в области медицины (1930-е годы)	1-114

Index of articles published in issues № 1-4, 2018

	Reviews
<i>Adamyany N.J., Karapetyan M.A.</i> Hypoxithery- treatment with oxigen insuffiency	3-42
<i>Aslanyan H.Ts., Sergeeva N.E., Zaqaryan A.A.</i> About Assessment of the Extent to Which Iodized Salt is Used in Processed Foods and Food Processors' Level of Knowledge on Iodine Nutrition	4-3
<i>Bardakhchyan S.G.</i> Role of Chemotherapy and Targeted Therapy in Colorectal Cancer	4-15
<i>Barkhudaryan A.L.</i> The diagnosis and pharmacological prevention of chemotherapy-induced cardioto- xicity in patients with cancer	1-3
<i>Drampyan A.A.</i> Treatment of Genital Endometriosis in Scientific Medicine	4-34
<i>Galstyan H. G., Minasyan H. D.</i> Some indicators of the organism functional and physical state of young sportsmen	3-29
<i>Melikyan L.M.</i> Neuronal mechanisms of Athletic heart syndrome development	3-50
<i>Minasyan A.M., Movsisyan L.V., Markosyan K.V., Abrahamyan A.H.</i> Statin influence on kidney and liver function in patients with cardiorenal syndrome	3-20
<i>Poghosyan S.B., Tadevosyan N.S., Tshantshapanyan A.N.</i> Certain risks to population health in modern conditions of anthropogenic conta- mination of the environment	3-3
<i>Shamoyan R.V.</i> Speckle Tracking Echocardiography	2-3
Experimental and Preventive Medicine	
<i>Adamyany Ts.I., Minasyan S.M., Gevorkyan E.S., Karapetyan H.M., Manoukyan A.K.</i> Effect of stevia (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) on morphofunctional indices of leukopoiesis	2-55
<i>Aleksanyan Yu.T.</i> Infectious control	3-57
<i>Avetisyan L. G., Avetisyan R. A., Nahapetyan Kh. H., Nebogova K. A., Hovhannisyan L. E., Babakhanyan M. A.</i> Effect of phytotherapy on the vegetative indices in conditions of acoustic emotional stress in rats	3-86
<i>Babakhanyan A.V., Babayan Zh.R., Aleksanyan Yu.T., Manukyan M.O., Barseghyan K.S.</i> Antimicrobial activity of ammonium salts containing 4-propargyloxybut-2-enyl group	2-17
<i>Chibukhchyan R. G.</i> Comparative analysis of electrophysiological properties of urinary tract organs under histamine exposure	3-79

<i>Grigoryan S. H.</i> Investigation of ulcerogenic property of new arylpropionic derivative of non protein amino acid	2-40
<i>Grigoryan T.S.</i> Influence of citicoline on hypokinesia induced memory loss and GABA quantitative changes in rat brain	2-47
<i>Grigoryan T.S., Papyan A.V., Balasanyan M.G.</i> Ischemic morphological damage improvement by citicoline in rat brain	1-40
<i>Hakobyan I.S., Davtyan T.K., Ohanyan T.G., Movsesyan N.H., Alchujyan N.Kh., Ohanyan V.T.</i> Mechanisms of chemotherapeutic activity of the "Armenikum" (concentrate) pharmaceutical in experimental staphylococcal generalized infection	3-63
<i>Karapetyan K.V.</i> The correlation of excitatory and depressor synaptic processes in substantia nigra neurons in globus pallidus stimulation in rats	1-32
<i>Karapetyan A.M., Barseghyan E.Kh., Adamyan Ts. I., Alaverdyan R.S., Harutyunyan Ts. G., Kirakosyan A.Z.</i> Combined effect of immobilization stress and stevia (<i>Stevia rebaudiana Bertoni</i>) on proline biosynthesis and activity of catabolism enzymes in various organs of rabbit .	3-70
<i>Khachatryan L.M.</i> The microelectrophysiological study of synaptic excitatory and depressor processes correlation at cortico-nigral projection in intact rats	2-29
<i>Sahakyan L. YU.</i> Comparative inhibiting action of β -heterocyclic substituted analogue of α -aminobutyric acid and mexidol on the process of releasing of NADPH oxidase isoforms of neuronal membranes	4-50
<i>Sarkisyan S.H., Danielyan M.H., Chavushyan V.A., Minasyan S.M.</i> Activity of the neurons of solitary tract nucleus at stimulation of hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei in conditions of unilateral labyrinthectomy combined with vibration exposure	1-16
<i>Ter-Tatevosyan L.P., Arakelyan L.N., H.Barseghyan V., Chailyan S.G.</i> The place and role of neurohormone PRP-1 in the cascade of the regulation of glycogen phosphorylase in rat liver	2-23

Clinical Medicine

<i>Aghajanyan M.G., Pilosyan L.G.</i> The significance of isometric contraction in human muscular performance	4-105
<i>Aslanyan A.H.</i> Hygienic evaluation of physical development of high school students in Yerevan city	2-68
<i>Babayan K.R., Sahakyan M.R., Hovhannisyan H.A., Mkrtchyan S.A.</i> Stages of development of dermatovenerologic service in Armenia (1921-2017)	1-105
<i>Beglaryan N.B.</i> Analysis of Clinical Symptoms Caused by Functional Changes in Adrenals	4-59
<i>Gevorkyan E.S., Ksadjikyan N.N.</i> Analysis of the corrective influence of fir oil on the psychophysiological indicators of students under experimental stress	4-95

<i>Hovhannisyan N.M., Karapetyan A.G., Grigoryan V.S.</i> Evaluation of endocrine changes in liquidators of chernobyl nuclear power station	4-85
<i>Nazanyan A.Kh.</i> Comparative Investigation Between the Effectiveness of Local and Systemic Corticosteroid Therapy in Patients with Rhinosinusitis Polyposa	4-79
<i>Lorikyan A.G.</i> Biological markers of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the role of indicators of stress-response in the first psychotic episode	1-58
<i>Lorikyan A.G., Gorobets L.N.</i> Dynamic monitoring of cortisol and biochemical indices of the risk of metabolic syndrome development in patients with schizophrenia	3-94
<i>Mkhoyan A.A., Harutyunyan L.A., Hovhannisyan A.H., Gyulazyan N.M., Asoyan A.V.</i> Etiological structure and clinical-laboratory characteristics of acute mixed intestinal infections accompanied by colitis and hemorrhagic colitis syndrome	1-72
<i>Mkrtchyan M.A., Kogan V.Y., Barkhudaryan M.S., Hovhannesyan R.D., Muradyan G.P., Margaryan A.G., Sargsyan G.T., Gevorgyan A.G.</i> Outcomes of the research on micronutrients in workers' everyday meal in Zangezur Copper Molybdenum Combine	1-87
<i>Nazaretyan E.Ye., Beglaryan N.B.</i> Interaction between adrenal and gastrointestinal functional disturbances	1-46
<i>Vanyan N.A., Baghdasaryan V.S., Poghosyan K.P., Gevorgyan M.I.</i> The endoscopic diagnosis of disorders of valve mechanisms in pyloroduodenal pathology in infants	1-81
<i>Vanyan N.A., Poghosyan K.P., Gevorgyan M.I.</i> Features of diagnosis and treatment of chemical burns of the esophagus in children	2-61
<i>Vardanyan K.K., Mkrtchyan S.H., Avetisyan V.A.</i> Study of the population sociological survey results on Yerevan greenery evaluation	1-97
<i>Vardanyan K.K., Stepanyan A.S.</i> Modern problems of children's hospital greening	4-114
Prominent Medical Scientists	
<i>Haykandukht Chakhmakhchyan</i>	3-103
<i>Harutyun Mirza-Avagyan</i>	4-122
Jubilees	
<i>Academician Yu.T. Alexanyan is 80 years old</i>	3-107
<i>Mirzoyan Rouben S. (to the 80-th birthday anniversaru)</i>	2-73
<i>Vilen P. Hakobyan (to the 80-th birthday anniversaru)</i>	2-78
<i>Stepan Baghdasaryan (to the 130-th birthday anniversaru)</i>	2-84
<i>Gharibjanyan S.G.</i> Scientific relations of Armenia in the field of medicine (1930ies period)	1-114

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«Հայաստանի բժշկագիտություն» հանդեսի խմբագրությունը շնորհավորում է Ձեր Սուրբ Ծնունդը և Ամանորը: Թող 2019 թվականը Ձեզ բերի ուրախություն և երջանկություն, բարություն և ժպիտ: Լուսավոր Սուրբ Ծնունդը թող Ձեր տունը լցնի տոնական սիրով և հարմարավետությամբ: Մաղթում ենք Ձեզ առողջություն, լուսավոր օրեր և բարեկեցություն 2019 թվականին:

Редакция журнала “Медицинская наука Армении” поздравляет Вас с Новым годом и Рождеством. Пусть всё в Новом году начнется с радости и счастья, добра и улыбки. Пусть светлый праздник Рождества принесет в Ваш дом любовь и нежность, удачу и уют. Желаем крепкого здоровья, веселых дней и благополучия в 2019 году.

The editorial board of the journal “Medical Science of Armenia” wishes You a Merry Christmas and a Happy New Year. Let the New Year begin with joy and happiness, kindness and smiles. May the Christmas bring love and tenderness, good luck and comfort to your home. We wish you good health, fun days and well-being in 2019.

Редактирование и корректирование
И.Г. Апкарян, Ш.С. Геворгян
Компьютерная верстка В.Х. Папян

Изд. заказ N 903
Сдано в производство 10.12. 2018г.
Формат 70x100¹/₁₆. 8.75 печ. лист
Тираж 150
Цена договорная
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831,
E-mail: verararyanxoreni@mail.ru, www.flib.sci.am
Типография Издательства “Титутюн” НАН РА