

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

т. LX, № 2

ЕРЕВАН, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

2020

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

**Հայաստանի բժշկագիտություն
Медицинская наука Армении
Medical Science of Armenia**

т. LX, № 2



ՀՀ ԳԱԱ «ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ» ՀՐԱՏԱՐԱԿԶՈՒԹՅՈՒՆ
ЕРЕВАН-ԵՐԵՎԱՆ-YEREVAN
2020

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

Գլխավոր խմբագիր՝ Ա. 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. Նարինյանյան,
Հ. Վ. Մարուխանյան, Զ. Ա. Տեր-Ավետիքյան

Խմբագրական խորհուրդ՝ Վ. Պ. Այվազյան, Ե. Գարաբեդյան (Ֆրանսիա), Դ. Ն. Խուդավերդյան,
Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Ռ. Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան),
Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ), Մ. Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Շ. Ա. Վարդանյան,
Գ. Ա. Տավարթիլադե (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.Алексамян, 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. Варданян, 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. Agajanov, Yu.T. Aleksanyan,
A.V. Aznauryan, H.M. Galstyan, V.P. Hakopian, L.M. Mkrtchian, 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 “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2020 г.

Իշեմիկ միտրալ հետհոսքի առաջացման մեխանիզմները

Ն.Գ. Մկրտչյան

*Էջմիածին ԲԿ ՓԲԸ, Մարշալ Բաղրամյանի փող., տուն 26,
Արմավիրի մարզ, Վաղարշապատ, Հայաստան
Լ. Ա. Հովհաննիսյանի անվան սրտաբանության ԳՀԻ,
0044, Երևան, Պարույր Սևակի փող., 5*

Բանալի բառեր. իշեմիկ միտրալ հետհոսք, հետինֆարկտային ռեմոդելավորում, սիստոլիկ միտրալ հետհոսք, քրոնիկ իշեմիկ միտրալ հետհոսք, էքսցենտրիկ միտրալ հետհոսք, միտրալ փականի ֆունկցիա, ձախ փորոքի ռեմոդելավորում

Ներածություն

Իշեմիկ միտրալ հետհոսք [ԻՄՀ] հասկացությունն օգտագործվում է սրտամկանի ինֆարկտի հետևանքով առաջացած բարդությունների բնութագրման համար՝ ներառելով ինչպես համեմատաբար վաղ փուլերը, այնպես էլ ձախ փորոքի [ՁՓ] հետինֆարկտային ռեմոդելավորումը, իշեմիկ կարդիոմիոպաթիայի զարգացման դեպքերում [18, 19, 38]: Սուր ԻՄՀ-ն զարգանում է ՁՓ-ի պտկաձև մկանի [ՊՄ] ինֆարկտի և նրա պոկվելու կամ խորդաների պոկման և կարդիոգեն շոկի զարգացման հետևանքով, մինչդեռ քրոնիկ ԻՄՀ-ի դեպքում միտրալ ապարատը մնում է առանց վնասվելու: Քրոնիկ ԻՄՀ-ի ժամանակ նշանակություն ունի միայն փականների և ենթափականային կառուցվածքների միմյանց նկատմամբ տարածական ձևախախտումը, որը կամ ՁՓ-ի պապիլյար մկաններին մոտ գտնվող ինֆարկտ տարած սեգմենտների լոկալ վերաձևավորման, կամ էլ ՁՓ-ի գլոբալ վերաձևավորման հետևանք է, երբ ձգվում են երկու պտկաձև մկանները, խախտվում է նրանց տարածական կողմնորոշումը, որն էլ իր հերթին բերում է փեղկերի կոապտացիայի [հպման] խանգարման, քանի որ միտրալ փականն ունի յուրահատուկ տարածական կառուցվածք, որը հարմարված է փեղկերի կոապտացիային օգնելուն՝ կանխելով դեպի ձախ նախասիրտ սիստոլիկ միտրալ հետհոսքը [2, 22]: Այս հոդվածում ուշադրություն ենք դարձրել առավել հաճախ հանդիպող տեսակին՝ քրոնիկ իշեմիկ միտրալ հետհոսքին:

Այսպիսով, ԻՄՀ-ն միտրալ փականի հիվանդություն չէ, այլ ՁՓ-ի հետինֆարկտային վերաձևավորման հետևանք: ԻՄՀ-ի ախտորոշիչ չափորոշիչները կարող են ընդհանրացվել որպես միտրալ հետհոսքի առկայություն սրտամկանի ինֆարկտից հետո, երբ առկա են գոնե մեկ լոկալ կծկողականության խանգարում, ասիներգիկ սեզմենտները մատակարարող տարածքում նշանակալից պսակաձև հիվանդություն, կառուցվածքային առումով չվնասված փեղկերի և խորդանների առկայություն [2, 22]: Երրորդ չափորոշիչը առավել կարևոր է՝ օրգանական միտրալ հետհոսքը ժխտելու համար:

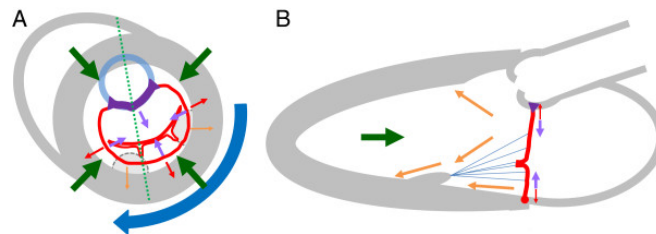
Միտրալ փականի ֆունկցիան հարկավոր է դիտարկել նրա ամբողջական փոխկապակցվածության տեսանկյունից փորոքի օգնող կառուցվածքների հետ, որոնք բոլորը միասին կազմում են միտրալ փականի անատոմիան, այդ իսկ պատճառով էլ միտրալ ապարատի յուրաքանչյուր բաղադրիչի միջև փոխկապակցվածության խանգարման դեպքում, ներառյալ միտրալ փականի փեղկերը, միտրալ օղը, պտկաձև մկանների խորդանների, ինչպես նաև ՁՓ-ի գեոմետրիայի փոփոխությունը կարող է խանգարել փեղկերի կոապտացիան և առաջացնել սիմպտոմներ, ֆիզիկալ հետազոտության ժամանակ փոփոխություններ, նաև փականային ոչ լիարժեքության, անբավարարության էխոսրտագրական արտահայտվածություն [36]:

Միտրալ օղի լայնացումը նմանապես կարող է նպաստել միտրալ փականի փեղկերի ոչ լրիվ հպմանը [30, 32]: Համապատասխանաբար քրոնիկ ԻՄՀ-ն դասակարգվում է որպես ֆունկցիոնալ միտրալ հետհոսք կամ էլ, ըստ Carpentier -ի դասակարգման, IIIb տիպ, այնպես որ միտրալ փականի օրգանական փոփոխությունների դեպքում, չնայած սրտի իշեմիկ հիվանդության [ՄԻՀ] առկայությանը, կամ էլ անամնեզում ՄԻՀ-ի բացակայությանը, ԻՄՀ պետք չէ ախտորոշել [9]: Այսպիսով, ԻՄՀ-ն ձևավորվում է ՄՓ-ի առաջնային կամ հետին օրգանապես չվնասված փեղկերի սեպարացիայի կամ էլ թույլ կոապտացիայի հետևանքով: ՄՓ-ի փեղկերը և խորդանները ձևավորված են առանց անոթավորման հյուսվածքի, որն այդ իսկ պատճառով էլ իշեմիայի նկատմամբ ռեզիստենտ է, հետևաբար՝ այլ բաղադրիչների կամ հեմոդինամիկայի փոփոխությունները պայմանավորում են ՄՓ-ի փեղկերի տարածական դեֆորմացիան և ԻՄՀ-ի առաջացումը [31, 38]:

Միտրալ փականի ապիկալ տեղաշարժման դերը ԻՄՀ-ի մեխանիզմում

Քրոնիկ ԻՄՀ-ն ձևավորվում է ՁՓ-ի տարածական փոփոխությունների և սրտամկանի ինֆարկտի հետևանքով զարգացած միտրալ ապարատի տարածական փոխկապակցվածության խանգարման արդյունքում [10]:

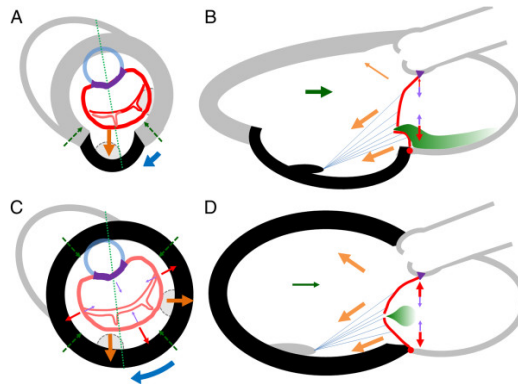
Չնայած նրան, որ ԻՄՀ-ի ժամանակ առկա են և՛ ՁՓ-ի, և՛ պտկաձև մկանների անատոմիական խանգարումներ, ապացուցողականությունը ցույց է տալիս, որ առաջատար դեր ունեն փեղկերի «ձգվածությունը» որպես քրոնիկ ԻՄՀ-ի առաջացման վերջնական փուլ: Պտկաձև մկանների արտաքին հետինֆարկտային տեղաշարժումը հանգեցնում է խորդաների ձգման և մեծացնում է քաշելու ուժերը, որոնք ազդում են ՄՓ-ի փեղկերի վրա, որն էլ իր հերթին պայմանավորում է առավել ապիկալ կոապտացիա և նրանց հպման խանգարում: Բացի այդ ԻՄՀ-ի առաջացման վրա ազդում են նաև ճնշումը և ՄՓ-ի շուրջ արյունահոսքի առանձնահատկությունները: Ըստ բազմաթիվ հեղինակների՝ միտրալ անցքի համեմատ ՄՓ-ի փեղկերի ապիկալ տեղաշարժումը ԻՄՀ-ի ժամանակ ՄՓ-ի փեղկերի մորֆոլոգիական բնորոշիչն է: ՄՓ-ի փեղկերի ապիկալ տեղաշարժումը և նրանց կոապտացիան միտրալ անցքի նկատմամբ ԻՄՀ-ով պացիենտների մոտ առաջին անգամ ուսումնասիրվել է Godley et al. և Ogawa et al. կողմից [14, 30]: Միստոլայի ժամանակ ՄՓ-ի փեղկերի տարածական դիրքը և նրանց կոապտացիան կարող են բնորոշվել երկու հակազդող ուժերի ազդեցությամբ ՄՓ-ի փեղկերի վրա: ՁՓ-ում բարձրացած սիստոլիկ ճնշումը նպաստում է ՄՓ-ի փեղկերի տեղաշարժմանը ՁՆ-ի ուղղությամբ, մինչդեռ խորդաների ազդման ուժերը ՄՓ-ի փեղկերը ձգում են պապիլյար մկանների ուղղությամբ՝ կանխելով փեղկերի պրոլապսին դեպի ՁՆ: Այդ իսկ պատճառով էլ ՄՓ-ի փեղկերի սիստոլիկ դիրքը որոշվում է այդ երկու հակազդող ուժերի հավասարակշռությամբ (նկ. 1):



Նկար 1. ՄՓ-ի փեղկերի վրա երկու հակազդող ուժերի ազդեցությունը ներկայացված է պարաստերնալ դիրք կարճ առանցքով (A) և պարաստերնալ դիրք երկար առանցքով (B): Կանաչ ընդգծող գիծը A-ում համապատասխանում է B-ում ներկայացված հետագծին: ՄՓ-ի փական սիստոլիկ ուժերը ներառում են ՁՓ-ի կծկումը (կանաչ ընդգծող գիծ), ժամացույցի սլաքի ուղղությամբ միոկարդի բազալ ռոտացիան (կապույտ ընդգծող գիծ) և միտրալ օղի կծկումը (մանուշակագույն ընդգծող գիծ): Ձգման հակազդող ուժերը ներառում են միտրալ օղի պասիվ սեղմումը (կառմիր ընդգծող գիծ), ինչպես և փեղկերի ձգումը խորդա և պտկաձև մկանային ապարատի կողմից և պապիլյար մկանների կծկմամբ (նարնջագույն ընդգծող գիծ): Ընդգծող գծերի հարաբերական չափսերը նշում են ՄՓ-ի փեղկերի վրա յուրաքանչյուր ուժի հարաբերական չափաբաժինը:

Փեղկերի ապիկալ տեղաշարժը և նրանց կոապտացիան պայմանավորված են փեղկերի մեծ ուժերով ձգվելով, որը պայմանավորված է ինչպես այն ուժերի պակասելով, որոնք նպաստում են ՄՓ-ի փեղկերի փակվելուն, ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի, այնպես էլ ՄՓ-ի փեղկերի ձգման անմիջական ուժերի մեծացման հետևանքով: Մակայն շարունակվող հետազոտություններով հաստատվեց, որ միայն ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիայի առկայությունը բավարար չէ ԻՄՀ-ի առաջացման համար, և միտրալ ապարատի բաղադրիչների տարածական ապակողմնորոշումն անհրաժեշտ է ԻՄՀ-ի առաջացման համար [18, 31, 34]: Հետագայում այլ հետազոտություններ նույնպես հաստատեցին այդ տվյալները [16, 26]: Բացի այդ, ՁՓ-ի գնդաձևության ցուցանիշի բարձրացումը ԻՄՀ-ի զարգացման մեջ նույնպես պաշտպանում է այն դրույթը, որ միտրալ ապարատի բաղադրիչների ձգման մեջ դեր ունի ԻՄՀ-ի մեխանիկական հիմնավորումը [6, 16, 28, 35]: Հարկ է նշել, որ փեղկերի ձգումը պարտադիր չէ, որ համաչափ լինի ՁՓ-ի դիլատացիայի աստիճանին: ՁՓ-ի չափերի և ՄՓ-ի փեղկերի ձգման աստիճանի միջև անհամապատասխանությունը հաճախ է հանդիպում կլինիկական պրակտիկայում: Ամենից հաճախ հանդիպող անհամապատասխանությունը ԻՄՀ-ի հաճախակի հայտնաբերումն է հետին-ստորին սրտամկանի ինֆարկտով (ՄԻ) պացիենտների մոտ՝ համեմատած ՁՓ-ի առաջնային պատի սրտամկանի ինֆարկտով հիվանդների հետ, որոնց մոտ ՁՓ-ի չափերն առավել մեծ են [26]: Հարկ է նշել, որ հետին-ստորին ՄԻ-ի ժամանակ ինֆարկտ տարած սեզմենտների շրջանում լոկալ ռեմոդելավորումը այն մասերում, որոնք ներառում են հետին մեդիալ պապիլյար մկանը, պայմանավորում են արտահայտված ասիմետրիկ ԻՄՀ, որը հետևանք է ՄՓ-ի հետին փեղկի ձգման դեպի գագաթ և դուրս [նկար 2]: Հակառակ դրան, մեծ առաջնային պատի ՄԻ-ի դեպքում, որոնք գործընթաց են ներառում միոկարդի պատը, որը պահում է առաջալատերալ պտկաձև մկանը, ԻՄՀ-ի պրովոկացիա չեն անում, այդ պարագայում պահանջվում է ՁՓ-ի գլոբալ ռեմոդելավորում՝ առավել սիմետրիկ ԻՄՀ-ի ձևավորմամբ [6, 12]:

Հարկ է նշել, որ սրտամկանի ինֆարկտի առավել վաղ շրջաններում, երբ բացակայում է ՁՓ-ի գլոբալ ռեմոդելավորումը՝ իշեմիկ կարդիոմիոպատիայի ձևավորմամբ, ԻՄՀ-ն հանդիպում է հաճախ հետին-բազալ սրտամկանի ինֆարկտների ժամանակ՝ համեմատած առաջնային սրտամկանի ինֆարկտների հետ [25]: Հետազոտողների մեծ մասը ցույց է տալիս, որ ԻՄՀ-ն առավել հաճախ հանդիպում է հետին-բազալ սրտամկանի ինֆարկտների ժամանակ, դա բացատրելով հետին բազալ պատի լոկալ ռեմոդելավորմամբ և դիսֆունկցիայով,



Նկար 2. Սիմետրիկ և ասիմետրիկ ԻՄՀ-ի ֆենոտիպերի մոդելներ: Նկարի վրա ցուցադրված են ԻՄՀ-ի երկու տիպերը՝ ասիմետրիկ (A և B գծանկարներ) և սիմետրիկ (C և D գծանկարներ), որոնք հիմնված են այն մոդելների վրա, որոնք ցուցադրված են նկար 1-ում՝ ընդգծող գծերով ցույց տալով ուժերը, որոնք փոփոխվել են իրենց մեծությամբ: Ստորին-հետին սրտամկանի ինֆարկտը (A և B գծանկարներում սև տարածքը) առաջացնում է ՁՓ-ի միոկարդի լոկալ արտափքում (ռեմոդելավորում) հետին ուղղությամբ, որը տեղաշարժում է հետինեղիալ պապիլյար մկանը և մեծացնում ձգման ուժերը, որոնք ազդում են փեղկերի վրա (նարնջագույն ընդգծող գծեր): Բացի այդ, առկա է ՁՓ-ի առավել քիչ փակող ջանքերը (կանաչ ընդգծող գիծ) և ժամացույցի պաքի ուղղությամբ բազալ ռոտացիան (կապույտ ընդգծող գիծ): Հետին փեղկի ձգման և պսևոպրոլապսի հետևանքով նկատվում է դեպի հետ ուղղված էքսցենտրիկ միտրալ հետհոսք (կանաչ գույնի տարածքը): ՁՓ-ի գլոբալ լայնացումը և սֆերիկ ռեմոդելավորումը (նշված են սև հատվածներով C և D գծանկարներում) տեղաշարժում են երկու պապիլյար մկանները հետին, կողմնային և ապիկալ վեկտորներով՝ ազդելով միտրալ փեղկերի վրա (նարնջագույն ընդգծող գծեր): ՁՓ-ի ընդհանուր փակող ուժը փոքրանում է (կանաչ ընդգծող գծեր): Մեծացած միտրալ օղը նպաստում է փեղկերի առավել պասիվ ձգմանը (կարմիր ընդգծող գծեր) և միտրալ օղի առավել քիչ կծկմանը և կրճատմանը (կարմիր ընդգծող գծեր): Վերջնական արդյունքը միտրալ փեղկերի և նրանց կոապտացիայի ապիկալ տեղաշարժն է կենտրոնական ԻՄՀ-ով:

միաժամանակ հետին մեղիալ պապիլյար մկանի տեղաշարժմամբ և դիսֆունկցիայով, որն ունի մեկ անոթային արյան մատակարարում և տեղակայվելով հատկապես ինֆարկտային զոնայում, որը բերում է սիստոլայի ժամանակ միտրալ փականի հետին փեղկի շարժման սահմանափակման, հետևաբար՝ միտրալ փականի փեղկերի կոապտացիայի խանգարման: Առաջնային սրտամկանի ինֆարկտների ժամանակ, չնայած ՁՓ-ի առավել արտահայտված դիսֆունկցիային, առաջալատերալ պապիլյար մկանը հաճախ մնում է ինֆարկտի զոնայից

դուրս, նաև, կապված երկու անոթային արյան մատակարարման հետ, իշեմիայի նկատմամբ առավել ռեզիստենտ է:

Այսպիսով, ՁՓ-ի դիսֆունկցիան կարող է չհանդիսանալ ԻՄՀ-ի զարգացման մեջ գլխավոր մեխանիզմ, քանի որ ՁՓ-ի արտահայտված դիսֆունկցիան չի բերում արտահայտված ԻՄՀ-ի [34, 35]:

ԻՄՀ-ի մեխանիզմում միտրալ փականի փակման վրա նվազած ուժի ազդեցությունը

Չնայած այն հանգամանքին, որ ՁՓ-ի սիստոլիկ դիսֆունկցիան, որը պայմանավորում է միտրալ փականի փակման վրա նվազած ուժի ազդեցությունը, կարող է չհանդիսանալ ԻՄՀ-ի զարգացման գլխավոր մեխանիզմը. ապացուցված փաստեր կան առ այն, որ դեր ունի նաև միտրալ փականի փակման վրա նվազած ուժի ազդեցությունը՝ որպես լրացուցիչ ազդակ ԻՄՀ-ի զարգացման գործում՝ պտկաձև մկանների բարձրացած ձգվածության առկայությամբ:

Schwammental et al. Հայտնաբերել են, որ ԻՄՀ-ի արտահայտվածությունը սրտային ցիկլի ընթացքում դինամիկ փոփոխվում է՝ լինելով մաքսիմալ արտահայտված վաղ և ուշ սիստոլայում, և մինիմալ՝ միջին սիստոլայի ժամանակ, երբ ՁՓ-ում ճնշումը առավելագույնն է [35]: Hung et al. հաստատել են ԻՄՀ-ի դինամիկ փոփոխությունը անգամ վիրաբուժական պլաստիկայի հետևանքով միտրալ օղի ֆիքսված չափերով պացիենտների մոտ՝ հաստատելով այն ուժերի կարևորությունը, որոնք ազդում են միտրալ փականի փակման վրա [20]:

Breithardt et al. ցույց տվեցին, որ ռեսինքրոնիզացիոն թերապիայից հետո ԻՄՀ-ի սուր պակասելը կապված է այն ուժերի մեծացման հետ, որոնք ազդում են միտրալ փականի փակման վրա, մինչև ՁՓ-ի խոռոչի վերաձևավորման հետզարգացումը [6]: Fukuda et al. Հետազայում ցույց տվեցին, որ ռեսինքրոնիզացիոն թերապիան սուր նվազեցնում է միայն վաղ սիստոլիկ ԻՄՀ-ն և սուր ազդեցություն չունի միջին և ուշ սիստոլիկ ԻՄՀ-ի վրա [12]: Այս տվյալները ցույց են տալիս, որ թեև միտրալ փականի փակման վրա ազդող ուժը ԻՄՀ-ի առաջնային որոշիչը չէ, սակայն այն կարող է լինել զգալի լրացուցիչ գործոն, հատկապես պտկաձև մկանների տեղաշարժման արդյունքում միտրալ փականի մեծացած ձգվածության առկայությամբ: Հարկ է նշել, որ ռեզիոնալ և գլոբալ միոկարդիալ սպիացման աստիճանը կորելացվում է ԻՄՀ-ի արտահայտվածության հետ գեոմետրիկ և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների համընդհանուր արդյունքում, և սպիացման յուրաքանչյուր հատված (հետին-ստորին և առաջալատերալ) ԻՄՀ-ի վրա ունի անկախ ազդեցություն [13, 37]: Բացի այդ, եթե ԻՄՀ-ն հաստատված է, ՁՓ-ի վերջնական դիաստոլիկ ծավալը և պատի լարվա-

ծությունը մեծանում են նախաձանրաբեռնվածության հետ միաժամանակ՝ պայմանավորելով ՁՓ-ի առավել արտահայտված դիսֆունկցիան, որն էլ, իր հերթին, պայմանավորում է պտկաձև մկանների հետագա տեղաշարժումը և միտրալ փականի փեղկերի ճկումը [24]: Այդ իսկ պատճառով էլ ԻՄՀ-ն առաջացնում է ԻՄՀ ինքնախթանման ձևով:

Պտկաձև մկանների դիսֆունկցիայի դերը ԻՄՀ-ի մեխանիզմում

ԻՄՀ-ի զարգացման մեխանիզմում, ըստ երևույթին, որոշիչ դեր է խաղում նաև պտկաձև մկանների դիսֆունկցիան: Պտկաձև մկանների դիսֆունկցիայի դրույթը առաջադրվեց կլինիկական դիտարկումների արդյունքում, որոնց ժամանակ ԻՄՀ-ն հաճախ առաջանում էր հետին մեղիալ պտկաձև մկանի դիսֆունկցիայով սրտամկանի հետին-ստորին ինֆարկտից հետո [1]: Սպասվում էր, որ ԻՄՀ-ն կարող է առաջանալ իշեմիկ դիսֆունկցիայից առանձին, երկրորդային ձևով՝ պտկաձև մկանների երկայնակի կծկման նվազման պատճառով փեղկերի պրոլապսի հետևանքով: Սակայն բազմաթիվ փորձարարական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ պտկաձև մկանների իզոլացված դիսֆունկցիա ԻՄՀ-ի չի բերում [25, 33, 38]: Հետագայում կլինիկական հետազոտությունները նույնպես ցույց տվեցին, որ փեղկերի պրոլապսը ԻՄՀ-ով պացիենտների մոտ շատ հազվադեպ է լինում [14, 21]: Այդ իսկ պատճառով էլ պարզ պետք է լինի, որ պտկաձև մկանների դիսֆունկցիան չի պայմանավորում ԻՄՀ-ն, սակայն միևնույն ժամանակ կարող է լինել զգալի կապ պտկաձև մկանների դիսֆունկցիայի և ԻՄՀ-ի միջև նրանց անմիջական անատոմիական կապի հետևանքով, որը տվյալ փուլում մնում է դեռևս չբացահայտված:

Քանի որ վերջին հետազոտությունները ցույց են տալիս ԻՄՀ-ի մեխանիզմում պտկաձև մկանների ձգվողականության կենտրոնական դերը [14, 18, 34, 38], նպատակահարմար կլինի դիտարկել պտկաձև մկանների դիսֆունկցիայի ազդեցությունը միտրալ փականի ֆունկցիայի վրա նրա ձգվողականության տեսանկյունից: Այս ենթատեքստում պտկաձև մկաններին հարող պատի շրջանում ՁՓ-ի ռեմոդելավորումը կարող է բերել պտկաձև մկանների ձգվողականության մեծացման և երկրորդային ԻՄՀ-ի: ՁՓ-ի ռեմոդելավորման առկայության դեպքում պտկաձև մկաններին հարող պատի շրջանում պտկաձև մկանների դիսֆունկցիան ինքն իրենով կարող է թուլացնել պտկաձև մկանների երկայնակի կրճատումը և ձգումը:

Messas et al. ուսումնասիրեցին այս դրույթը և ստեղծեցին ԻՄՀ-ի փորձարարական մոդել, որն առաջացրել էին սրտամկանի հետին բազալ ինֆարկտի հետևանքով՝ միաժամանակ պահպանելով պտկաձև մկանների պերֆուզիան՝ նրա նորմալ գործունեության նպատակով

[29]: Հետազոտողները դիտարկեցին, որ պտկաձև մկանների դիսֆունկցիայի ավելացումը իշեմիայի առկայությամբ փոքրացնում է նրա ձգվողականությունը և ԻՄՀ-ն [17]: Uemura et al. հետազայում ուսումնասիրեցին այս դրույթը կլինիկական պացիենտների մոտ [37]: Պտկաձև մկաններին հարող ՁՓ-ի պատի ռեմոդելավորումը կարող է փոփոխել կլինիկական պացիենտների մոտ պտկաձև մկանների դիսֆունկցիայի ուղղակի ազդեցությունը ձգողականության թուլացման և ԻՄՀ-ի վրա: Այս դեպքում ՁՓ-ի միևնույն տեղակայման և աստիճանի ռեմոդելավորմամբ ընտրված պացիենտների մոտ պտկաձև մկանների դիսֆունկցիան կարող է կապված լինել առավել նվազ ԻՄՀ-ի հետ [37]: Այս արդյունքները ցույց են տալիս, որ պտկաձև մկանների դիսֆունկցիան ԻՄՀ-ի առաջնակի պատճառ չէ, և նա կարող է թուլացնել պտկաձև մկանների ձգվողականությունը և ԻՄՀ-ն: Կուտակված ապացույցները վկայում են, որ պտկաձև մկանների դիսֆունկցիան սովորաբար չի պայմանավորում ԻՄՀ-ն, սակայն միտրալ փականի պրոլապսը ԻՄՀ-ի զարգացմամբ երբեմն կարող է տեղ ունենալ սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ [17, 21]: Այդպիսի պացիենտներն ունեն միտրալ փականի պրոլապս պտկաձև մկանների երկարացմամբ, կամ էլ կարճ տարածություն պտկաձև մկանների և միտրալ օղի միջև՝ ՁՓ-ի մեծացած կծկողականության պատճառով: Բացի այդ երկրորդային միտրալ հետհոսքը մեծանում է պտկաձև մկանների կամ փեղկերի կարճացման ժամանակ [7]: Այս դիտարկումները չեն ժխտում ձգվողականության մեխանիզմը, այլ իրականում հաստատում են, որ պտկաձև մկանների ծայրերից մինչև միտրալ օղը միտրալ փականի փեղկերի հպման որոշիչ մակարդակ է:

Ձախ փորոքի և պտկաձև մկանների դիսսինքրոնիայի դերը ԻՄՀ-ի մեխանիզմում

Պտկաձև մկանների դիսսինքրոնիան պոտենցիալ կարող է մեծացնել ԻՄՀ-ն: Որոշ հետազոտողներ դիտարկել են ԻՄՀ-ի և դիսսինքրոնիայի միջև կապը [3, 23]: Արդյունքները ցույց տվեցին, որ ռե-սինքրոնիզացիոն թերապիայի բարենպաստ արդյունքներից մեկը ֆունկցիոնալ միտրալ հետհոսքի անհապաղ նվազեցումն է պտկաձև մկանների հպման շրջանների մեխանիկական ակտիվացման կոորդինացման բարելավման արդյունքում, ինչպես նաև՝ ՁՓ-ի հետադարձ ռեմոդելավորումը [23, 25]: Այսպիսով, լրիվ հնարավոր է, որ ՁՓ-ի մեխանիկական դիսսինքրոնիան կարող է պոտենցիալ դեր խաղալ և հանդիսանալ լրացուցիչ մեխանիզմ ԻՄՀ-ի աստիճանի որոշման մեջ: Agricola et al. ՁՓ-ի դիսֆունկցիայով պացիենտների պրոսպեկտիվ հետազոտության մեջ գնահատեցին ռեգիոնալ ներփորոքային դիսսին-

քրոնիայի ներդրումը ԻՄՀ-ի զարգացման մեջ՝ կախված միտրալ ապարատի դեֆորմացիայի աստիճանից, ինչպես նաև ՁՓ-ի լոկալ և գլոբալ ռեմոդելավորումից [1]: Հեղինակները բացահայտեցին, որ ՁՓ-ի իշեմիկ դիսֆունկցիայով պացիենտների մոտ միտրալ փականի փեղկերի ճկումը և ՁՓ-ի լոկալ ռեմոդելավորումը ԻՄՀ-ի համար անկախ կանխորոշիչներ են, սակայն ոչ տեղային դիսսինքրոնիայի համար: Այս արդյունքները ենթադրում են, որ ՁՓ-ի հատվածի լոկալ ռեմոդելավորումը, որը պայմանավորված է պտկաձև մկաններով, ԻՄՀ-ի զարգացման անհրաժեշտ պայման է, մինչդեռ ռեգիոնալ դիսսինքրոնիան կարող է ունենալ լրացուցիչ դեր: Այս արդյունքները կարող են բացատրվել այն փաստով, որ իշեմիզացված փորոքներում ռեգիոնալ դիսսինքրոնիան լոկալ իշեմիայի կամ սպիի արդյունք է, այլ ոչ թե ՁՓ-ի գլոբալ ռեմոդելավորման զարգացման ցուցանիշ, ինչպես դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիայով պացիենտների մոտ: ՁՓ-ի դիսսինքրոնիան կարող է պոտենցիալ ներդրում ունենալ ԻՄՀ-ի զարգացման մեջ մի քանի մեխանիզմներով: Առաջին հերթին՝ ձախ փորոքի ոչ կոորդինացված ռեգիոնալ մեխանիկական ակտիվությունն այն սեզմենտներում, որոնք հարում և օգնում են պտկաձև մկաններին, նպաստում են միտրալ փականի փեղկերի երկրաչափական փոփոխություններին՝ մեծացնելով նրանց ձգվողականությունը [23]: Երկրորդ հերթին ձախ նախասրտի և ձախ փորոքի միջև զարգանում է դրական ճնշումների տարբերություն նախասիրտ-փորոքային ռելաքսացիայի և կծկման ցիկլերի անկանոն կոորդինացիայի հետևանքով, որը կարող է բերել դիաստոլիկ միտրալ հետհոսքի զարգացման [3]: Եվ վերջապես, ձախ փորոքի դիսսինքրոնիան փոքրացնում է նրա կծկման արդյունավետությունը և փակման ուժը՝ այդպիսով բերելով միտրալ փականի փեղկերի ճկման մեծացման [6]: Վերջին մեխանիզմը, թվում է, ամենակարևորն է, որով դիսսինքրոնիան պայմանավորում է ԻՄՀ-ի ավելացումը ձախ փորոքի դիսֆունկցիայով պացիենտների մոտ:

ԻՄՀ-ի մեխանիզմում միտրալ օղի լայնացման դերը

Ելնելով միտրալ ապարատի կառուցվածքային բնութագրերից՝ կարելի է սպասել, որ միտրալ օղի լայնացումը կարող է մեծացնել ԻՄՀ-ն: Սակայն հասկանալի չէ, արդյո՞ք միտրալ օղի լայնացումը ԻՄՀ-ի գլխավոր որոշիչներից մեկն է: Սակավաթիվ պացիենտների մոտ միտրալ փականի փեղկերը հատուկ ձևով չեն ձգվում, մինչդեռ միտրալ օղը լայնանում է կամ կորցնում իր կծկողական ֆունկցիան: Այդ դեպքում առկա է փեղկերի սահմանափակ ապիկալ ձգվածություն, իսկ հետհոսքի ծագումը և ուղղությունը տեղի են ունենում փեղկերի հպման ողջ մակերեսի ուղղությամբ: Սա դիտվում է շատ սահմանա-

փակ սրտամկանի ինֆարկտով պացիենտների մոտ, որը տեղակայված է ձախ փորոքի հետին-ստորին բազալ շրջանում, առանց ախտահարված հատվածում ձախ փորոքի ռեմոդելավորման: Իրոք, այս հատվածների իշեմիկ ախտահարումը կարող է նպաստել միտրալ օղի հետին հատվածի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների: Միտրալ օղը սովորաբար լայնացած է լինում ԻՄՀ-ով պացիենտների մոտ՝ համեմատած առողջ անձանց հետ [36]: Սա ենթադրում է, որ միտրալ օղի լայնացումը կարևոր դեր է խաղում ԻՄՀ-ի մեխանիզմում [4]: Սակայն առկա է միտրալ օղի չափսերի զգալի համընկնում ԻՄՀ-ով և առանց նրա պացիենտների մոտ: [8]: Ըստ մի հետազոտության արդյունքների՝ կենդանիների մոտ կանգային սրտային անբավարարությամբ փորձարարական մոդելում միտրալ օղի չափսը հավաստիորեն չի տարբերվում մինչ ԻՄՀ-ն և հետո զարգացած ԻՄՀ-ի ժամանակ [24]: Բացի այդ, պերսիստենտ կամ ռեցիդիվող ԻՄՀ-ն կարող է հաճախ առաջանալ անգամ ոչ մեծ միտրալ օղի առկայության դեպքում նրա պլաստիկայի արդյունքում [7]: Այդ իսկ պատճառով մինչ այժմ պարզ չէ, արդյոք ԻՄՀ-ն գլխավոր որոշիչն է ԻՄՀ-ի, թե՞ ոչ: Սակայն միտրալ օղի լայնացումը կարող է պոտենցել ԻՄՀ-ի զարգացումը միտրալ փականի փեղկերի բարձրացած ձգվողականության առկայության դեպքում: Այսպես, Tak, He et al. դիտարկել են, որ ԻՄՀ-ն ավելի շատ է մեծանում միտրալ օղի լայնացմանն ի պատասխան, երբ առկա է փորձարարական մոդելում պտկաձև մկանների տեղաշարժ [18]:

ԻՄՀ-ի մեխանիզմում միտրալ օղի ռեֆորմացիայի դերը

Միտրալ օղի ֆիզիոլոգիական թամբաձև տեսքը կորցնելը նույնպես կարող է դեր խաղալ ԻՄՀ-ի զարգացման մեջ [27]: Flachskampf et al. և Gorman et al. հաստատեցին, որ միտրալ օղը տափակում է իշեմիկ և կամ լայնացած փորոքներում [11, 15], որը կարող է մեծացնել երկու կոմիսուրաների և պտկաձև մկանների միջև տարածությունը՝ պոտենցիալ մեծացնելով ձգվողականության աստիճանը: Հենվելով այս տվյալների վրա՝ մի քանի հետազոտական խմբեր զբաղվում են որոշելով միտրալ օղի ձևի փոփոխության ազդեցությունը ձգվողականության և միտրալ հետհոսքի վրա: Միտրալ օղի սխտովիկ կծկման փոքրացումը նույնպես կարող է դեր խաղալ ԻՄՀ-ի զարգացման մեջ:

Եզրակացություն

Քրոնիկ ԻՄՀ-ն սրտամկանի ինֆարկտի բարդություն է և առաջանում է համընդհանուր լուրջ և գլոբալ գործընթացների հետևանքով՝ ներգրավելով ինչպես պտկաձև մկանների հատվածում գտնվող ՁՓ-ի ինֆարկտային գոտիները, այնպես էլ ձախ փորոքն ամբողջությամբ: ԻՄՀ-ն ախտորոշվում է, երբ անպայմանորեն առկա են սրտի իշեմիկ հիվանդություն և կառուցվածքային անփոփոխ միտրալ ապարատ: Երբ բացակայում է վերոնշյալներից որևէ մի չափորոշիչ, չպետք է դրվի ԻՄՀ ախտորոշումը: ԻՄՀ-ի առաջատար մեխանիզմ է միտրալ փականի փեղկերից մեկի կամ երկուսի ապիկալ տեղաշարժը դեպի դուրս նրանց ձգվողականության հետևանքով, երբ առկա է պտկաձև մկանների շրջանում ինֆարկտային զոնաների լուրջ ռեմոդելավորում՝ ձևավորելով էքսցենտրիկ ԻՄՀ, կամ ՁՓ-ի գլոբալ ռեմոդելավորմամբ, երկու պտկաձև մկանների ձգմամբ, միտրալ բաղադրիչների տարածական դիրքի խանգարմամբ և առավել սիմետրիկ ԻՄՀ-ի ձևավորմամբ: Ձախ փորոքի, պտկաձև մկանների դիսֆունկցիան, ձախ փորոքի և կամ պապիլյար մկանների դիսսինքրոնիան, միտրալ օղի լայնացումը և դեֆորմացիան նույնպես պոտենցիալ դեր են խաղում ԻՄՀ-ի ձևավորման մեջ:

Ընդունված է 23.03.20

Механизмы возникновения ишемической митральной регургитации

Н.Г.Мкртчян

Понятие ишемическая митральная регургитация (ИМР) используется для характеристики осложнения, возникающего вследствие перенесенного инфаркта миокарда, как на сравнительно ранних ее стадиях, так и при появлении постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) с формированием ишемической кардиомиопатии.

Острая ИМР развивается вследствие инфаркта папиллярной мышцы (ПМ) и ее отрыва или отрыва хорд с развитием кардиогенного шока, тогда как при хронической ИМР митральный аппарат остается неповрежденным, а имеет место лишь пространственная дезориентация створок и подклапанных структур друг относительно друга либо в результате локального ремоделирования инфарктированных сегментов ЛЖ в зонах, близких к ПМ, либо в результате глобального ремоделирования ЛЖ с оттягиванием обеих ПМ и нарушением их пространственной ориентации, что в свою очередь приводит к нарушению коаптации створок, так как МК

имеет специфическую геометрию, устроенную для поддержания коаптации створок для предотвращения систолической регургитации в ЛЖ. В данном обзоре внимание уделено наиболее часто встречающейся форме – хронической ИМР.

Таким образом, ИМР не является болезнью митрального клапана, а является последствием постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Диагностические критерии ИМР могут быть обобщены как наличие митральной регургитации после ИМ с нарушением локальной сократимости хотя бы одного сегмента, значительной тяжестью коронарной болезни на территории, снабжающей асинергичные сегменты, наличие структурно неповрежденных створок и хорд. Третий критерий наиболее важен для исключения органической митральной регургитации.

ИМР образуется в результате сепарации или слабой коаптации передней и задней органически неповрежденных створок МК.

The Mechanisms of Occurrence of Ischemic Mitral Regurgitation

N.G.Mkrtchyan

The concept of ischemic mitral regurgitation (IMR) is used to characterize the complication arising from myocardial infarction both at its relatively early stages and with the appearance of post-infarction remodeling of the left ventricle (LV) with the formation of ischemic cardiomyopathy.

Acute IMR develops as a result of papillary muscle (PM) infarction and its detachment, or detachment of the chords with the development of cardiogenic shock, while in chronic IMR the mitral apparatus remains intact, and only spatial disorientation of the valves and subvalvular structures relative to each other takes place or as a result of local remodeling infarctioned LV segments in areas close to PM, or as a result of global LV remodeling with retraction of both PM and a violation of their spatial orientation, which in turn leads to a disruption in the coaptation of the cusps, since mitral valve has a specific geometry designed to maintain the capping of the cusps to prevent systolic regurgitation in the left atrium. In this review, attention is paid to the most common form - chronic IMR.

Thus, IMR is not a mitral valve disease, but is a consequence of post-infarction LV remodeling. Diagnostic criteria for IMR can be generalized as the presence of mitral regurgitation after myocardial infarction with impaired local contractility of at least one segment, significant coronary disease in the territory supplying asynergic segments, the presence of structurally intact cusps and chords. The third criterion is most important for the exclusion of organic mitral regurgitation.

IMR is formed as a result of separation or weak coaptation of the anterior and posterior organically intact mitral valve flaps.

Գրականություն

1. *Agricola E., Oppizzi M., Galderisi M., Pisani M., Meris A., Pappone C. et al.* Role of regional mechanical dyssynchrony as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006, 92:1390–5.
2. *Agricola E., Oppizzi M., Maisano F., De Bonis M., Schinkel AFL, Torracca L., Margonato A., Melisurgo G., Alfieri O.* Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern, *Eur J Echocardiogr*, 2004, 5:326–334.
3. *Appleton C.P., Basnight M.A., Gonzalez M.S.* Diastolic mitral regurgitation with atrioventricular conduction abnormalities: relation of mitral flow velocity to transmitral pressure gradients in conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 1991,18:843–9.
4. Boltwood CM, Tei C, Wong M, Shah PM. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation, *Circulation*, 1983, 68:498-508.
5. *Borger M.A., Alam A., Murphy P.M., Doenst T., David T.E.* Chronic ischemic mitral regurgitation: repair, replace or rethink?, *Ann Thorac Surg*, 2006, 81:1153– 61.
6. *Breithardt O.A., Sinha A.M., Schwammenthal E., Bidaoui N., Markus K.U., Franke A., et al.* Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765—70.
7. Calafiore AM, Gallina S, Di Mauro M, Gaeta F, Iaco AL, D'Alessandro S, et al. Mitral valve procedure in dilated cardiomyopathy: repair or replacement?, *Ann Thorac Surg*, 2001, 71:1146—52.
8. *Chandraratna PAN, Aronow W,S.* Mitral valve ring in normal vs dilated left ventricle: cross-sectional echocardiographic study, *Chest*, 1981, 79:151—4.
9. *Dent J.M., Spotnitz W.D., Nolan S.P., Jayaweera A.R., Glasheen W.P., Kaul S.* Mechanism of mitral leaflet excursion. *Am J Physiol* 1995;269:H2100—8.
10. *Dudzinski D.M., Hung J.* Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation, *Cardiovascular Ultrasound*, 2014, 12:46.
11. *Flachskampf F.A., Chandra S., Gaddipatti A., Levine R.A., Weyman A.E., Ameling W. et al.* Analysis of shape and motion of the mitral annulus in subjects with and without cardiomyopathy by echocardiographic 3-dimensional reconstruction, *J Am Soc Echocardiogr*, 2000, 13:277—87.
12. *Fukuda S., Grimm R., Song J.M., Kihara T., Daimon M., Agler D.A. et al.* Electrical conduction disturbance effects on dynamic changes of functional mitral regurgitation, *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:2270—6.
13. Fundaro P, Pocar M, Moneta A, Donatelli F, Grossi A. Posterior mitral valve restoration for ischemic regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2004, 77:729—30.
14. Godley RW, Wann LS, Rogers EW, Feigenbaum H, Weyman AE. Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction. *Circulation*. 1981;63:565–571.
15. *Gorman 3rd J.H., Jackson B.M., Enomoto Y., Gorman R.C.* The effect of regional ischemia on mitral valve annular saddle shape, *Ann Thorac Surg*, 2004, 77:544—8.
16. *Gorman R.C., McCaughan J.S., Ratcliffe M.B. et al.* Pathogenesis of acute ischemic mitral regurgitation in three dimensions, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 109:684–93.
17. *Green G.R., Dagum P., Glasson J.R., Daughters G.T., Bolger A.F., Foppiano L.E. et al.* Mitral annular dilatation and papillary muscle dislocation without mitral regurgitation in sheep, *Circulation*, 1999, 100(Suppl.):II95—102.

18. He S., Fontaine A.A., Schwammenthal E., Yoganathan A.P., Levine R.A. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies, *Circulation*, 1997, 96: 1826–34.
19. Hickey M.S., Smith L.R., Muhlbaier L.H., Harrell F.E. Jr, Reves J.G., Hinohara T., Califf R.M., Pryor D.B., Rankin J.S. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation. Implications for future management, *Circulation*, 1988, 78(3 pt 2):I51–I59.
20. Hung J., Otsuji Y., Handschumacher M.D., Schwammenthal E., Levine R.A. Mechanism of dynamic regurgitant orifice area variation in functional mitral regurgitation: physiologic insights from the proximal flow convergence technique, *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33:538–45.
21. Izumi S., Miyatake K., Beppu S. et al. Mechanism of mitral regurgitation in patients with myocardial infarction: a study using real-time two-dimensional Doppler flow imaging and echocardiography, *Circulation*, 1987, 76:777–85.
22. Kaji S., Nasu M., Yamamuro A., Tanabe K., Nagai K., Tani T., Tamita K., Shiratori K., Kinoshita M., Senda M., Okada Y., Morioka S. Annular geometry in patients with chronic ischemic mitral regurgitation: three-dimensional magnetic resonance imaging study, *Circulation*, 2005, 112(Suppl 9):I409–I414.
23. Kanzaki H., Bazaz R., Schwartzman., Dohi K., Sade L.E., Gorcsan 3rd J. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping, *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44:1619–25.
24. Kono T., Sabbah H.N., Rosman H., Alam M., Jafri S., Stein P.D. et al. Mechanism of functional mitral regurgitation during acute myocardial ischemia, *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19:1101–5.
25. Kumanohoso T., Otsuji Y., Yoshifuku S., Matsukida K., Koriyama C., Kisanuki A. et al. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125:135–43.
26. Leor J., Feinberg M.S., Vered Z., Hod H., Kaplinsky E., Goldbourt U. et al. Effect of thrombolytic therapy on the evolution of significant mitral regurgitation in patients with a first inferior myocardial infarction, *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21:1661–6.
27. Levine R.A., Handschumacher M.D., Sanfilippo A.J., Hagege A.A., Harrigan P., Marshall J.E. et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse, *Circulation*, 1989, 80:589–98.
28. Liel-Cohen N., Guerrero J.L., Otsuji Y., Handschumacher M.D., Rudski L.G., Hunziker P.R. et al. Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation: insights from 3-dimensional echocardiography. *Circulation*, 2000, 101:2756–63.
29. Messas E., Guerrero J.L., Handschumacher M.D., Chow C.M., Sul-livan S., Schwammenthal E. et al. Paradoxical decrease in ischemic mitral regurgitation with papillary muscle dysfunction: insights from three-dimensional and contrast echocardiography with strain rate measurement, *Circulation*, 2001, 104:1952–7.
30. Ogawa S., Hubbard F.E., Mardelli T.J., Dreifus L.S. Cross-sectional echocardiographic spectrum of papillary muscle dysfunction. *Am Heart J*, 1979, 97:312–21.
31. Otsuji Y., Handschumacher M.D., Liel-Cohen N., Tanabe H., Jiang L., Schwammenthal E. et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:641–8.
32. Otsuji Y., Handschumacher M.D., Schwammenthal E., Jiang L., Song J.K., Guerrero J.L. et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry, *Circulation*, 1997, 96:1999–2008.
33. Otsuji Y., Kumanohoso T., Yoshifuku S., Matsukida K., Koriyama C., Kisanuki A. et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral

- regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39:1651—6.
34. Sabbah H.N., Kono T., Rosman H., Jafri S., Stein P.D., Goldstein S. Left ventricular shape: a factor in the etiology of functional mitral regurgitation in heart failure, *Am Heart J*, 1992, 123:961—6.
35. Schwammenthal E., Chen C., Benning F., Block M., Breithardt G., Levine R.A. Dynamics of mitral regurgitant flow and orifice area. Physiologic application of the proximal flow convergence method: clinical data and experimental testing, *Circulation*, 1994, 90:307—22.
36. Tibayan F.A., Rodriguez F., Zasio M.K., Bailey L., Liang D., Daughters G.T., Langer F., Ingels N.B., Miller D.C. Geometric distortions of the mitral valvular-ventricular complex in chronic ischemic mitral regurgitation, *Circulation*, 2003, 108(Suppl 1:II):116—121.
37. Uemura T., Otsuji Y., Nakashiki K., Yoshifuku S., Maki Y., Yu B. et al. Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodeling: insights from tissue Doppler strain imaging, *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46:113—9.
38. Yiu S.F., Enriquez-Sarano M., Tribouilloy C., Seward J.B., Tajik A.J. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study, *Circulation*, 2000, 102:1400—1406.
39. Ypenburg C., Lancellotti P., Tops L.F., Bleeker G.B., Holman E.R., Pie'rard L.A. et al. Acute effects of initiation and withdrawal of cardiac resynchronization therapy on papillary muscle dyssynchrony and mitral regurgitation, *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50:2071—7.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577.112.5; 612.8; 616.858

Протекторный эффект галармина на черную субстанцию крыс на модели болезни Паркинсона**М.А. Даниелян, К.В. Карапетян, О.А. Назарян,
К.А. Небогова, М.В. Погосян, Дж.С. Саркисян***Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: нейроны, черная субстанция, болезнь Паркинсона, галармин

Болезнь Паркинсона (БП) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением преимущественно нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев, проявляющееся как моторными, так и немоторными симптомами [9, 18]. БП наиболее распространенное после болезни Альцгеймера нейродегенеративное заболевание, поражающее примерно каждого сотого человека, перешагнувшего шестидесятилетний рубеж. Данное заболевание представляет собой раннее старение нервных центров, начинающееся в экстрапирамидных (преимущественно бледный шар и чёрная субстанция) и вегетативных образованиях; это старение продолжается в форме диффузных патологических процессов, которые постепенно охватывают другие области [19,30]. БП клинически проявляется нарушением произвольных движений. При отсутствии лечения болезнь завершается полной иммобильностью и трудностями с балансированием. Большинство моторных синдромов является следствием прогрессирующего и избирательного поражения дофаминергических, нейромеланинсодержащих нейронов черной субстанции (SN) [8, 12]. Значительное снижение числа меланинсодержащих нейронов происходит в результате дегенерации нигростриарного тракта и резкого падения концентрации предшественника нейромеланина – дофамина [11, 13].

Механизмы, ответственные за дегенерацию нигростриарных дофаминергических нейронов неизвестны, но нейровоспаление и оксидативный стресс играют решающую роль [23]. Глиальные клетки имеют активный вклад в инициацию и прогрессию БП, поэтому нейроглиальное взаимодействие приобретает значение в патогенезе данной нейродегенеративной болезни [25,26].

Согласно достижениям последних лет, на данный момент нет эффективной нейропротекции болезни Паркинсона, поэтому продолжают оставаться крайне актуальными перспективы терапии этого тяжелого неизлечимого заболевания, фактически облегчаемого лишь симптоматически. В литературе есть многочисленные данные о различных эффектах обогащенного пролином пептида (PRP-1, галармина), продуцируемого нейросекреторными клетками гипоталамических ядер [14], но до сих пор неизвестны соответствующие механизмы, лежащие в основе его нейропротекторного влияния на мозг. PRP-1 оказывает протекторное действие на нейроны спинного мозга крыс при острой и хронической неспецифической нейродегенерации. Он противодействует формированию рубца, способствует сращению перерезанных нервных волокон и пролиферации глии, предотвращает дегенерацию нейронов [6, 15, 16]. PRP-1, помимо иммуномодуляторного [1] может оказывать также нейрорегуляторное действие, модулируя потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, направленные на поддержание нейронального выживания [7]. Он участвует в регуляции системы гомеостаза, обладает антиоксидантными свойствами, снижает уровень образования продуктов перекисного окисления липидов, защищает мембраны нейронов при различных патологических состояниях [5]. PRP-1 является одним из нейротрофических факторов мозга, который оказывает стимулирующее влияние на биосинтез глиального фибриллярного кислого белка в астроцитах [10]. Нейропротекторный эффект галармина при болезни Альцгеймера заключается в восстановлении моноаминергической системы, нарушение деятельности которой приводит к когнитивной дисфункции при данной патологии [28]. Эти и другие свойства PRP-1 позволяют считать его иммуномодулятором и протектором широкого действия.

Целью наших исследований было провести сравнительное изучение морфофункционального состояния клеточных структур SN крыс в норме, при инъекции ротенона и в сочетании с системным введением галармина (PRP-1).

Материал и методы

Ротеноновая модель БП признана в качестве надежной модели для изучения механизмов повреждения дофаминергических нейронов и оценки нейрохимических, иммуногистохимических, поведенческих и когнитивных проявлений, в особенности до 4 недель выживания [22]. Эксперименты проводили в 3 группах на 18 зрелых крысах Альбино (200-250 г): 1 – ложнооперированные (6 крыс, контроль), инъецированные стерильной дистиллированной водой в сочетании с в/м введением изотонического раствора NaCl; 2 – инъецированные унилатерально ротеноном (12 мг в 0.5 мл димексида со скоростью 0.1 мл/мин) в “medial

forebrain bundle” по координатам (AP+0.2, L±1.8, DV 8 мм) стереотаксического атласа [24] (6 крыс) с в/м введением физиологического раствора через день в течение 4 недель; 3 – инъецированные ротеноном унилатерально аналогично группе 2 в сочетании с в/м инъекцией галармина (10 мкг на 100 г массы животного) через день в течение 4 недель (6 крыс). Операции проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг, в/б). Животных содержали в одинаковых условиях в течение всего послеоперационного времени до острого (гистохимического) эксперимента. Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU) и одобрены Этическим комитетом ЕГМУ им. М. Гераци.

Для проведения морфофункциональных исследований клеточных структур SN крысы был применён гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ) [2]. Животные были наркотизированы нембуталом (40 мг/кг, в/б) с последующим изъятием мозга, который фиксировали в 5% растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере (рН=7,4) в течение 48 часов при +4°C. Готовили ленточные срезы головного мозга во фронтальной плоскости, толщиной 40-50 мкм, которые, согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в свежеприготовленные соответствующие инкубационные смеси, предназначенные для выявления активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Анализ полученных препаратов производили под световым микроскопом OPTON (West Germany), микрофотографии получали с помощью фотонасадки AmScope MU800.

Результаты и обсуждение

SN относится к экстрапирамидной системе, имеет сложную структуру и обильное кровоснабжение, ответственна за тонус мышц и бессознательные, автоматические движения. Свое название получила из-за содержащегося в нервных клетках пигмента нейромеланина, в ней сосредоточено крупное скопление дофаминсодержащих нейронов. SN состоит из трех частей – латеральной, ретикулярной и компактной (рис. 1 а). В основном она содержит средних размеров мультиполярные нейроны с диффузным распределением хромотофильного вещества цитоплазмы и миелиновые волокна. Анализ данных показал, что у контрольных животных ретикулярная (SNr) и компактная (SNc) части SN состоят из клеток весьма разнообразной формы – полигональных, треугольных, вытянутых (рис. 1 А-В; рис. 2 А-В). Мелкозернистый и глыбчатый меланин заполняет почти всю цитоплазму нервных клеток SN (рис. 1 В; рис. 2 В). Все клетки содержат длинные аксоны, имеют несколько ветвящихся дендритов. Осадок фосфата свинца в виде гранул отчетливо виден в отростках (рис. 1 Б,

В; рис. 2 Б, В). Чередующиеся в аксонах мультиполярных клеток SNc светлые и тёмные участки создают впечатление поперечной исчерченности (рис. 1 В). В нейронах обеих частей SN наблюдается высокий уровень метаболизма, подобное наблюдается также в нейронах голубого пятна. По-видимому, высокий уровень метаболизма связан с норадренергической и пигментообразовательной функциями этих структур [4]. Среди нейронов SN выявляются ядра глиальных клеток (рис. 1 А; рис. 2 А). SN имеет обильное кровоснабжение, пронизана кровеносными сосудами, что говорит о высокой роли ее компонентов в системе координации жизнедеятельности. Показана тесная связь клеточных структур SN с кровеносными сосудами (рис. 1 А, а ; рис. 2 А), отражающая высокий уровень обменных процессов в данном отделе мозга.

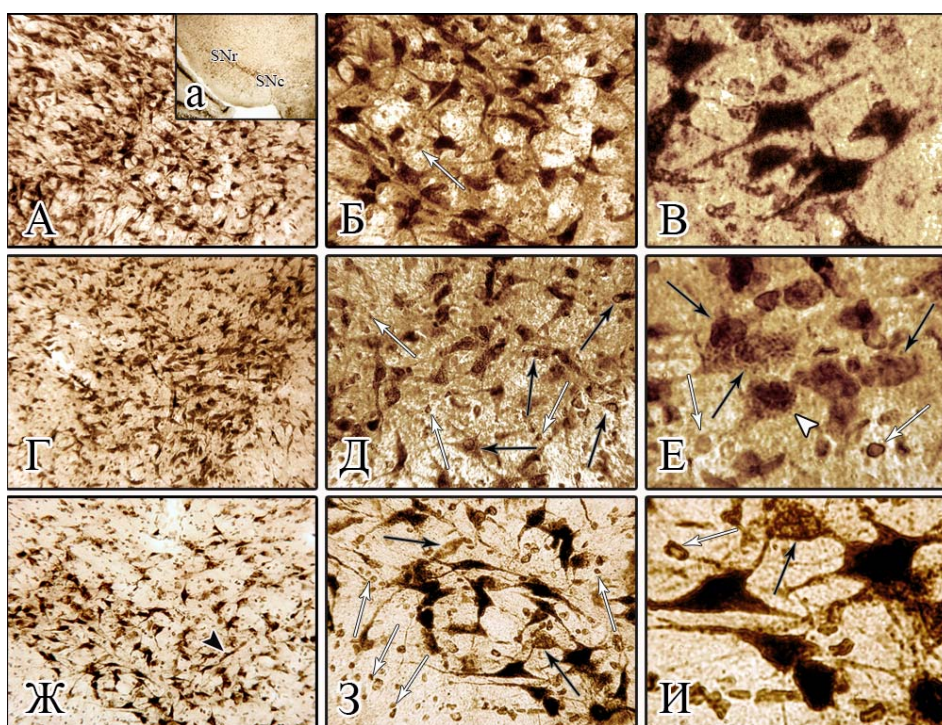


Рис. 1. Клеточные структуры компактной части чёрной субстанции intactных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е – в условиях интоксикации ротеноном; Ж-И – в условиях интоксикации ротеноном в сочетании с регулярным введением галармина; SNc – компактная часть чёрной субстанции; SNr – ретикулярная часть чёрной субстанции). Г-Е – форма нейронов нарушена, цитоплазма осветлена, ядро перемещено, отростки утолщены и лишены нейромеланина; Ж-И – сохранение формы и размеров нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, контуры клеток чёткие, ядра центрально расположены, глиоз) (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глиии; белая головка стрелки – эктопированное ядро).

Оптич.ув.: $\times 25$ (а); $\times 160$ (А, Г, Ж); $\times 400$ (Б, Д, З); $\times 1000$ (В, Е, И)

Изучение морфофункционального состояния SN в условиях ротеноновой интоксикации показало нарушение нейроархитектоники, уменьшение плотности нейронов по сравнению с нормой. У клеток нарушена форма, у некоторых нейронов SNc характерная полигональная форма сменяется на шарообразную из-за набухания тел (рис. 1 Е). Контуров клеток становятся неправильными, нечёткими, появляются участки, где клеточная оболочка неразличима, не просматривается граница между телом и отростками (рис. 1 Е).

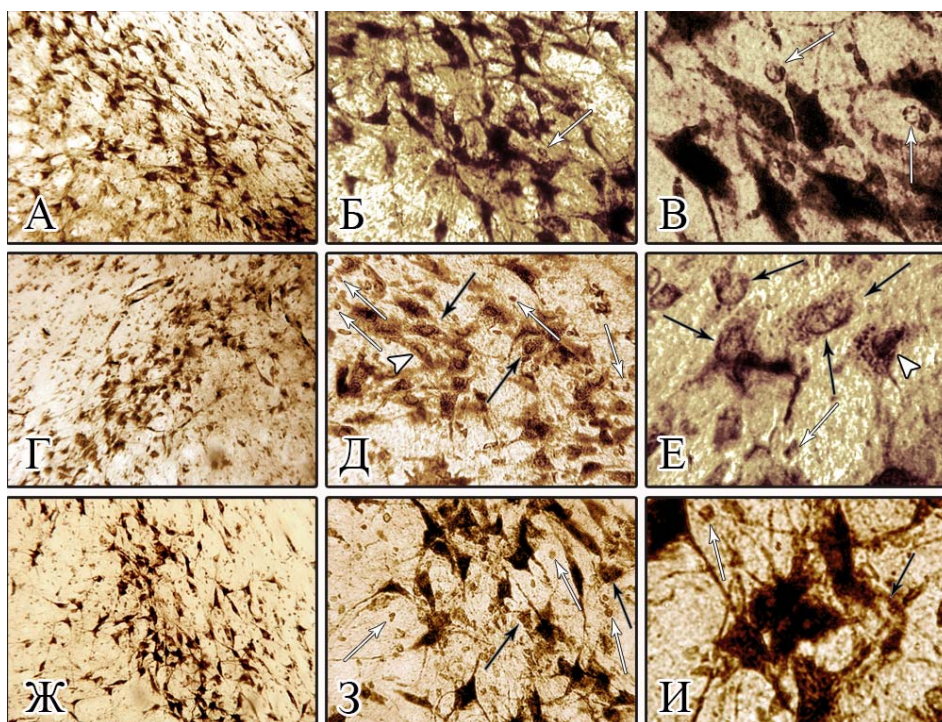


Рис. 2. Клеточные структуры ретикулярной части чёрной субстанции intactных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е – в условиях интоксикации ротеноном; Ж-И – в условиях интоксикации ротеноном в сочетании с регулярным введением галармина). Г-Е – форма нейронов нарушена, контуры нечёткие, цитоплазма осветлена и депигментирована, краевой гиперхроматоз, глиоз; Ж-И – форма и размеры нейронов сохранены, в цитоплазме и отростках нейронов высокая фосфатазная активность, контуры клеток чёткие, ядра центрально расположены, глиоз (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эксцентрично расположенное ядро).
Оптич.ув.: $\times 160$ (А, Г, Ж); $\times 400$ (Б, Д, З); $\times 1000$ (В, Е, И)

В целом, у нейронов реагируют длинные отростки, но фосфатазная активность в них снижена, и осадок фосфата свинца в них пылевидный или мелкозернистый. В некоторых случаях от тел нейронов отходит короткий утолщённый отросток. Дендриты представлены в виде коротких

обрубков. У таких нейронов крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределен в теле клетки, свидетельствующий о возможном полном распаде (рис. 1 Е). В цитоплазме поврежденных нейронов происходит лизис хроматофильного вещества вплоть до ее просветления, осадок фосфата свинца распределен в основном гомогенно (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). У большинства клеток отмечается деформация и набухание ядра, имеющего нечеткие контуры. Ядро постепенно перемещается к одному из полюсов клетки, темное ядрышко при этом также нередко принимает эксцентричное положение (рис. 1 Е; рис. 2 Е). В SNr отмечается аналогичная картина поражения. Нейроны в основном гипертрофированы и деформированы, принимают веретенообразную форму, отмечается нечёткость контуров, цитоплазма депигментирована и светлая из-за лизиса хроматофильного вещества (рис. 2 Г-Е). Ядро увеличено, эксцентрично расположено, отмечается краевой гиперхроматоз ядра. В поврежденных нейронах тёмноокрашенный крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределён по телу клетки, из-за чего не просматривается граница между телом и отростками (рис. 2 Д, Е). Снижение фосфатазной активности в цитоплазме клеток SN свидетельствует о снижении метаболизма в нейронах обеих частей SN. Наблюдается депигментация нейронов обеих частей SN, выявляются светлые клетки из-за выхода меланина в межклеточное пространство (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). Среди бесформенных дегенерированных нейронов обеих частей чёрной субстанции чётко выделяются гомогенно окрашенные ядра глиальных клеток (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). Патологические сдвиги в нейронах чёрной субстанции приводят к реакции сателлитной нейроглии. Возможно, имеет место защитная реакция глиальных клеток по отношению к нейронам. Как известно, нейроглия может играть нейропротекторную роль и усиливать процесс восстановления клеток [27].

Таким образом, ротеноновая интоксикация мозга приводит к гибели нейронов и депигментации SN, к резким морфологическим изменениям внутриклеточных структур и метаболическим нарушениям. По нашим данным, морфогистохимическая картина нейронов SN, после интоксикации ротеноном, выявляет изменения по типу аксональной реакции или ретроградной дегенерации (первичного раздражения нервной клетки). Это состояние является обратимым процессом, однако, при углублении нейродегенеративного процесса, оно может перейти уже в необратимые формы клеточной патологии.

У животных, получивших инъекцию ротенона в сочетании с введением галармина, в обеих частях SN отмечается тенденция к восстановлению характерных для нейронов размеров (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И). У большинства из них просматриваются светлоокрашенные центрально расположенные ядра, которые выделяются на фоне темноокрашенной цитоплазмы. У нейронов реагируют тонкие длинные отростки, что указывает

на частичное восстановление их связей с соседними клетками и другими областями мозга. В этих клетках внутрицитоплазматические грануляции образуют спиралевидные или глыбчатые образования, что характерно для первично раздражённых нейронов, находящихся на пути к восстановлению (рис. 1 З, И; рис. 2 И). На фоне сохранивших форму и размеры клеток местами выявляются пораженные нейроны, в которых активность КФ слабая, отростки не выявляются (рис. 1 З). Изредка наблюдаются клетки, у которых прослеживаются короткие отростки, их ядра смещены к периферии (рис. 1 Ж, З; рис. 2 Ж, З). Среди крупных нейронов реагируют мелкие округлые клетки. Увеличивается число клеток с сопровождающими волокнами (рис. 1 З; рис. 2 З, И). В целом, морфологическая картина нейронов SNc и SNr близка к норме. Реагируют расширенные сосуды, пронизывающие SN (рис. 1 Ж; рис. 2 Ж). На стенках сосудов чётко и интенсивно окрашиваются темные перициты (рис. 1 Ж). То есть имеет место очевидное улучшение васкуляризации. В межклеточном пространстве среди нейронов SN обнаруживаются ядра глиальных клеток (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И).

Таким образом, при БП поражения нервных клеток в SN происходят по так называемому абиотрофическому типу (прогрессирующая потеря жизнеспособности, постепенная дегенерация, приводящая к патологическим состояниям и утрате функций) [3]. Пораженные нервные клетки подвергаются сильно выраженной атрофии, которая может привести к их исчезновению. Состояние хроматофильных зерен в цитоплазме подвергается глубоким изменениям. В конечных этапах нейронального распада чёрный пигмент меланин в больших количествах освобождается из разрушающихся клеток SN.

В пораженных областях отмечаются значительные изменения глии, проявляющиеся прогрессирующими и регрессирующими процессами. Роль нейроглиального взаимодействия очевидна в патогенезе большинства нейродегенеративных заболеваний [20]. Понимание основ нейроглиальных взаимоотношений послужит значительным толчком для понимания фундаментальной природы заболеваний человека, сопровождающихся нейродегенерацией [21]. В результате разрушения нейронов при БП происходит значительный выброс нейромеланина из клеток, что вызывает активацию микроглии и процесса нейродегенерации. Свободный внеклеточный нейромеланин становится причиной микроглиоза и является основной причиной БП [29]. С другой стороны, длительное воздействие пестицида ротенона усиливает нейровоспалительные процессы через повышение плотности определенного тока астроглии, которая играет важную роль в синаптогенезе, синаптической пластичности и обеспечивает компенсацию недостатка дофамина[17].

Результаты исследований показывают, что под влиянием галармина наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов

компактной и ретикулярной частей SN по сравнению с ротеноновой моделью болезни Паркинсона. Морфологическая картина нейронов обеих частей SN близка к норме, наблюдается картина частичного восстановления морфофункционального состояния клеточных структур SN, увеличение плотности расположения клеток. У большинства клеток реагируют длинные отростки с нейромеланином, что важно для восстановления связей SN с другими областями мозга и соседними нейронами, то есть для восстановления межклеточных контактов. Отмечается усиление васкуляризации. По сравнению с нормой наблюдается повышение фосфатазной активности в цитоплазме и ядре клеток, что говорит об активации обменных процессов, направленных на поддержание нарушаемого в результате ротеноновой интоксикации гомеостаза организма. Полученные данные дают основание полагать, что галармин действует в качестве нейропротекторного агента, в благоприятных условиях при своевременном и энергичном введении галармина значительная часть клеточных изменений является обратимой.

Поступила 06.03.20

Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում գալարմինի պաշտպանիչ ազդեցությունը առնետների սև նյութի վրա

Մ.Հ. Դանիելյան, Ք.Վ. Կարապետյան, Օ.Հ. Նազարյան, Ք.Ա. Ներսիսյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Ջ.Ս. Սարգսյան

Պարկինսոնի հիվանդության հիմնական պատճառը սև նյութի դոֆամիներգիկ նյարդաբջջների զարգացող ախտահարումն է, որն առաջացնում է շարժողական խանգարումներ: Իրականացվել է Պարկինսոնի հիվանդության ռոտենոնային մոդելի վրա սև նյութի բջջային կառույցների մորֆոլոգիական և ֆունկցիոնալ վիճակի համեմատական ուսումնասիրություն: Տվյալ ուսումնասիրության արդյունքները վկայում են այն մասին, որ գալարմինի ազդեցությամբ սև նյութի նյարդաբջջների մորֆոլոգիական պատկերը ենթակա է վերականգնման, նկատվում է խտության և նյութափոխանակության բարձրացում, ինչն էլ նպաստում է բջջային գոյատևմանը: Ստացված տվյալները ցույց են տվել, որ գալարմինն ունի նյարդապաշտպան ազդեցություն:

Protective Effect of Galarmine on Substantia Nigra of Rats in a Model of Parkinson's Disease

**M.H. Danielyan, K.V. Karapetyan, O.H. Nazaryan, K. A. Nebogova,
M.V. Poghosyan, J.S. Sarkissian**

The main cause of Parkinson's disease is the progressive degeneration of dopaminergic neurons of substantia nigra accompanied by motor disorders. A comparative study of morphological and functional state of cellular structures of substantia nigra in a rotenone model of Parkinson's disease and combined with the systematic administration of galarmine was carried out. Results of the present study show that under action of galarmine there is a tendency of restoration of morphological pattern of substantia nigra neurons, increase in density and metabolism, which generally determines cellular survival. The data obtained suggest that galarmine possess a neuroprotective effect.

Литература

1. *Априкян В.С., Галоян А.А.* Иммунопротективные свойства нового гипоталамического полипептида при бактериальных патологиях. Мед. наука Армении НАН РА, 1999, т. XXXIX, 2, с. 23-29.
2. *Меликсетян И.Б.* Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология. СПб., 2007, т.131, 2, с. 77-80.
3. *Никулеску И.Т.(ред.).* Патоморфология нервной системы. Бухарест, 1963.
4. *Саркисян И.Г.* Электрофизиологический анализ вызванных ответов соматосенсорной коры при повреждении голубого пятна. ДАН Армении, 1999, т. 99, 4, с. 392-395.
5. *Срапионян Р.М., Паронян З.Х., Саакян Ф.М., Галоян А.А.* Исследование роли обогащенного пролином пептида в регуляции системы гемостаза. Нейрохимия, 2014, 1, с. 54-57.
6. *Сулханян Р.М., Саркисян Дж.С., Чавушян В.А., Геворкян А.Ж., Авакян З.Э., Аветисян З.А., Погосян М.В., Галоян А.А.* Исследование протективного эффекта нейросекреторных цитокинов на спинномозговые моно- и интернейроны после перерезки седалищного нерва. Нейрохимия, 2003, т. 20, 2, с. 146-160.
7. *Akopian A., Galoyan A.* Effect of Hypothalamic Proline-Rich-Polypeptide on Voltage-Gated Ca^{2+} Currents in Retinal Ganglion Cells, *Neurochemical Research*, 2004, v. 28(12), p. 1867-71.
8. *Brooks D.J.* Neuroimaging in Parkinson's Disease. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2004, v. 1, p. 243-254.
9. *Canesi M., Benti R., Marotta G., Cilia R., Isaia I.U., Gerundini P. et al.* Striatal dopamine transporter binding in patients with Parkinson's disease and severe occupational hydrocarbon exposure, *Eur. J. Neurol.*, 2007, v. 14(3), p. 297-299.
10. *Chekhonin V., Curina O., Ryabukin I., Savchenko E., Galoyan A.A.* Proceeding of the International conference on Biochemical and Molecular Biological Aspects of the Brain Immune System ed. by A. Galoyan. Enciclopedia Armenica Publishing House, Yerevan, 2001, p. 140-145.
11. *Ebersbach, G., Moreau C., Gandor F. et al.* Clinical syndromes: Parkinsonian gait. *Movement Disorders*, 2013, v. 28, 11, p. 1552-1559.

12. *Fahn S., Sulzer D.* Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease, J. of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2004, v. 1, p. 139–154.
13. *Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., Hauw J.J., Agid Y., Hirsh E.C.* Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease, J. Neurochem. 2003, v. 86, 5, p. 1142–1148.
14. *Galoyan A. A., Aprikian V. S., Markossian K. A., Gurvits B. Ya.* Neurosecretion of cytokines by magnocellular cells of hypothalamus, Neurochemistry (RAS & NAS RA), 1998, v. 15, 4, p. 361–372.
15. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Chavushyan E.A., Sulkhanyan R.M., Meliksetyan I.E., Abrahamyan S.S., Grigorian Y.Kh., Avetisyan Z.A., Otieva N.A.* Protective effect of the new hypothalamic peptides against cobra venom and trauma induced neuronal injury, Neuroch. Research. 2001, v. 26, 8, p. 1023–1038.
16. *Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Grigorian Y.Kh., Sulkhanyan R.M., Khachatryan T.S.* Protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone, Neurochem. Research, 2000, v. 25, 12, p. 1567–1578.
17. *Gao X.F., Wang W., Yu Q., Burnstock G., Xiang Z.H., He C.* Astroglial P2X7 receptor current density increased following long-term exposure to rotenone. Purinergic Signal., 2011, v. 7, 1, p. 65–72.
18. *Jankovic, J., Rajput A.H., McDermott M.P. et al.* The evolution of diagnosis in early Parkinson's disease, Archives of Neurology. 2000, v. 57, 3, p. 369–372.
19. *Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K.* Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease, Acta Neuropathol., 2008, v. 116, p. 125–128.
20. *Matute C., Domercq M., Sanchez-Gomez M.V.* Glutamate-mediated glial injury: mechanisms and clinical importance. Glia, 2006, v. 53, p. 212–224.
21. *Miller D.V., Cookson M.R., Dickson D.W.* Glial cell inclusions and pathogenesis of neurodegenerative disease. Neuron Glia Biology, 2004, v. 1, p. 13–21.
22. *Moreira C.G., Barbiero J.K., Ariza D., Dombrowski P.A., Sabioni P., Bortolanza M., Cunha C.D., Vital M.A., Lima M.M.* Behavioral, neurochemical and histological alterations promoted by bilateral intranigral rotenone administration: A new approach for an old neurotoxin, Neurotox. Res., 2012, v. 21, 3, p. 291–301.
23. *Mosley R.L., Benner E.J., Kadiu I., Thomas M., Boska M.D., Hasan K., Laurie C., Gendelman H.E.* Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease, Clin Neurosci Res., 2006, v. 6(5), p. 261–281.
24. *Paxinos G., Watson C.* The rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, p. 367.
25. *Schmidt S., Linnartz B., Mendritzki S., Szczepan T., Lübbert M., Stichel C., Lübbert H.* Genetic mouse models for Parkinson's disease display severe pathology in glial cell mitochondria, In: Human Molecular Genetics, 2011, v. 20, p. 1197–1211.
26. *Stichel C.C., Zhu X.-R., Bader V., Linnartz B., Schmidt S., Lübbert H.* Mono- and double-mutant mouse models of Parkinson's disease display severe mitochondrial damage, Human Molecular Genetics, 2007, v. 16, 20, p. 2377–2393.
27. *Streit W.J., Conde J.R., Fendrick S.E., Flanary B.E., Mariani C.L.* Role of microglia in the central nervous system's immune response, Neurol Res., 2005, v. 27, 7, p. 685–691.
28. *Yenkoyan K., Fereshetyan K., Matinyan S., Chavushyan V., Aghajanyan M.* The role of monoamines in the development of Alzheimer's disease and neuroprotective effect of a proline rich polypeptide, Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 2018, v. 86, p. 76–82.
29. *Zhang W., Phillips K., Wielgus A.R., Liu J., Albertini A., Zucca F.A., Faust R., Qian S.Y., Miller D.S., Chignell C.F., Wilson B., Jackson-Lewis V., Przedborski S., Joset D., Loike J., Hong J.S., Sulzer D., Zecca L.* Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease, Neurotoxicity Res., 2011, v. 19, p. 68–72.
30. *Zhong P., Hu Z., Jiang H., Yan Z., Feng J.* Dopamine Induces Oscillatory Activities in Human Midbrain Neurons with Parkin Mutations, Cell Rep., 2017, v. 19(5), p. 1033–1044.

УДК 616.858-008.6; 611.018.82

Влияние меланина на морфофункциональное состояние нейронов черной субстанции на модели болезни Паркинсона

**М.А. Даниелян, Л.М. Хачатрян, К.В. Карапетян,
О.А.Назарян, М.В. Погосян, З.А. Аветисян, Дж.С. Саркисян**

*Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, бактериальный меланин, нейроны, черная субстанция

Болезнь Паркинсона (БП) относится к распространенной нейродегенеративной патологии, захватывающей миллионы людей в мире. Это медленно прогрессирующее хроническое неврологическое заболевание, характерное для лиц старшей возрастной группы, в основном поражает двигательную систему [23, 26]. В начале заболевания наиболее очевидными симптомами являются тремор в покое, ригидность, медлительность движений и трудности при ходьбе. Могут также возникнуть проблемы с мышлением и поведением [24]. Исследования показали, что основной причиной БП является прогрессирующее разрушение и гибель нейронов, вырабатывающих нейромедиатор дофамин [11], которые расположены в черной субстанции (SN), а также их нервных окончаний, расположенных в полосатом теле [30]. Дофаминергические нейроны SN пигментированы благодаря аккумуляции оксидативного метаболизма нейротрансмиттера дофамина. Доказано, что воспалительные факторы могут привести к гибели дофаминергических нейронов SN. Ускорение гибели дофаминергических нейронов SN триггируется процессами, включающими источники оксидативного стресса [8]. Разрушение дофамина и нейральное воспаление тормозят нейрогенез во взрослом мозге [1, 7]. Поражения нервных клеток при БП происходят по абiotрофическому типу, проявляющемуся в прогрессирующей потере жизнеспособности, постепенной дегенерации, приводящей к патологическим состояниям и утрате функций [16].

Эффективной может стать комбинированная терапия, направленная не только на замедление гибели дофаминергических нейронов, но и исключение прогрессии недофаминергических симптомов, разворачивающихся в последней стадии БП [17]. В последние десятилетия при

лечении нейродегенеративных заболеваний успешно применяются разного рода нейропротекторы, после введения которых ускоряется восстановление утраченных функций структур центральной нервной системы. В настоящем исследовании с этой целью был использован бактериальный меланин (БМ). Согласно литературным данным, в ряде физиологических исследований был применен БМ с целью обеспечения скорейшего восстановления нарушенных двигательных функций у крыс после разрушения ряда структур центральной нервной системы, участвующих в организации двигательного поведения животного [5, 14]. Установлено, что терапевтический эффект применения БМ после повреждения мозговой ткани обусловлен усилением кровоснабжения в микроциркуляторном русле, улучшением трофики мозговой ткани, благотворным воздействием на модуляцию вторичного воспалительного процесса и ингибированием глиоза [4, 15]. БМ может способствовать выживанию нейронов SN в условиях воздействия токсических факторов. Он способствует также спраутингу нервных волокон, что было показано в серии экспериментов, проведенных на крысах [21]. Исследования с применением БМ показали, что вещество не вызывает микроглиоза и не имеет побочных токсических эффектов [14].

Целью настоящего исследования было определить, как влияет БМ на морфофункциональное состояние нейронов черной субстанции на ротеноновой модели БП. Проводились морфофункциональные исследования двух (компактной и ретикулярной) частей чёрной субстанции интактных крыс, на модели БП спустя 4 недели и на модели БП с инъекцией БМ в течение 4 недель.

Материал и методы

Для изучения механизмов повреждения дофаминергических нейронов и оценки нейрохимических, поведенческих и когнитивных проявлений, в особенности до 4 недель выживания, применяется ротеноновая модель БП [18]. Ротенон является органическим пестицидом, способным вызвать развитие патологии БП [19]. Эксперименты проводили в 3 сериях на 15 крысах Альбино (200-250 г): 1 – ложнооперированные (5 крыс, контроль), инъецированные стерильной дистиллированной водой в сочетании с в/м введением изотонического раствора NaCl; 2 – унилатерально инъецированные ротеноном (12 мг в 0.5 мл димексида со скоростью 0.1 мл/мин) в “medial forebrain bundle” по координатам (AP+0.2, L±1.8, DV 8 мм) стереотаксического атласа [20] (5 крыс) с в/б введением физиологического раствора через день в течение 4 недель; 3 – унилатерально инъецированные ротеноном, аналогично группе 2, в сочетании с в/б инъекцией бактериального меланина (175 мг/кг) через день в течение 4 недель (5 крыс). Животных анестезировали пентобарбиталом (40 мг/кг,

в/б) и содержали в одинаковых условиях в течение всего послеоперационного времени до острого эксперимента. Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU) и одобрены Этическим комитетом ЕГМУ им. М. Гераци.

С целью изучения морфофункционального состояния клеточных структур черной субстанции крыс был применён гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ) [2]. Животные были наркотизированы нембуталом (40–45 мг на 1 кг массы, в/б) с последующим изъятием мозга, который фиксировали в 5% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов при $+4^{\circ}\text{C}$. Были приготовлены замороженные фронтальные срезы головного мозга толщиной 40–50 мкм, которые, согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в заранее свежеприготовленные соответствующие инкубационные смеси, предназначенные для выявления активности Ca^{2+} -зависимой КФ. Готовые препараты подвергались морфологическому анализу. Последующие съемки полученных препаратов производились с помощью фотоаппарата OPTON M-35 и с помощью фотонасадки AmScope MU800 через микроскоп OPTON (West Germany).

Результаты и обсуждение

Черная субстанция (SN) относится к экстрапирамидной системе, имеет сложную структуру и обильное кровоснабжение, что говорит о высокой роли ее компонентов в системе координации жизнедеятельности. В SN сосредоточено крупное скопление дофаминсодержащих нейронов. Установлено, что дофаминергическая система участвует в организации стереотипного и сложного двигательного поведения, в регуляции нейро-эндокринных и висцеральных функций [6, 22]. SN состоит из трех частей, основными из которых являются ретикулярная и компактная части (рис. 1 а). Она в основном состоит из средних размеров мультиполярных нейронов, богатых пигментом нейромеланином. В результате наших исследований мы установили, что у интактных животных в ретикулярной (SNr) и компактной частях (SNc) черной субстанции встречаются треугольные, вытянутые и полигональные нейроны (рис. 1 А-В; рис. 2 А-В). Мелкозернистый или глыбчатый меланин диффузно заполняет почти всю цитоплазму нервных клеток SN (рис. 1 В; рис. 2 В). Клетки содержат длинные аксоны, имеют несколько ветвящихся отростков (рис. 1 Б, В; рис. 2 Б, В). В аксонах мультиполярных клеток SNc наблюдаются чередующиеся светлые и темные участки, что создает впечатление поперечной исчерченности (рис. 1 В). Скорее всего, эти темные участки соответствуют местам высокой активности КФ. В нейронах обеих частей SN наблюдается высокий уровень метаболизма, который, по-видимому, связан с пигмен-

тообразовательной функцией этой структуры, а также с симпатической нервной системой [6]. Среди нейронов SN наблюдается умеренная реакция ядер глиальных клеток (рис. 1 А; рис. 2 А), что характерно для нормы.

Анализ данных показал, что в условиях ротеноновой интоксикации отмечается уменьшение плотности нейронов SN, нарушение нейроархитектоники по сравнению с нормой (рис. 1 Г, Д; рис. 2 Г, Д). В цитоплазме нервной клетки выявляется лизис гранул хроматофильного вещества вплоть до ее просветления, в телах поврежденных клеток осадок фосфата свинца распределен гомогенно. Поражение нейронов идет в разной степени выраженности – сегментарный или перинуклеарный хроматолиз базофильного вещества цитоплазмы (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). Наблюдается депигментация нейронов обеих частей SN, встречаются клетки с полным отсутствием меланина (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е). То есть наблюдается выход меланина из поврежденных клеток. У клеток нарушается характерная полигональная форма, нет четкого разграничения групп клеток. У некоторых клеток SNc полигональные клетки приобретают шарообразную форму из-за набухания тел и потери отростков (рис. 1 Е). Но у большинства нейронов вытянутая или треугольная форма, контуры клеток становятся неправильными, нечеткими, не просматривается граница между телом и отростками. У них реагируют длинные отростки, в которых осадок фосфата свинца пылевидный или мелкозернистый. В цитоплазме выявляется набухшее ядро с эксцентрично расположенным темным ядрышком (рис. 1 Е). У части нейронов крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределен в теле клетки, свидетельствующий о возможном полном распаде, дендриты утолщены и укорочены (рис. 1 Д, Е). У клеток SNr также нарушена полигональная форма (рис. 2 Г-Е), они деформированы и принимают, в основном, веретенообразную форму, но встречаются также круглые клетки с укороченными отростками, отмечается нечеткость контуров, цитоплазма светлая из-за депигментации. Ядро набухшее, с краевым гиперхроматозом, занимает эксцентричное положение, на его светлом фоне выявляется темное ядрышко. В гипертрофированных и веретенообразных нейронах темноокрашенный крупноглыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределен по телу клетки, из-за чего не просматривается граница между телом и отростками (рис. 2 Д, Е). Патологические сдвиги в нейронах приводят к реакции нейроглии. Среди дегенерированных нейронов обеих частей SN четко выделяются в значительном количестве гомогенно окрашенные ядра глиальных клеток (рис. 1 Д, Е; рис. 2 Д, Е).

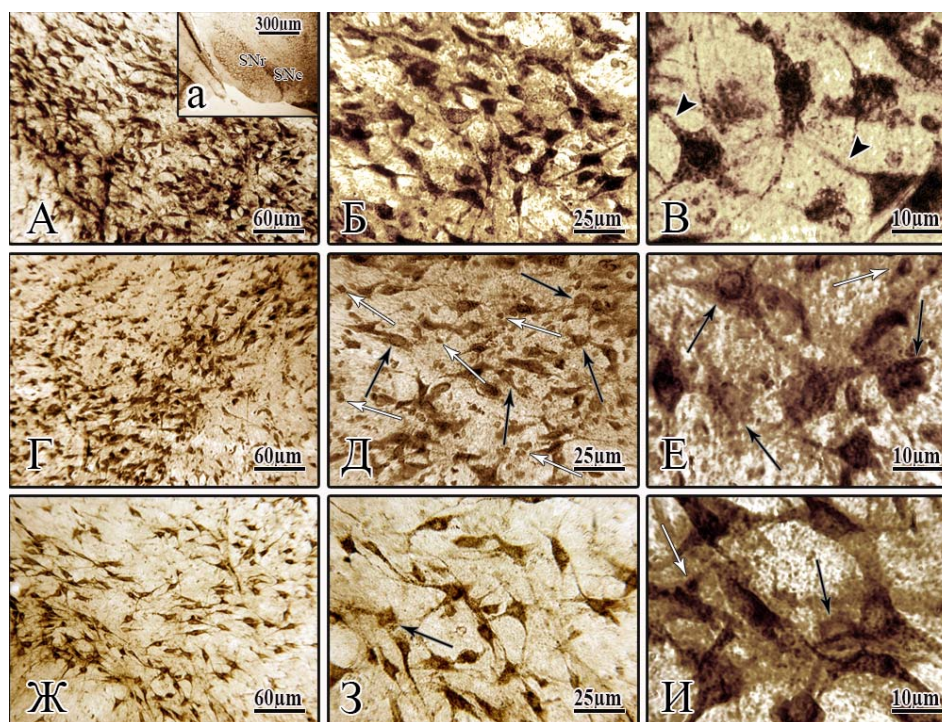


Рис. 1. Микрофотографии клеточных структур компактной части чёрной субстанции intactных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е – в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И – в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением бактериального меланина). Г-Е – нарушение формы, размеров и контуров клеток, просветление цитоплазмы, глиоз; Ж-И – положительные изменения структурных свойств нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, чёткие контуры (чёрная стрелка – хроматоллиз; белая стрелка – ядра глии; черная головка стрелки – поперечная исчерченность в отростках). SNc – компактная часть чёрной субстанции; SNr – ретикулярная часть чёрной субстанции. Оптич. ув.: $\times 25$ (а); $\times 160$ (А, Г, Ж); $\times 400$ (Б, Д, З); $\times 1000$ (В, Е, И)

Таким образом, при ротеноновой интоксикации мозга отмечаются гибель нейронов и депигментация SN, происходят резкие морфологические изменения внутриклеточных структур, что свидетельствует о грубых метаболических и морфологических нарушениях. Отмечаются разной степени поражения клеточных структур SN. Морфогистохимическая картина нейронов SN после ротеноновой интоксикации выявляет изменения по типу первичного раздражения нервной клетки. Обычно это состояние является обратимым клеточным процессом, однако, при углублении нейродегенеративного процесса клетка может погибнуть, подвергшись вакуолизации, лизису или пикнозу.

У животных, получивших инъекцию ротенона в сочетании с инъекциями меланина, полигональность формы клеток обеих частей SN в

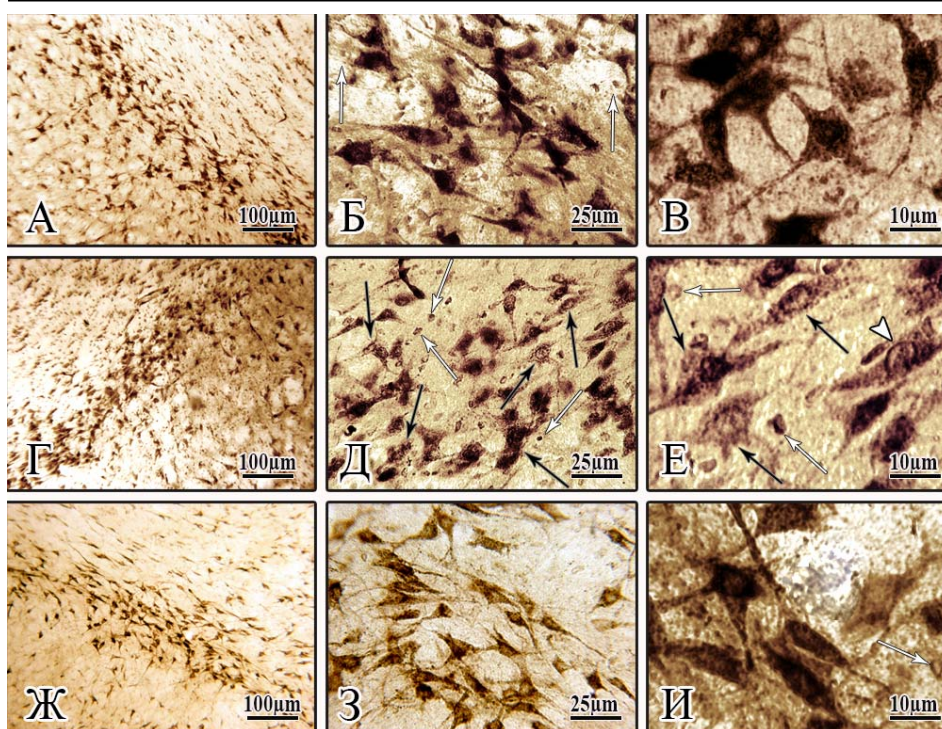


Рис. 2. Микрофотографии клеточных структур ретикулярной части чёрной субстанции интактных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е – в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И – в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением бактериального меланина). Г-Е – нарушение формы, деформированные клетки с нечёткими контурами, просветленной и депигментированной цитоплазмой, краевым гиперхроматозом ядра, глиоз; Ж-И – положительные изменения структурных свойств нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, чёткие контуры, светлые ядра центрально расположены (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эксцентрично расположенное ядро).
Оптич.ув.: $\times 100$ (А, Г, Ж); $\times 400$ (Б, Д, З); $\times 1000$ (В, Е, И)

основном восстановлена, есть тенденция к восстановлению характерных для нейронов размеров (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И). Цитоплазма интенсивно окрашена, в ней просматривается светлоокрашенное центрально расположенное ядро. У нейронов выявляются тонкие длинные отростки (рис. 1 Ж-И; рис. 2 Ж-И). В SNc наряду с сохранившими форму и размеры клеток изредка выявляются пораженные нейроны, в которых активность КФ слабая, отростки не выявляются, однако ядро центрально расположено (рис. 1 И). В ряде случаев наблюдаются клетки с короткими отростками, они светлоокрашены и их ядра эктопированы (рис. 1 З; рис. 2 И). В целом, под воздействием меланина наблюдается морфологическая картина нейронов SN, близкая к норме. В межклеточном пространстве, на фоне сохранившихся и частично поражённых нейронов SN, местами обнаруживаются

ядра глиальных клеток, имеет место защитная реакция глиальных клеток по отношению к нейронам (рис. 1 И; рис. 2 И).

Поражения нейронов при БП происходят по так называемому абитрофическому типу [3]. Пораженные нервные клетки подвергаются выраженной атрофии, внутри клеток происходят значительные изменения цитоплазмы и ядра. В конечных этапах нейронального распада чёрный пигмент в массивных количествах освобождается из разрушающихся клеток и захватывается меланофагами.

Исследования показывают, что возраст и факторы окружающей среды, системная дисфункция нейронов могут привести к непрерывной дегенерации клеток, вызывать патофизиологический стресс, ведущий к нарушению компенсаторных механизмов и, в конечном итоге, к клиническому паркинсонизму с хроническими нейрональными дисфункциями [9]. У пациентов с БП дофаминергические нейроны SN, содержащие нейромеланин, более подвержены дегенерации, чем нейроны, не содержащие меланин [28]. Согласно литературным данным, при БП имеет место значительное понижение числа меланизированных нейронов в результате дегенерации нигростриатного тракта и резкого падения концентрации предшественника нейромеланина дофамина [12].

Доказано, что глиальные клетки имеют активный вклад в инициацию и прогрессию БП, поэтому нейроглиальное взаимодействие приобретает значение в патогенезе нейродегенеративной болезни [25, 27]. Было показано, что свободный внеклеточный нейромеланин становится причиной микроглиоза и является основной причиной БП [29]. Внеклеточный нейромеланин в отсутствие микроглии нетоксичен для нейронов. Однако выход нейромеланина из разрушенных нейронов вызывает активацию микроглии и процесса нейродегенерации. В то же время длительное воздействие ротенона усиливает нейровоспалительные процессы через повышение плотности определенного рецепторного тока астроглии [13]. Астроциты обеспечивают низкий уровень глутаматного релизинга, снимая глутаматную токсичность в стриатных нейронах, и обеспечивают компенсацию недостатка дофамина [10].

Результаты исследований показывают, что при регулярном введении меланина после ротеноновой инъекции в SN наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов по сравнению с ротеноновой моделью БП. Морфологическая картина нейронов близка к норме, форма и размеры клеток сохранены, увеличена плотность расположения клеток, реакция ядер глии умеренная. У большинства нейронов SN реагируют длинные отростки, что важно для сохранения межклеточных контактов. В цитоплазме клеток SN наблюдается повышение фосфатазной активности, что говорит об активации обменных процессов, направленных на поддержание нарушаемого в результате ротеноновой интоксикации гомеостаза организма. Терапевтический эффект применения БМ обусловлен, по-

видимому, ингибированием микроглиоза, улучшением трофики мозговой ткани [4]. Полученные данные позволяют заключить, что меланин играет определенную нейропротекторную роль, ускоряя компенсаторное восстановление в центральной нервной системе на фоне развивающихся нейро-дегенеративных изменений, присущих БП.

Поступила 03.02.20

Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում մելանինի ազդեցությունը սև նյութի նյարդաբջջիչների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա

**Մ.Հ. Դանիելյան, Լ.Մ. Խաչատրյան, Բ.Վ. Կարապետյան,
Օ.Հ. Նազարյան, Մ.Վ. Պողոսյան, Զ.Ա. Ավետիսյան, Զ.Ս. Սարգսյան**

Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) հիմնական պատճառներն են սև նյութի դոֆամիներգիկ նյարդաբջջիչների պրոգրեսիվ քայքայումն ու մահը: Արդյունավետ կարող է լինել համակցված թերապիան, որն ուղղված կլինի դոֆամիներգիկ նյարդաբջջիչների մահվան դանդաղեցմանը: Ներդրեգեներատիվ հիվանդությունների բուժման համար կիրառում են տարբեր տեսակի նյարդապաշտպանիչներ, որոնց ներարկումն արագացնում է կենտրոնական նյարդային համակարգի կառույցների կորցրած գործառնությունների վերականգնումը: Հաստատված է, որ բակտերիալ մելանինը կարող է նպաստել սև նյութի նյարդաբջջիչների գոյատևմանը թունավոր գործոնների ազդեցությամբ: Կատարվել է առնետների սև նյութի բջջային կառույցների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի համեմատական հետազոտություն ՊՀ մոդելում՝ համակցված բակտերիալ մելանինի ներարկմամբ: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ մելանինի ներարկման ժամանակ դիտվում է սև նյութի նորմալ մորֆոֆունկցիոնալ պատկերի պահպանման միտում՝ ի տարբերություն ՊՀ մոդելի: Ստացված տվյալները հիմք են՝ եզրակացնելու, որ բակտերիալ մելանինը գործում է որպես նյարդապաշտպան գործոն:

Effects of Melanin on Morphofunctional State of The Substantia Nigra Neurons on Parkinson's Disease

**M.H. Danielyan, L.M. Khachatryan, K.V. Karapetyan, O.H. Nazaryan,
M.V. Poghosyan, Z.A. Avetisyan, J.S. Sarkissian**

The major reason of Parkinson's disease is progressive disturbance of dopaminergic neurons of the substantia nigra. Therefore, combination therapy aimed at slowing the death of dopaminergic neurons can be effective. In the

treatment of the neurodegenerative diseases various sorts of neuroprotectors are used, the introduction of which accelerates the recovery of lost functions of the central nervous system structures. It has been established that bacterial melanin can contribute to the survival of the substantia nigra neurons under the impact of toxic factors.

There was carried out a comparative study of morphofunctional parameters of the rats' substantia nigra cells structures in Parkinson's disease (PD) model by administering bacterial melanin. The analysis of data shows that after the introduction of melanin the tendency to preservation a normal morphological picture in the substantia nigra compared with the PD model is observed. Obtained data give reason to suggest bacterial melanin to act as a neuroprotective agent.

Литература

1. *Гомазков О.А.* Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М., 2013.
2. *Меликсетян И.Б.* Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология. СПб., 2007, т.131, 2, с. 77-80.
3. *Никулеску И.Т.(ред.).* Патоморфология нервной системы. Бухарест, 1963.
4. *Петросян Т.Р.* Ингибирующее действие бактериального меланина на церебральную воспалительную реакцию после повреждения мозговой ткани у крыс. Международный неврологический журнал, 2013, 8(62), с. 58-62.
5. *Фанарджян В.В.* Функциональная роль красного ядра в коммуникационной системе кора мозга — мозжечок — спинной мозг. Успехи физиологических наук, 2001, т. 32, 2, с. 3-15.
6. *Шульговский В.В.* Физиология центральной нервной системы. Учебник. М., МГУ, 1997.
7. *Baker S.A., Baker K.A., Hagg T.* Dopaminergic nigrostriatal projections regulate neural precursor proliferation in the adult mouse subventricular zone, Eur J. Neurosci., 2004, v. 20(2), p. 575-579.
8. *Bolan J.P., Pissadaki E.K.* Living on the Edge with Too Many Mouths to Feed: Why Dopamine Neurons Die, Mov. Disord. 2012, v. 27, p. 1478-1483.
9. *Chesselet M.F., Richter F.* Modelling of Parkinson's Disease in Mice. Lancet Neurol., 2011, v.10 (12), p. 1108-1118. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70227-7.
10. *Fahn S., Sulzer D.* Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease, J. of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2004, v. 1, p. 139-154.
11. *Fasano M., Bergamasko B., Lopiano L.* Modifications of the iron neuromelanin system in Parkinson's disease, J. Neurochem., 2006, v. 96, 4, p. 909-916.
12. *Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., Hauw J.J., Agid Y., Hirsh E.C.* Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease, J. Neurochem., 2003, v. 86, 5, p.1142-1148.
13. *Gao X.F., Wang W., Yu Q., Burnstock G., Xiang Z.H., He C.* Astroglial P2X7 receptor current density increased following long-term exposure to rotenone, Purinergic Signal, 2011, v. 7, 1, p. 65-72.
14. *Gevorkyan O.V., Meliksetyan I.B., Ovsepyan A.S., Sagiyan A.S.* Effects of BT-melanin on recovery of operant conditioned reflexes in rats after ablation of the sensorimotor cortex, Neuroscience and Behavioral Physiology, 2007, v. 37, 5, p. 471-476.
15. *Hansson E., Rönnbäck L.* Glial neuronal signaling in the central nervous system. The FASEB Journal, 2011, v. 17, 3, p. 341-348.

16. Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K. Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease, *Acta Neuropathol.*, 2008, v. 116, p. 125-128.
17. Lang A. E. The progression of Parkinson disease. A hypothesis *Neurology*, 2007, v. 68, p. 948-952.
18. Moreira C.G., Barbiero J.K., Ariza D., Dombrowski P.A., Sabioni P., Bortolanza M., Cunha C.D., Vital M.A., Lima M.M. Behavioral, neurochemical and histological alterations promoted by bilateral intranigral rotenone administration: A new approach for an old neurotoxin, *Neurotox. Res.*, 2012, v. 21, 3, p. 291-301.
19. Pan-Montojo F., Anichtchik O., Dening Y., Knels L., Pursche S., Jung R., Jackson S., Gille G., Spillantini M. Progression of Parkinson's Disease Pathology is Reproduced by Intragastric Administration of Rotenone in Mice. *PLoS ONE: journal / Kleinschnitz, Christoph.*, 2010, v. 5, 1, p. e8762, p. 1-10.
20. Paxinos G., Watson C. The rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, 367p.
21. Petrosyan T.R., Gevorgyan O.V., Meliksetyan I.B., Hovsepyan A.S., Manvelyan L.R. The Action of Bacterial Melanin in Rats after Pyramidal tract lesions, *Journal Pathophysiology*, Elsevier, 2012, v. 19, p. 71-80.
22. Pissios P., Bradley R.L., Maratos-Flier E. Expanding the Scales: The Multiple Roles of MCH in Regulating Energy Balance and Other Biological Functions, *Endocrine reviews*, 2006, v. 27, 6, p. 606-613.
23. Samii A., Nutt J. G., Ransom B. R. Parkinson's disease. *The Lancet*, Elsevier, 2004, v. 363, p. 1783-1793.
24. Schapira A.H. Etiology and Pathogenesis of Parkinson Disease, *Neurol. Clin.*, 2009, v. 27, p. 583-603.
25. Schmidt S., Linnartz B., Mendritzki S., Sczegan T., Lübbert M., Stichel C., Lübbert H. Genetic mouse models for Parkinson's disease display severe pathology in glial cell mitochondria, In: *Human Molecular Genetics*, 2011, v. 20, p. 1197 - 1211.
26. Singh N., Pillay V., Choonara Y.E. Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2007, v. 81, 1, p. 29-44.
27. Stichel C.C., Zhu X.-R., Bader V., Linnartz B., Schmidt S., Lübbert H. Mono- and double-mutant mouse models of Parkinson's disease display severe mitochondrial damage, *Human Molecular Genetics*, 2007, v. 16, 20, p. 2377-2393.
28. Zecca L., Zucca F.A., Albertini A., Rizzio E., Fariello R.G. A proposed dual role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease, *J. Neurology*, 2006, vol. 67, 7, suppl. 2, S8-S11.
29. Zhang W., Phillips K., Wielgus A.R., Liu J., Albertini A., Zucca F.A., Faust R., Qian S.Y., Miller D.S., Chignell C.F., Wilson B., Jackson-Lewis V., Przedborski S., Joset D., Loike J., Hong J.S., Sulzer D., Zecca L. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease, *Neurotoxicity Res.*, 2011, v. 19, p. 68-72.
30. Zhong P., Hu Z., Jiang H., Yan Z., Feng J. Dopamine Induces Oscillatory Activities in Human Midbrain Neurons with Parkin Mutations, *Cell Rep.*, 2017 May, v. 2;19(5), p. 1033-1044. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.023.

УДК 577. 112. 612

Сравнительное действие диабетогенов на содержание нейроактивных аминокислот в мозге и поджелудочной железе крыс

Н.Х. Хачатрян

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

Ключевые слова: мозг, поджелудочная железа, аллоксан, стрептозотцин, нейроактивные аминокислоты

Несмотря на то, что симптоматика диабета как первого, так и второго типов во многом отличается от искусственных экспериментальных моделей этого заболевания, они успешно используются для изучения патогенеза и терапии диабета [4, 11, 20]. История моделирования сахарного диабета довольно многообразна и разнообразна, начиная с панкреатэктомии и кончая химическими, химико-иммунологическими и генетическими моделями. Наиболее современными и приближенными к картине диабета являются генетические модели, особенно использование животных чистых линий, развивающих спонтанный сахарный диабет как первого, так и второго типа [13, 14]. Однако более доступными с методической и экономической точки зрения являются химические модели, использующие, в частности, уреидмезоксалевою кислоту аллоксан и (2-деокси-2-(нитрозометиламино)карбониламино)-D-глюкопиранозу – противоопухолевый антибиотик стрептозотцин [11, 20]. Оба химических диабетогена, благодаря амфотерности и структурному сходству с глюкозой, легко соединяются и поглощаются переносчиком глюкозы GLUT-2, однако механизм их действия заметно отличается, что отражается на вызываемых ими структурных и метаболических изменениях эндокринного аппарата поджелудочной железы и других органов. Так, оба диабетогена приводят к образованию активных форм кислорода, к некрозу и разрушению островковых β -клеток. Однако механизм действия аллоксана заключается в том, что он ингибирует глюкокиназу и нарушает сигнальное звено, отвечающее за синтез и секрецию инсулина, а механизм действия стрептозотцина, в отличие от аллоксана, заключается в выраженном алкилирующем действии на митохондриальную ДНК, что приводит к дефрагментации и нарушению митохондриальных реакций. В последние годы показано непосредственное влияние нейроактивных аминокислот, в частности ГАМК, на иммунный и эндокринный механизмы работы панкреаса [1, 3,

15-17, 21, 23]. Так, глутамин, являясь основным источником глутамата и ГАМК, одновременно снабжает иммунные клетки азотом, углеродом и энергией [15, 16]. Как в иммунных клетках [6, 9, 12], так и в поджелудочной железе [7, 8, 20, 22], представлены рецепторы глутамата и ГАМК, уравнивающие баланс возбуждающей и тормозящей трансмиссии, регулирующей синтез и выброс инсулина. Учитывая роль нейроактивных аминокислот в регуляции функций эндокринных желез лангергансовых островков, в особенности β -клеток, и влияние диabetогенов на патогенез и метаболизм диабета, представляло интерес сравнить сдвиги концентраций нейроактивных аминокислот при аллоксановой и стрептозотоциновой моделях диабета первого типа в мозге и поджелудочной железе экспериментальных животных.

Материал и методы

Исследования были проведены на белых крысах массой 180-200 г, содержащихся на обычном рационе в условиях вивария Института биохимии НАН РА. Животные были разделены на 3 группы по 5 в каждой: I, интактная группа, использована как контрольная, II группе крыс внутривентриально *ex tempore* вводили аллоксан в 1 мл охлажденного 0.01N HCl (150 мг/кг животного). III группе животных вводили стрептозотцин в 1 мл охлажденного цитратного буфера, pH 4,5 (50 мг/кг животного). На 4-й день животных забивали под легким эфирным наркозом, удаляли панкреас и мозг, в которых определяли аминокислоты семейства глутамина. Экстракцию аминокислот в мозге и поджелудочной железе осуществляли 6% HClO₄ в соотношении 1г ткани в 9мл перхлората [18]. Разделение аминокислот в перхлоратных экстрактах осуществляли методом высоковольтного бумажного электрофореза в пиридинацетатном буфере (1,6мл пиридина, 6,0 мл ледяной уксусной кислоты и до литра дистиллированной воды), pH 3,9. Аминокислоты определяли нингидриновым методом по калибровочным графикам, построенным с использованием стандартных аминокислот (глутамат, глутамин, аспартат и ГАМК) фирмы Sigma Chemical Company (USA) [2]. Глутамин определяли в электрофоретической фракции нейтральных аминокислот по амидному азоту с использованием микродиффузионного метода [19]. Все данные представлены как средняя $\pm$ стандартная ошибка, n=5. Статистический анализ проводили с помощью программы InStat (version 3 for Windows).

Результаты и обсуждение

В рис. 1 представлены результаты определения нейроактивных аминокислот в мозге интактных и отравленных аллоксаном крыс. Из схемы видно, что содержание аминокислот на 1 г сырой ткани мозга интактных

животных составляет $6,7 \pm 0,8$ мкмоль глутамата (ГК), $3,5 \pm 0,4$ глутамина (ГН), $2,5 \pm 0,2$ аспартата (АК) и $2,7 \pm 0,3$ ГАМК. В мозге животных, подвергнутых действию аллоксана, в концентрациях определяемых аминокислот не отмечается статистически достоверных изменений по сравнению с интактными. Так, в мозге аллоксановых крыс содержание глутамата, глутамина, аспартата и ГАМК составляет $6,9 \pm 0,7$; $3,8 \pm 0,4$; $1,8 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,2$ мкмоль/г свежей ткани соответственно. Это свидетельствует о том, что аллоксан, скорее всего, не преодолевает гематоэнцефалический барьер.

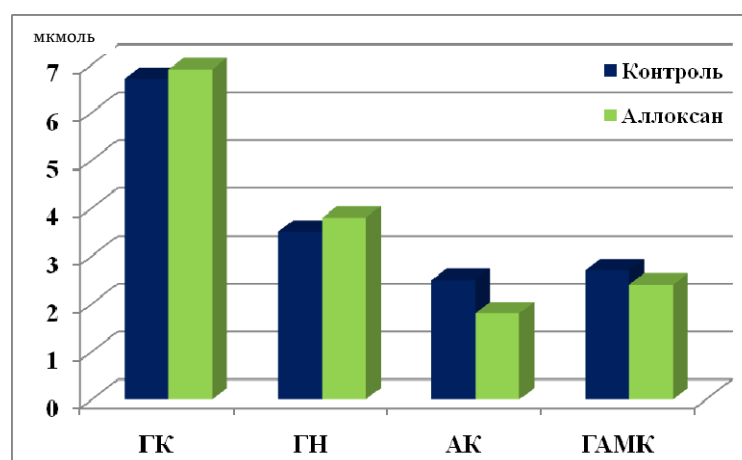


Рис. 1. Влияние аллоксана на содержание нейроактивных аминокислот в мозге крыс (мкмоль на 1 г свежей ткани)

В отличие от мозга, в поджелудочной железе введение аллоксана приводит к заметным изменениям в содержании аминокислот (рис. 2).

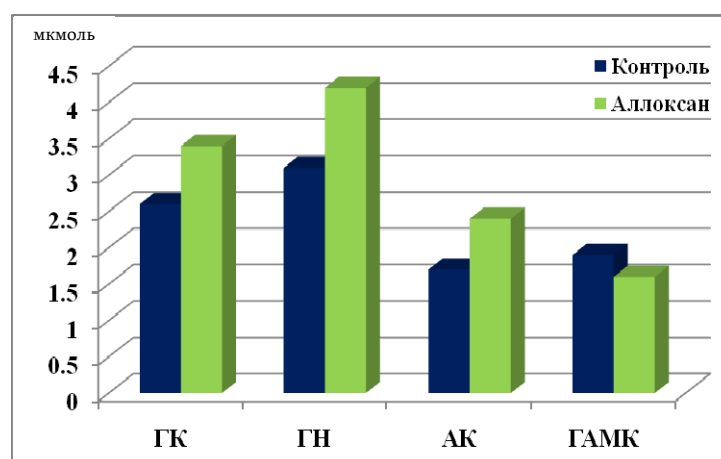


Рис. 2. Влияние аллоксана на содержание нейроактивных аминокислот в поджелудочной железе крыс (мкмоль на 1 г свежей ткани)

Так, содержание глутамина повышается по сравнению с интактными крысами на 35,5% ($4,2 \pm 0,4$ мкмоль на 1 г сырой ткани поджелудочной железы у аллоксановых и $3,1 \pm 0,3$ у контрольных), количество глутамата возрастает на 30,8% ($3,4 \pm 0,3$ мкмоль у аллоксановых и $2,6 \pm 0,3$ у интактных), а уровень аспартата – на 16,5% ($2,4 \pm 0,3$ мкмоль против $1,7 \pm 0,1$). При этом содержание ГАМК в поджелудочной железе под действием аллоксана статистически значимо не меняется ($1,6 \pm 0,2$ мкмоль на 1 г сырой ткани против $1,9 \pm 0,3$). Следовательно, аллоксан подавляет окисление возбуждающих аминокислот в поджелудочной железе и не влияет на утилизацию ГАМК.

Вместе с тем эксперименты, проведенные со стрептозотоцином, выявляют изменения в содержании нейроактивных аминокислот как в поджелудочной железе, так и в мозге. Это говорит о преодолении стрептозотоцином гематоэнцефалического барьера, что может быть связано с аффинностью мозговых переносчиков глюкозы GLUT-1 и GLUT-3. Так, под действием стрептозотоцина в мозге содержание глутамата падает с $6,7 \pm 0,8$ мкмоль у интактных животных до $5,2 \pm 0,5$, глутамина с $3,5 \pm 0,4$ мкмоль до $1,8 \pm 0,1$, аспартата – с $2,5 \pm 0,2$ мкмоль до $1,6 \pm 0,1$ и ГАМК – с $2,7 \pm 0,2$ мкмоль до $1,2 \pm 0,1$ (рис. 3).

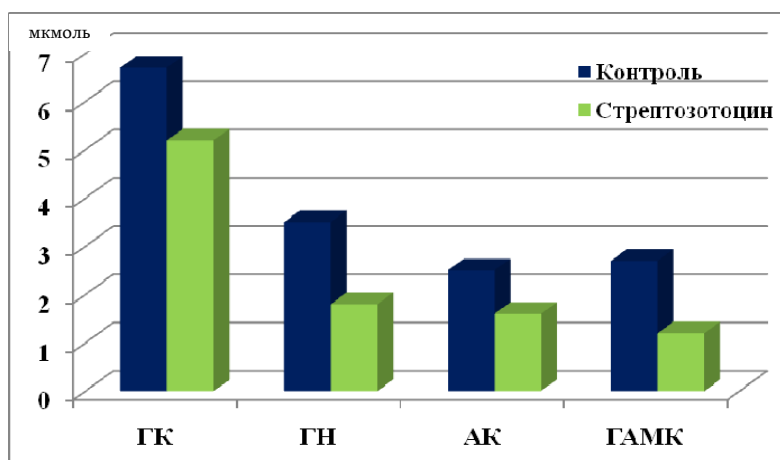


Рис. 3. Влияние стрептозотоцина на содержание нейроактивных аминокислот в мозге крыс (мкмоль на 1 г свежей ткани)

Таким образом, картина изменений в содержании нейроактивных аминокислот существенно отличается от таковой в мозге, что не может не отразиться на картине диабета, так как сдвиги в нейроергических, особенно ГАМК-ергических, механизмах отражаются на гомеостазе глюкозы [10]. Существенные количественные сдвиги в сторону уменьшения констатируются также в аминокислотах поджелудочной железы, кроме аспартата (рис. 4). Содержание глутамина падает с $3,1 \pm 0,3$ мкмоль до

1,4±0,1, глутамата – с 2,6±0,3 мкмоль до 1,1±0,1, ГАМК – с 1,6±0,2 мкмоль до 0,5±0,07, аспартата – с 1,7±0,1 мкмоль до 1,5±0,2.

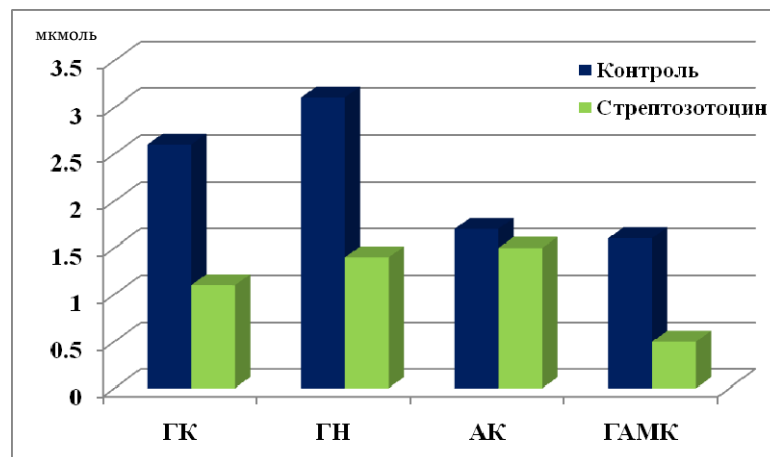


Рис. 4. Влияние стрептозотоцина на содержание нейроактивных аминокислот в поджелудочной железе крыс (мкмоль на 1 г свежей ткани)

Как видно из полученных данных, стрептозотоцин вызывает противоположные аллоксану сдвиги в содержании нейроактивных аминокислот, несмотря на, в принципе, сходную картину разрушения β -клеток. Полученные данные подтверждают различный механизм действия двух признанных химических диабетогенов на развитие сахарного диабета первого типа. О различиях в механизмах действия аллоксана и стрептозотоцина свидетельствуют также различия в картине гипергликемии, вызываемой как диабетогенами, так и возможными алиментарными факторами, такими как ожирение и состав кишечной флоры [7]. Об этом говорит также воздействие протекторов – в частности, предварительное введение этаноламин-О-сульфата полностью предупреждает гипергликемию, вызываемую аллоксаном, но не стрептозотоцином [5].

Поступила 10.06.20

Դիաբետոգենների համեմատական ազդեցությունը նյարդաակտիվ ամինաթթուների պարունակության վրա առնետի ուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում

Ն. Խ. Խաչատրյան

Ցույց է տրված, որ ալոքսանը և ստրեպտոզոտոցինն առաջացնում են առաջին տիպի շաքարախտ տարբեր մեխանիզմներով: Դա

արտահայտվում է առնետի ուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում նյարդաակտիվ ամինաթթուների տարբեր բաշխմամբ: Ուղեղում ալոքսանը չի ազդում ամինաթթուների պարունակության վրա, հավանաբար այն պատճառով, որ չի հաղթահարում հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշը, իսկ ստրեպտոզոտոցինը զգալի փոփոխում է բոլոր հետազոտված նյարդաակտիվ ամինաթթուների կոնցենտրացիաները: Երկու դիաբետոգենների ազդեցության մեխանիզմների տարբերության մասին է վկայում նաև այն, որ ա) ենթաստամոքսային գեղձում դրանք առաջացնում են նշված ամինաթթուների կոնցենտրացիաների տարբեր փոփոխություններ, բ) էթանոլամին-Օ-սուլֆատը լիովին կանխում է ալոքսանի, բայց ոչ ստրեպտոզոտոցինի առաջացրած հիպերգլիկեմիան:

Comparative Effect of Diabetogens on the Content of Neuroactive Amino Acids in the Brain and Pancreas of Rats

N. Kh. Khachatryan

Alloxan and streptozotocin have been shown to cause type 1 diabetes by the different mechanism. This is manifested in particular by the different distribution of neuroactive amino acids in the brain and pancreas of rats, observed in the present work. Alloxan does not affect the levels of amino acids in the brain because it seemly does not penetrate the blood-brain barrier, while streptozotocin causes significant changes in the level of all studied neuroactive amino acids. Moreover, these diabetogens cause a) opposite changes in the concentration of these amino acids in the pancreas; b) ethanolamine-O-sulfate completely prevents hyperglycemia caused by alloxan, but not by streptozotocin.

Литература

1. *Камалян Р. Г., Варданян А.Г.* К обмену ГАМК и ГАМК-амида в мозге. Нейрохимия, 2012, т. 29, 2, с.118-121.
2. *Камалян Р. Г., Буянтян Г. Х., Мовсесян С. Г.* Участие некоторых нуклеотидов и пиридоксальфосфата в превращениях глутамата в митохондриальной фракции мозга. Вopr. биохимии мозга. Ереван, 1968, т.21, 5, с.16-26.
3. *Камалян Р.Г, Арутюнян А.А., Хачатрян Н.Х., Варданян А.Г., Тароян С.Г.* Влияние ГАМК-генерирующих факторов на содержание нейроактивных аминокислот в органах крыс при экспериментальном стрептозотоциновом диабете. Мед. наука Армении НАН РА, 2015, т. LV, 4, с.32-42.
4. *Мазо В.К., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Кочеткова А.А.* Стрептозотоциновые модели сахарного диабета. Вопросы питания, 2016, т.85, 4, с.14-20.

5. *Хачатрян Н. Х., Варданян А. Г., Тароян С. Г., Хачатрян Р. С., Камалян Р. Г.* Влияние этаноламин-О-сульфата на содержание нейроактивных аминокислот в органах крыс в норме и при экспериментальном аллоксановом диабете. Биол. журн. Армении, 2017, 69 (1), с.68-72.
6. *Alam S., Laughton D.L., Walding A., Wolstenholme A.J.* Human peripheral blood mononuclear cells express GABA-A receptor subunits. *MolImmunol.*, 2006, 43,1432–1442.
7. *Canı P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neirynck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R.* Change in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008, 57(6), 1470-1481.
8. *Canı P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007, 56(7), 1761-1772.
9. *Kostanyan I.A., Merkulova M.I., Novolotskaya E.V., Nurieva R.I., Shemyakin-Ovchinnikov,* Study of interaction between L-glutamate and human blood lymphocytes. *Immunol. Lett.*, 1997. 58(3), p.177-180.
10. *Lang C.* Inhibition of central GABA A receptors enhances hepatic glucose production and peripheral glucose uptake. *Brain Res. Bul.*, 37,1995, p.611-616.
11. *Lenzen S.* The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008, 51(2), p. 216-226.
12. *Mendu S.K., Bhandage A., Jin Z., Birnir B.* Different subtypes of GABA-A receptors are expressed in human, mouse and rat T lymphocytes. *PLoS One* 2012, 7, e42959.
13. *Nerup, J., Platz, P., Andersen, O.O., Christy, M., Lyngse, J., Poulsen, J.E., Ryder, L.P., Thomsen, M., Nielsen, L.S., and Svejgaard, A.* HL-A antigens and Diabetes Mellitus., 1974. *The Lancet* 304, 864-866.
14. *Nyaga D. M., Vickers M. H., Jo. C., Perry K., O'Sullivan J. M.* The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*. V. 477, p.70-80, 2018.
15. *Newsholme E.A.* Nutrition of immune cells. The implications for whole body metabolism. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1997, 30(6), 345-361.
16. *Newsholme P.* Why Is L-Glutamine Metabolism Important to Cells of the Immune System in Health, Postinjury, Surgery or Infection. *J. Nutrition*. 2001,131, 2515S-2522S.
17. *Peakman M, von Herrath M.* Antigen-specific immunotherapy for type 1 diabetes: maximizing the potential. *Diabetes*. 2010,59, 2087–2093.
18. *Saifer A.* Comparative study of various extraction methods for the quantitative determination of free amino acids from brain tissue. *Anl. Biochem.* 1971, 40, p. 412-423.
19. *Seligson and Seligson H.* Microdiffusion method for determination of nitrogen liberates as ammonia. *J. Lab. Clin. Med.*, 1951, v. 38, p. 324-330.
20. *Szskudelski G.* The mechanism of alloxan and streptozotocin action in β -cells of the rat pancreas. *Physiol. Res.*, 2001, 50, 537-546.
21. *Tian J., Chau C., Hales T.G. et al.* GABAA receptors mediate inhibition of T cell responses *J. Neuroimmunol.*, 1999, 96, p. 21-28.
22. *Wang Q., Ren L., Gerald Y. W., Prud'homme J.* GABAergic regulation of pancreatic islet cells: Physiology and antidiabetic effects. *J. Physiol.* 2019. <https://doi.org/10.1002/jcp.28214>.
23. *Wan Y., Wang Q., Prud'homme G.J.* GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2015, 8, p.79-87.

УДК 616.314-72

Влияние разных режимов фотодинамической терапии на изменение температуры корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении

И.А. Манукян, С.И. Рисованный, О.С. Рисованная

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ
350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4*

Ключевые слова: диодный лазер, корневой канал, Элофит, температура, фотодинамическая терапия

На сегодняшний день, дезинфекцию корневых каналов зуба стоит воспринимать в качестве фактора успешного эндодонтического лечения [5,6]. В то же время стоит отметить, что контаминация условно-патогенной и патогенной микрофлоры является предиктором неблагоприятного исхода эндодонтических вмешательств [7,8]. В ряде случаев корневая дезинфекция корневых каналов является трудновыполнимой, что обусловлено вариационной анатомией корневых каналов, а также приобретением резистентности к используемым механическим и химическим методам санации со стороны целого спектра патогенных микроорганизмов, составляющих неотъемлемую часть ротовой полости. [1,9]. Таким образом, взыскание новейших, высоко результативных методов дезинфекции является перспективным научным направлением. В связи с чем нами была исследована эффективность фотодинамической терапии, основанной на мощном бактерицидном эффекте реактивных форм кислорода, продуцируемых под воздействием лазерного излучения с определенной длиной волны на фотосенсибилизатор [3,10].

Фотодинамическая терапия обладает высоким широким спектром антибактериальной активности, а именно: *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus micros*, *Enterococcus faecalis* и др. [13,17]. В ряде исследований показано, что использование последней повышает эффективность традиционных методов обработки корневых каналов [14,16]. Исследование R.A. Arneiro et al. продемонстрировало, что при санации корневых каналов, инфицированных *Enterococcus faecalis*, использование фотодинамической терапии с раствором гипохлорита натрия повышает эффективность эндодонтического лечения [2,15]. Однако, по мнению других исследователей, фотодинамическая те-

рапия может выступать в качестве самостоятельного метода дезинфекции корневых каналов, так как, согласно результатам проводимых работ, антибактериальный эффект вышеупомянутого дезинфектанта сопоставим с использованием 2,5-5% растворов гипохлорита натрия [4].

В качестве фактора, ограничивающего использование фотодинамической терапии при эндодонтических вмешательствах, выступает опасность теплового повреждения тканей. Существует вероятность, что возникающие при перегреве морфологические изменения в дентинных каналах и повышение его проницаемости могут индуцировать реинфекцию системы корневых каналов [11,12].

Таким образом, влияние разных режимов фотодинамической терапии на изменение температуры корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении и дальнейшая разработка безопасных режимов ее применения являются актуальным и открытым вопросом современной стоматологии, решение которого требует индивидуального подхода и проведения экспериментальных исследований.

Целью данной экспериментальной работы являлось изучение влияния разных режимов фотодинамической терапии на изменение температуры корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении в эксперименте на биологической модели нижней челюсти.

Материал и методы

Объектом исследования являлись нижние челюсти беспородных овец в возрасте 2 лет ($n=18$). Для проведения фотодинамической терапии использовали диодный лазер с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» (научно-производственный центр «Техника-Про», Россия), в качестве фотосенсибилизатора применяли Элофит (Хлорин Е6) (научно-производственная компания «БИО-ДОКТОР», Россия). Оценка влияния лазерного излучения на изменение температуры корневого дентина зубов проводилась при следующих параметрах работы аппарата «КРИСТАЛЛ»: мощность (0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9 и 1 W), постоянный и импульсный режимы работы, время экспозиции – 1 минута. Температура ткани во время сеанса фотодинамической терапии измерялась термоэлектрическим методом, при помощи цифрового термометра TES-1310 (TES Electrical Electronic corp., Тайвань). Температура в рабочей зоне кабинета, на период исследования, поддерживалась на уровне 20 °C. Моделирование эндодонтического лечения выполняли на первом левом премоляре нижней челюсти овцы. Для локализации апикального отверстия использовали рентгенологический аппарат Planmeca Intra (Planmeca, Финляндия). Определение апикальной границы фиксировалось с помощью ограничителя (рис. 1.1), установленного на K-file NITIFLEX (Dentsply Maillefer, Швейцария), далее выполняли препарирование корневых каналов ручным

методом по технике «crown down» Niti-инструментами размера №30 по ISO с конусностью 0,6 и 0,4 (Dentsply Maillefer, Швейцария). При каждой смене инструмента каналы промывали раствором гипохлорита натрия для антисептической обработки корневых каналов «Гипохлоран-3» (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия). Расширение канала заканчивалось использованием последнего K-file размером №40 и конусности 0,6 по ISO. После завершения механической подготовки каналов их тщательно промывали дистиллированной водой и высушивали стерильными бумажными штифтами (Meta Biomed, Корея). Для фиксации термодатчика, с помощью шаровидных алмазных турбинных боров 801L-014M-FG и 801L-014C-FG (NTI-Kahla GmbH Rotary Dental Instruments, Германия), вырезались круглые фрагменты костной ткани толщиной 2 мм на расстоянии 15 мм от верхушек корней зубов (рис. 1.2 и 1.3). Препарат «Элофит» с помощью тупой иглы вносили внутрь каналов, время экспозиции составляло 2 минуты. В подготовленный корневой канал зуба, не доходя 3-4 мм до апикального сужения, устанавливали световод аппарата «КРИСТАЛЛ». Спиралеобразными движениями при медленном выведении эндодонтического световода обрабатывались боковые стенки канала и латеральные каналы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения «MS Excel 2010» («Microsoft», США) и «Statistica 13» («StatSoft Inc», США). Для оценки взаимосвязи мощности лазерного излучения и температуры корневого дентина зуба применяли расчет коэффициента корреляции Спирмена, значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Определение статистической значимости корреляционной связи осуществляли с помощью p -критерия, при $p \leq 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу об отсутствии связи между температурой корневого дентина зуба и мощностью применяемого лазерного излучения. Для оценки влияния используемого режима лазерного излучения (импульсный и постоянный) на температуру корневого дентина зуба применяли логистический регрессионный анализ, при $p \leq 0,05$ принимали альтернативную гипотезу об ассоциации исследуемого бинарного признака (режим лазерного излучения) с изучаемым явлением.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования влияния режимов используемого для фотодинамической терапии диодного лазера на изменение температуры корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении показано, что при 1 мин экспозиции температура задействованной области, по мере роста мощности лазерного излучения от 0,1 до 1 W, повышается в диапазоне от 37 до 57 °C (таблица).

Таблица

Влияние режимов фотосенсибилизирующей терапии на температуру корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении

Импульсный режим, W	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
Температура, °C	37	38	39	40	41	43	45	48	55
Постоянный режим, W	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
Температура, °C	38	39	40	40	42	43	46	50	57

В отличие от высокоэнергетических лазеров, бактерицидный эффект которых обусловлен воздействием высокой температуры, для диодных лазеров, используемых для фотодинамической терапии, значительное повышение температуры в задействованной области считается неблагоприятным эффектом [17].

При расчете коэффициента корреляции Спирмена закономерно выявлена очень высокая сила взаимосвязи между мощностью излучения используемого диодного лазера и температурой корневого дентина зуба как для постоянного ($r=0,995$; $p\leq 0,05$), так и для импульсного режимов ($r=0,99$; $p\leq 0,05$) работы аппарата (рис. 2, 3). Таким образом, показано наличие жесткой прямо пропорциональной связи между мощностью излучения диодного лазера и температурой корневого дентина зуба на биологической модели нижней челюсти.

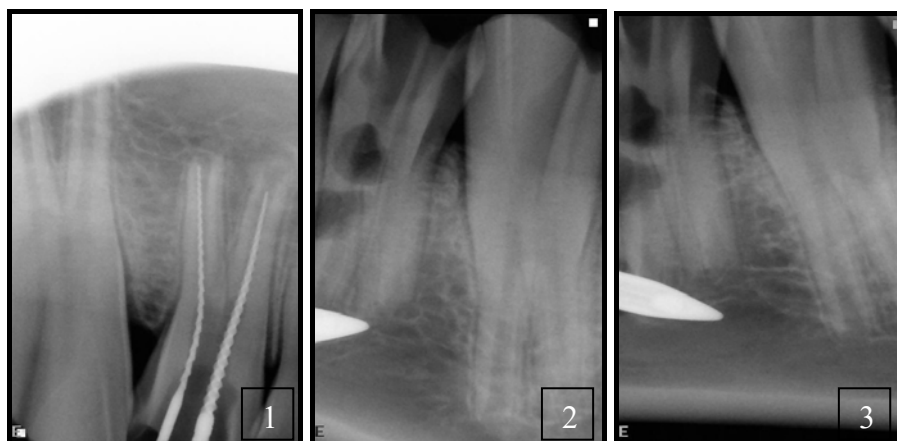


Рис. 1. Рентгенограммы задействованного зуба: 1 – определение апикальной границы с помощью ограничителя, установленного на K-file; 2 и 3 – область фиксации термодатчика

Данная зависимость отчетливо прослеживается на скатерограммах, построенных для импульсного (рис. 2) и постоянного (рис. 3) режимов работы диодного лазера с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ». Для

импульсного режима работы аппарата достижение пороговой температуры в 40°C происходит при мощности лазерного излучения 0,4-0,5 W (рис. 2), а для постоянного – 0,4 W (рис. 3).

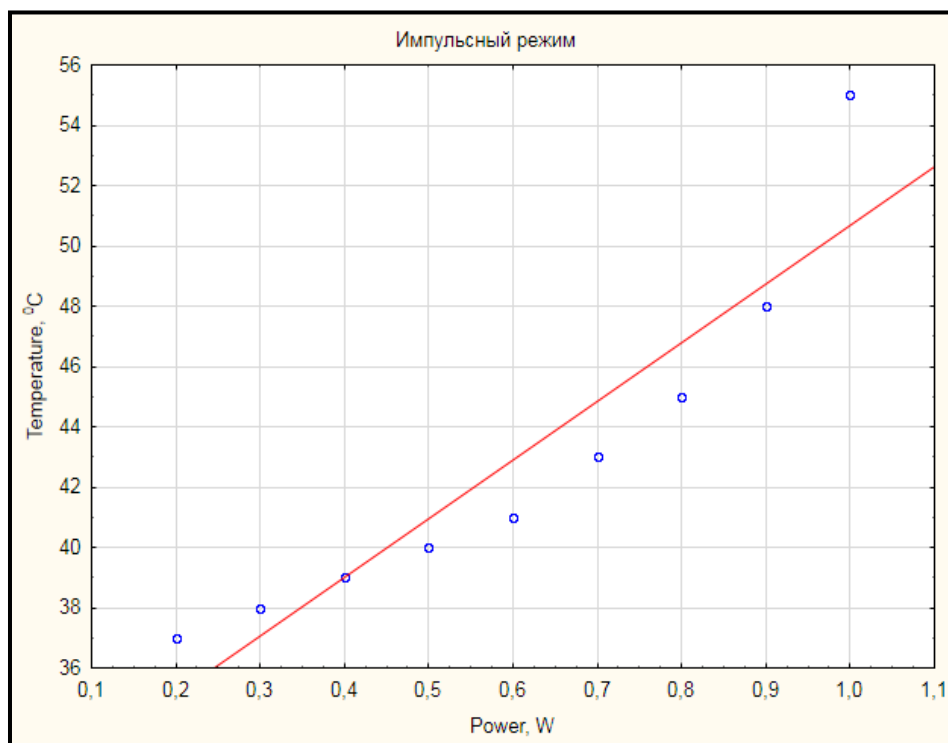


Рис 2. Зависимость температуры корневого дентина от мощности диодного лазера при фотодинамической терапии, в импульсном режиме работы

Проведенный логистический регрессионный анализ подтвердил нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимой ($p=0,707$) ассоциации исследуемого бинарного признака (импульсный и постоянный режим лазерного излучения) и температуры корневого дентина зуба в ходе проводимой фотодинамической терапии. Таким образом, доказывается отсутствие статистически значимых различий между постоянным и импульсным режимами работы аппарата «КРИСТАЛЛ» в величине теплового воздействия на корневой дентин задействованного зуба, при времени экспозиции 1 мин.

Таким образом, фотодинамическая терапия с использованием диодного лазера с длиной волны 662 нм «КРИСТАЛЛ» и фотосенсибилизатора «Элофит» в дополнение к традиционным методам обработки открывает новые возможности повышения качества эндодонтического лечения.

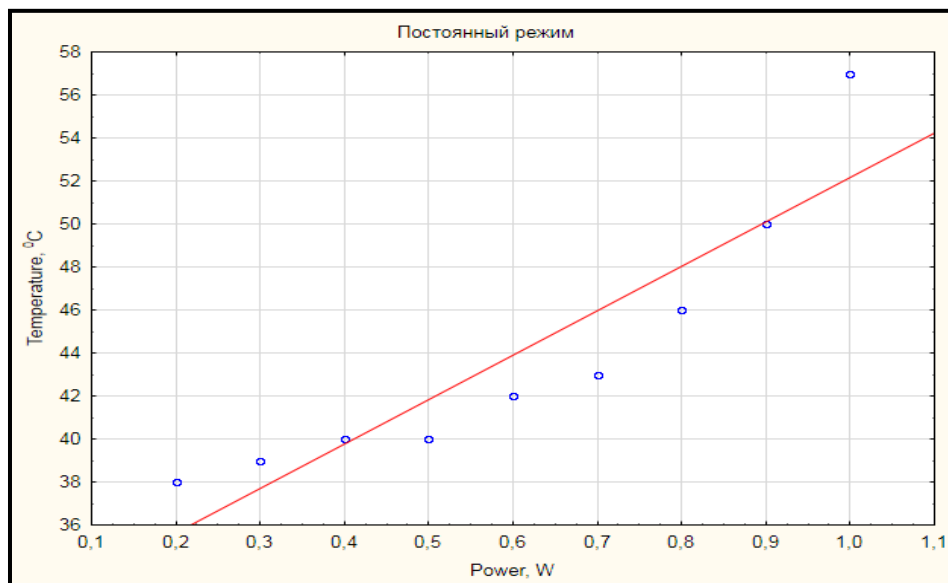


Рис. 3. Зависимость температуры корневого дентина от мощности диодного лазера при фотодинамической терапии, в постоянном режиме работы

Закключение

Применение диодного лазера «КРИСТАЛЛ» с длиной волны 662 нм как в постоянном, так и в импульсном режиме при эндодонтическом лечении зубов на биологической модели нижней челюсти при мощности излучения 0,2-0,4 W является безопасным, так как не приводит к подъему температуры корневого дентина выше 40 °C. При использовании аппарата «КРИСТАЛЛ» длительностью экспозиции в одну минуту статистически значимые различия между постоянным и импульсным режимами не обнаружены. Доказано, что использование мощности лазерного излучения аппарата «КРИСТАЛЛ» выше 0,4 W вызывает перегрев корневого дентина вплоть до 57 °C, проявляя тем самым дентинодеструктивное воздействие.

Поступила 27.05.20

Ֆոտոդինամիկ թերապիայի տարբեր ռեժիմների ազդեցությունը ջերմաստիճանի փոփոխության վրա

Ի.Ա. Մանուկյան, Ս.Ի. Ռիսովաննի, Օ.Ս. Ռիսովաննայա

Ֆոտոդինամիկ թերապիան արմատային ուղիների ախտահանման հեռանկարային մեթոդ է: Այսպիսով, ֆոտոդինամիկ թերապիայի տարբեր ռեժիմների ազդեցության ուսումնասիրությունը՝ էնդոդոնտիկ

հետազոտության ընթացքում ատամի ջերմաստիճանի փոփոխություններով, ներքին ծնոտի կենսաբանական մոդելի վրա կատարված, ժամանակակից ստոմատոլոգիայի կարևորագույն խնդիրներից մեկն է:

Լազերային ճառագայթման ազդեցությունը ատամների ջերմաստիճանի փոփոխության վրա (0,7; 0,8; 0,9 և 1 Վտ) շարունակական և իմպուլսային գործողության ժամանակ, պահման ժամանակը՝ 1 րոպե: Ուսումնասիրության առարկան 2 տարեկան ոչխարների ստորին ծնոտն էր ($n = 18$): Elofit-ը օգտագործվում է որպես ֆոտոնիզացման միջոց: Ֆոտոդինամիկ թերապիայի ընթացքում ջերմաստիճանը չափվել է ջերմաէլեկտրական մեթոդով: Վիճակագրական տվյալների մշակման համար օգտագործվել են Սպիրմենի կորելյացիոն գործակիցը և լոգիստիկ ռեգրեսիայի վերլուծությունը:

Գնահատվել է դիոդային լազերի հետևյալ պարամետրերի օգտագործմամբ: Գործակիցները հաշվարկելիս դիոդային լազերի ճառագայթային ուժի և դենտինի արմատային ջերմաստիճանի ճառագայթային հզորության շատ բարձր հարաբերակցությունը գտնվեց ատամի համար ինչպես կայուն, այնպես էլ r (0,995; $p < 0.05$) իմպուլսային ռեժիմների ($r = 0,99$), ($p < 0,05$) ապարատ: Կատարված լոգիստիկ ռեգրեսիայի վերլուծությունը հաստատեց զրոյական վարկածի առկայությունը ուսումնասիրված երկուական առանձնահատկության (իմպուլսային և կայուն լազերային ճառագայթման ռեժիմը) և ստենտինի ջերմաստիճանի մատչելի վիճակագրորեն նշանակալի ($p = 0.707$) ասոցիացիաների վերաբերյալ:

Այսպիսով, 662 նմ ալիքի երկարությամբ CRYSTAL դիոդային լազերի օգտագործումը, ինչպես մշտական, այնպես էլ իմպուլսային ռեժիմով, 0.2-0.4 Վտ ճառագայթմամբ ատամների էնդոդոնտիկ բուժման համար անվտանգ է, քանի որ չի հանգեցնում արմատների ջերմաստիճանի 40°C-ից ավելի բարձրացման:

Influence of Different Modes Photodynamic Therapy on Changing in a Temperature of the Tooth's Root Dentin within Endodontic Treatment

I.A. Manukyan, S.I. Risovanniy, O.S. Risovannaya

Photodynamic therapy is a promising method of root canal disinfection. Thus, studying influence of different modes photodynamic therapy on changing in a temperature of the tooth's root dentin within endodontic treatment in an experiment on a biological model of the lower jaw is an important task of modern dentistry.

The influence of laser radiation on the temperature change of the root dentin of the teeth was assessed using the following parameters of operation of a diode laser with a wavelength of 662 nm "CRYSTAL": power (0.2; 0.3; 0.4; 0.5; 0.6; 0.7; 0.8; 0.9 and 1 W), continuous and pulsed operation modes, exposure time – 1 minute. The object of the study was the lower jaw of outbred sheep at the age of 2 years (n=18). Elofit was used as a photosensitizer. The tissue temperature during the photodynamic therapy session was measured by the thermoelectric method. For statistical data processing, the Spearman correlation coefficient and logistic regression analysis were applied.

When calculating the Spearman correlation coefficient, a very high correlation strength of the radiation power of the diode laser and the temperature of the tooth's root dentin was found for both the constant ($r=0.995$; $p \leq 0.05$) and pulsed modes ($r=0.99$; $p \leq 0.05$) of the apparatus. The performed logistic regression analysis confirmed the null hypothesis that there was no statistically significant ($p=0.707$) association of the studied binary trait (pulsed and constant laser radiation mode) and tooth root dentin temperature during the course of the photodynamic therapy.

Thereby, using diode laser with a wavelength of 662 nm "CRYSTAL", both in constant and in pulsed mode, for endodontic treatment of teeth with a radiation power of 0.2-0.4 W is safe, because it does not lead to a rising in the temperature of a root's dentin above 40 °C.

Литература

1. Рисованная О.Н., Рисованный С.И., Доменюк Д.А. Антибактериальное воздействие фотодинамической терапии на патогенную микрофлору полости рта. Кубанский научный медицинский вестник, 2013, 141(6), с.155-158.
2. Рисованный С.И., Рисованная О.Н., Бычкова Н.П. Лечение периодонтита с применением бактериотоксической светотерапии. Кубанский научный медицинский вестник, 2006, 6(5), с.24-26.
3. Attavar S.H., Hegde M.N. Microflora of Endodontic Infection-A Review. Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research, 2018, 6(6): 8-11. DOI: 10.21276/jamdsr.
4. Arneiro R.A., Nakano R.D., Antunes L.A., Ferreira G.B., Fontes K., Antunes L.S. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy for root canals infected with *Enterococcus faecalis*, J. Oral Sci., 2014, 56(4): 277-285. DOI: 10.2334/josnusd.56.277.
5. Chiniforush N., Pourhajibagher M., Shahabi S., Kosarieh E., Bahador A. Can antimicrobial photodynamic therapy (APDT) enhance the endodontic treatment?, J. Lasers. Med. Sci., 2016, 7(2): 76-85. DOI: 10.15171/jlms.2016.14.
6. Estrela C., Holland R., Estrela C.R.D.A., Alencar A.H.G., Sousa-Neto M.D., Pécora J.D. Characterization of successful root canal treatment, Brazilian dental journal, 2014, 25(1): 3-11. DOI: 10.1590/0103-6440201302356.
7. Gutmann J.L., Zehnder M., Levermann V.M. Historical perspectives on the roots of the apical negative pressure irrigation technique in endodontics, J. Hist. Dent., 2014, 62(1): 32-40.
8. Konopka K.E., Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry, J. Dent. Res., 2007, 86(8): 694-707. DOI: 10.1177/154405910708600803.

9. *Lacerda M.F.L.S., Lacerda G.P., Campos C.N.* Avaliação das alterações morfológicas de dentes submetidos ao tratamento endodôntico e a terapia fotodinâmica. *Revista de Odontologia da UNESP*, 2016, 45(6): 339-343. DOI: 10.1590/1807-2577.12216.
10. *Lee M.T., Bird P.S., Walsh L.J.* Photo-activated disinfection of the root canal: a new role for lasers in endodontics, *Aust. Endod. J.*, 2004, 30(3): 93-98. DOI: 10.1111/j.1747-4477.2004.tb00417.x.
11. *Machado R., Ferrari C.H., Back E., Comparin D., Tomazinho L.F., Vansan L.P.* The impact of apical patency in the success of endodontic treatment of necrotic teeth with apical periodontitis: a brief review, *Iranian endodontic journal*, 2016, 11(1): 63-66. DOI: 10.7508/iej.2016.01.012.
12. *Radcliffe C.E., Potouridou L., Qureshi R., Hababbeh N., Qualtrough A., Worthington H., Drucker D.B.* Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii*, *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*, *Int. Endod. J.*, 2004, 37(7): 438-446. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2004.00752.x
13. *Siqueira Junior J.F., Rôças I.D.N., Marceliano-Alves M.F., Pérez A.R., Ricucci D.* Unprepared root canal surface areas: causes, clinical implications, and therapeutic strategies, *Brazilian oral research.*, 2018, 32(Supl.1): e65. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0065.
14. *Williams J.A., Pearson G.J., Colles M.J.* Antibacterial action of photoactivated disinfection {PAD} used on endodontic bacteria in planktonic suspension and in artificial and human root canals, *J. Dent.*, 2006, 34(6): 363-371. DOI: 10.1016/j.jdent., 2005.08.002.
15. *Xhevdet A., Stubljarić D., Kriznar I., Jukić T., Skvarc M., Veranić P., Ihan A.* The disinfecting efficacy of root canals with laser photodynamic therapy, *J. Lasers Med. Sci.*, 2014; 5(1): 19-26.
16. *Yildirim C., Karaarslan E.S., Özsevik S., Zer Y., Sari T., Usumez A.* Antimicrobial efficiency of photodynamic therapy with different irradiation durations, *Eur. J. Dent.*, 2013, 7(4): 469-473. DOI: 10.4103/1305-7456.120677.
17. *Zandi H., Rodrigues R.C., Kristoffersen A.K., Enersen M., Mdala I., Ørstavik D., Siqueira Jr. J.F.* Antibacterial effectiveness of 2 root canal irrigants in root-filled teeth with infection: a randomized clinical trial, *Journal of endodontics*, 2016, 42(9): 1307-1313. DOI: 10.1016/j.joen.2016.06.006.

ՀՏԴ 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Դիաբեթիտ բուսահումքի բազմաթիրախային օգտագործման հեռանկարները

Մ.Ա. Բաբախանյան^{1,2}, Լ.Է. Հովհաննիսյան²,
Լ.Մ. Սուքիասյան³, Խ.Հ. Նահապետյան³, Ա.Ս. Իսոյան³,
Կ.Վ. Միմոնյան³, Ա.Գ. Լորիկյան³, Վ.Ա. Չավուշյան³

¹Արցախի գիտական կենտրոն

²ԳԱԱ Դավթյանի անվան հիդրոպոնիկայի ինստիտուտ

³ԳԱԱ Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ

0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22

Բանալի բառեր. դիաբեթիտ բուսահումք, բազմաթիրախային ադապտոգեն, հակաշաքարախտային, հակաօքսիդանտային, հակասթրեսային

Աշխարհի բնակչության մոտ 80%-ը առողջության և բարեկեցության համար դիմում է բնական բժշկության [33]: Էթնոֆարմակոլոգիական տեսակետից բնական դեղերը ավելի քիչ ծախսատար են, ինչը կարող է դրանց կիրառելի դարձնել բնակչության մեծ զանգվածների թերապիայի համար: Բույսերի մեծամասնությունը, որոնք ունեն հակափայտերգիկեմիկ ազդեցություն, նաև ցուցաբերում են այլ գործառույթներ՝ օգտակար դիաբետով հիվանդներին, մասնավորապես 1. սիրտ-անոթային փոփոխությունների կարգավորում, 2. տարբեր նյութափոխանակային ուղիների մոդուլավորում, ինչպիսիք են գլիկոլիզացումը, Կրեբսի ցիկլը, գլյուկոնեոգենեզը, գլիկոգենի սինթեզը և քայքայումը, խոլեստերինի սինթեզը և ածխաջրածնի նյութափոխանակությունը, 3. ազատ ռադիկալների չեզոքացման գործառույթը [8]:

Վերջին տասնամյակում աճել է շաքարախտով, սիրտ-անոթային և հոգեբանական խնդիրներ ունեցող հիվանդների թիվը [4]: Տվյալ փաստը հրատապ է դարձնում բացահայտ աճող հիվանդությունները մատչելի հնարավոր միջոցներով կանխարգելելու խնդիրը: Մեր նախնական տվյալներով, համատեղելով միաժամանակ միջազգային փորձը և դաբերով փորձարկված բուսահումքի արդյունավետությունը, այն կարելի է դիտարկել ժամանակակից գիտակիրառական վերլուծությունների շրջանակներում: Մենք ներմուծել ենք երկու կարևոր բուսա-

տեսակներ՝ Մեդրախոտ (*Stevia rebaudiana Bertoni - SrB*) [6] և Հազազ (*Lycium barbarum*, *дерева обыкновенная*, *Годжи*) [18], որոնք, ըստ գիտական տվյալների և համաձայն մեր հետազոտությունների, դրսևորում են հակադիաբետիկ, հակաօքսիդանտ, նյարդապաշտպան ազդեցություններ [10, 30], հարուստ են վիտամիններով, օրգանական թթուներով [31], էնդեմիկ միկրոտարրերով [6], պեկտիններով, գլիկոզիդներով և այլ սննդային կենսախթանիչներով [31]: Որպես սկզբնաղբյուր ուսումնասիրվել են հայ միջնադարյան բժշկագիտության և դեղագործության շուրջ 245 ձեռագրեր և 859 բուսական հիմքով դեղակազմեր, որոնք լուսաբանում են հայ բնաբույժների բազմադարյան ուսանելի փորձը: Ներկայումս հայտնի են շուրջ 2000 դեղատոմսեր, որոնք կարող են վերածնվել ժամանակակից բժշկականաբանական տեխնոլոգիաների կիրառմամբ: Նշված դաշտի հետազոտությունները [17, 27] հիմնավորում են նպատակային դեղաբանական սննդային արտադրանքի կատարելագործման, ինչպես նաև հայրենական բուսական հումքից բազմաթիրախային և բազմաֆունկցիոնալ՝ հակաշաքարախտային, հակաօքսիդանտային, հակաաթրոսկլերոտիկ, ակտիվությամբ օժտված ադապտոգեն ֆիտոպրեպարատների մշակման անհրաժեշտությունը:

Նյութը և մեթոդները

Բադադրակազմի պատրաստումը և կիրառումը: Հիդրոպոնիկ կենսատեխնոլոգիայի և հատուկ ագրոտեխնիկայի կիրառմամբ տվյալ բուսատեսակների հարստացումը յոդով, ցինկով և հատկապես գերմանիումով (Ge) հնարավոր է դարձնում նոր որակի բուսահումքի ստացումը [7], որի համար գնահատվել են տոքսիկ ազդեցության մակարդակը [19], սննդային հատկանիշները [31] և ՆԱԴՖ-սպեցիֆիկ օքսիդավերականգնողական ակտիվությունը [20]: Դեղաբույսերի բադադրությունը կազմում են հիդրոպոնիկ մեթոդով աճեցված 2 բուսատեսակները՝ մեդրախոտ - SrB (արտոնագիր N2779A) [6] և հազազ - *Lycium barbarum* L (LbL), (*годжи*) (արտոնագիր N39059A) [18] հաստատված գերմանիում ուլտրամիկրոտարրով [31] և Արցախում բնական օրգանական պայմաններում աճող բազմաֆունկցիոնալ 6 դեղաբույսեր և սնկի մեկ տեսակ (*Ganoderma lucidum*), որոնք համատեղ դրսևորում են սիներգիկ ազդեցություն կենդանիների և մարդկանց մոտ:

Արդյունքները և քննարկումը

Համաձայն առողջապահության համաշխարհային տվյալների [3]՝ նյութափոխանակային համախտանիշը ախտաբանորեն բնութագրվում է ճարպակալմամբ և ռիսկի գործոններով, ինչպիսիք են՝ տրիգլիցերիդի բարձր մակարդակ, բարձր խտության խոլեստերինի ցածր մակարդակ ($\leq 40 \text{ mg/dL}$), զարկերակային բարձր ճնշում (սիստոլիկ ≥ 130 մմ Hg և դիաստոլիկ արյան ճնշում 85 մմ Hg) և պլազմայում գլյուկոզի ավելացում ($\geq 100 \text{ mg/dL}$)։ Սիրտ-անոթային հիվանդությունների զարգացմանը նպաստող ռիսկի գործոնների այս համալիրը կապված է շաքարային դիաբետի ախտաբանության [14] և սիրտ-անոթային մահացության հետ [15]։

Համաձայն վերջին կլինիկական տվյալների՝ հատկապես մտահոգիչ է ֆրոկտոզի հիմքով ըմպելիքների ինտենսիվ օգտագործումը [26]։ Գրական ակնարկների և փորձարարական տվյալների վերլուծությունը նույնպես հաստատում է, որ ֆրոկտոզի ինտենսիվ օգտագործումը առնետների մոտ ստեղծում է նյութափոխանակային համախտանիշ, ինչն իր հերթին կապված է սիրտ-անոթային հիվանդությունների վտանգի հետ [24, 32]։ Հայտնի է, որ ֆրոկտոզի ինտենսիվ ընդունումը խմելու եղանակով լաբորատոր կրծողների մոտ առաջացնում է նյութափոխանակության, արյան շրջանառության, կառուցվածքային և գործառական խանգարումներ։ Կրծողների մոտ ֆրոկտոզի մեծ քանակությամբ օգտագործումը բերում է ինսուլինի և գլյուկոզի նկատմամբ անընկալունակության [12, 22, 25]։ Ինսուլինային անընկալունակությունը այն հիմնական մեխանիզմն է, որը կապում է էնդոթելիային ակտիվացման գործոնները (էնդոթելիային NO, էնդոթելին-1) [16]։ Ըստ ժամանակակից գրականության՝ ինսուլինային անընկալունակությունը կապված է անգիոտենզին-1 ընկալիչի արտահայտվածության և առրտայի էնդոթելիումի գերօքսիդային մակարդակի բարձրացման հետ, որը, ամենայն հավանականությամբ, պայմանավորված է ֆրոկտոզով սնվող առնետների օքսիդավերականգնողական համակարգի խախտմամբ [29]։ Մեր կողմից ստացված են տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս, որ առնետների ֆրոկտոզայի գերբեռնվածության պատճառով արյան գլյուկոզի, զարկերակային ճնշման դիսֆունկցիաները կանխվել են էթնոբուսաբանական ֆիտոթերապիայի միջոցով և կարող են մեղմել առնետների մոտ նյութափոխանակության համախտանիշը [5]։ *Lycium barbarum*-ի պոլիսախարիդները ազատառադիկալային վնասման ժամանակ մետաղական իոնների խելատներ են [23]։ Ստեփան օգտագործվել է նաև որպես գերճնշման բուժման միջոց մարդկանց [9] և էքսպերիմենտալ

կրծողների նկատմամբ [21]: *Canoderma lucidum* սունկը հայտնի դեղամիջոց է, որն օգտագործվում է չինական և այլ ավանդական բժշկության մեջ՝ նյութափոխանակային խանգարումների, սիրտ-անոթային հիվանդությունների և շաքարախտի բուժման նպատակով [13]: *Canoderma lucidum*-ը հարստացված է եռտերպեններով և բազմաշաքարներով, որոնք կարող են վերակազմավորել հակաօքսիդիչ ֆերմենտների ակտիվությունը՝ պահպանելով ազատ ռադիկալների արտադրության և հակաօքսիդիչ կարգավիճակի միջև հավասարակշռությունը [11], և օգտագործվում են որպես դիետիկ հավելանյութ [28]: Այսպիսով, ֆիտոթերապիան՝ հիմնված այս բույսերի վրա, կարող է նվազեցնել նյութափոխանակության համախտանիշի հետ կապված ռիսկի գործոնները և մեղմել արևմտյան սննդակարգի բացասական հետևանքները:

Մեր կողմից ուսումնասիրված ֆիտոհավաքածու դիաբեֆիտը արցախյան դեղաբույսերի պարունակության շնորհիվ ունի բազմաթիրախային և բազմաֆունկցիոնալ՝ հակադիաբետիկ [2], հակաօքսիդանտային (չտպագրված տվյալներ), հակաաթրեսային [1] ակտիվություն: Առաջարկվող ֆիտոխտանյութի մեջ ներառելով արցախյան դարերով ստուգված դեղաբուսական հավաքածուն՝ տվյալ ֆիտոհավաքածուին հաղորդում է բազմաթիրախային և բազմաֆունկցիոնալ ակտիվություն, որի հումքային բազան առկա է ՀՀ-ում և Արցախում, սակայն գրեթե անտեսված է ալտերնատիվ բժշկության մեջ: Գյուտի բացահայտման նպատակով ստորև ներկայացնում ենք ֆիտոխտանյութի (հաբեր) և թեյախառնուրդի բաղադրակազմը և ներգործության ասպարեզները (աղյուսակ) :

Աղյուսակ

1. <i>Stevia rebaudiana Bertonii</i> (SrB), մեղրախոտ, медовая трава, 100գ-ի մեջ 15 գ (15%)	Միամյա խոտաբույս է, հայրենիքը Հարավային Ամերիկան է (Պարագվայ): Պատկանում է բարդաձաղկավորների ընտանիքին: ՀՀ և Արցախ է ներմուծվել մեր կողմից 2009 թ. և գրանցվել է Ազգային ստանդարտների ինստիտուտում՝ որպես նոր տեխնիկական մշակաբույս: SrB-ի տերևներում առկա են ավելի քան 300 ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութեր, այդ թվում դիտեպենային գլիկոզիդներ (ստեիոզիդ, ռեբաուդիոզիդ A, B, C, դուլկոզիդ) անփոխարինելի ամինաթթուներ, հակաօքսիդանտներ, վիտամիններ (A, B₁, B₆, B₉, B₁₂), Y, E, մակրո , միկրո և ուլտրամիկրոտարրեր, պեկտիններ և անգամ սապոնիններ, որոնք լուծվում են ջրի և սպիրտի մեջ, կայուն են Ph 3-9-ի սահմաններում, բարձր ջերմաստիճանի պայմաններում չեն քայքայվում, մանրէների կողմից չեն յուրացվում, ցուցաբերում են կոնսեր-
---	---

	վատիվ ներգործություն, հականեխիչ են և արտադրական պրոցեսների ընթացքում չեն կորցնում քաղցրահամությունը: Սովորական չոր տերևները քաղցր են շաքարից 20 անգամ և օգտագործվում են հրուշակեղենի, քաղցրահամ հյութերի, կարամելի և անգամ գինեգործության մեջ: Հստ գրականության և մեր ստեղծագործական խմբի կողմից կատարված հետազոտությունների՝ կանխարգելում և մասամբ բուժում է շաքարային դիաբետը, շագանակագեղձի բորբոքումը, գլիկեմիան, ստենոկարդիան, սրտամկանի սնուցման խանգարումները, պարադոնտոզը, աղեստամոքսային խոցերը, ենթաստամոքսային գեղձի աշխատանքը, ճարպակալումը, քնի խանգարումը, վերականգնում է հիշողությունը, կանխում է մաշկի բորբոքումները, իջեցնում է խոլեստերինի պարունակությունը արյան մեջ, կապում է ազատ ռադիկալները և չեզոքացնում նրանց ազդեցությունը: Թափանցիկ և էլաստիկ է դարձնում բջջային թաղանթները, հակազդում է ակոհոլիզմի, թմրանյութերի և ծխախոտի կախվածությանը:
2. <i>Lycium barbarum L.</i> (LbL) Հազազ սովորական, дерева обыкновенная, 100գ-ի մեջ 15 գ (15%)	LbL պատկանում է մորմազգիների (Solanaceae-пасленовые) ընտանիքին, հայտնաբերվել է մ.թ.ա. 650-ական թվականներին: Նրան վերագրում են «1000 և 1» հիվանդությունների նկատմամբ բուժիչ, կանխարգելիչ, երիտասարդացնող, երկարակեցություն պարգևող, նրբագեղ կազմվածք հաղորդող և երջանկացնող բնական միջոց: ՀՀ և Արցախ է ներմուծվել մեր կողմից Տիբեթից 2013 թվականին, այնուհետև սելեկցիոն ճանապարհով խաչաձևվել է անգլիական տեսակի հետ, և արդյունքում ստացվել են Արարատյան դաշտավայրում և Արցախում (գյուղ Բադար) բարձր արդյունավետ տնկիներ՝ 60-80 սմ բարձրությամբ, որոնք 3-րդ տարում տալիս են 1,5-1,8 կգ թարմ պտուղ: Մշակված է նաև կտրոններից տնկիներ ստանալու ագրոտեխնիկան: LBL-ի պտուղներում առկա են 18 ամինաթթուներ (որոնցից 8-ը՝ անփոխարինելի), 4 պոլիսախարիդներ (LBP-1, LBP-2, LBP-3, LBP-4, որոնք բացակայում են այլ բուսամթերքների մեջ), 6 մոնոսախարիդներ (որոնք հզոր ներբջջային էներգակիրներ են և ունեն ազդեցիկ հակաբիոտիկ ու հակավիրուսային ներգործություն), 6 անհրաժեշտ վիտամիններ (B1, B2, B6, C և D), 5 չհագեցած ճարպաթթուներ, 6 օրգանական թթուներ (մեր կողմից հայտնաբերված), 5 կարոտինոիդներ, 21 մակրո, միկրո և ուլտրամիկրոտարրերի (այդ թվում՝ յոդ, ցինկ և գերմանիում՝ մեր կողմից հայտնաբերված) ֆլավոնոիդներ, հակա-օքսիդանտներ (ամրագրված մեր կողմից), ֆենոլներ, գեակսանտին, բետակարոտին և բազմաթիվ կենսապես ակտիվ այլ նյութեր: 100 գրամ պտղի կալորիականությունը 370 կկալ է: Պտուղներից բացի առանձնահատուկ ներգործություն ունեն LBL տերևները, արմատները, սերմերը և նույնիսկ կեղևը, որն օգտա-

	գործվում է որպես հակաասթմատիկ, հակատուբերկուլյոզային և տոնուսը բարձրացնող միջոց: Այսպիսով, LBL-ի ինտրոդուկցիան ՀՀ-ում և Արցախում արժանի է կարևորման, և նրա ներառումը հակադիաբետիկ կենսահավելման կազմում բազմակողմանի առավելություններ է ընձեռում տվյալ կենսահավելմանը: LbL դեղաբույսի վերաբերյալ հայտնի են այդ բույսին վերաբերող բազմաթիվ պատմագրական և դեղաբանական տվյալներ: Հայտնի են 3-րդ դարի՝ 1938-1943 թվականների էքսպեդիցիաները դեպի Տիբեթ, որի նպատակն էր գերմանացիներին դարձնել ամենակենսունակ հասարակայնությունը աշխարհում: Միջազգային հետազոտությունների միջոցով հայտնաբերվեց, որ այդ մշակաբույսը ամբողջությամբ (պտուղ, տերև, արմատ և կեղև) ունի շատ որոշակի ֆիզիոլոգիական բուժական ազդեցություն, բարելավում է իմունային համակարգը, վերականգնում և վերափոխում է ԴՆԹ-ն, իջեցնում է վնասակար խոլեստերինի մակարդակը, ունենում է հակադիաբետիկ էֆեկտ, լավացնում է սիրտ-անոթային համակարգի աշխատանքը, դետոքսիկացնում է լյարդ-լեղապարկի գործունեությունը, լավացնում նյարդային համակարգի աշխատանքը, հիշողությունը, նպաստում է երկարակեցությանը և աշխատունակությանը:
3. Սունկ <i>Ganoderma lucidum</i>, ցեղ գանադերմի (<i>Ganoderma</i>), ընտանիք - գանադերմին (<i>Ganodermataceae</i>): Չինաստանում և Կորեայում անվանում են «լին-չժի» (անմահության սունկ), Ճապոնիայում՝ «ճեյսի» (հոգեկան ուժ) կամ «մանենտակե» (տասնյակ հազարամյակների սունկ): Трутовик лакированный կամ гриб бессмертия, 100գ-ի մեջ 15 գ (15%)	Սունկը սպարոֆիտ է, տարածված է աշխարհի շատ երկրներում, ՌԴ-ում այն ավելի հաճախ հանդիպում է Ստավրոպոլի, Հյուսիսային Կովկասի և Կրասնոդարի երկրամասերում: Մենք օգտագործել ենք Արցախի անտառային տարածքից հավաքված (Ասկերան, Մարտունի և Մարտակերտ) նմուշները: Սունկը պարունակում է պոլիսախարիդներ, ամինաթթուներ, այդ թվում՝ անփոխարինելի պեպտիդներ, լիպիդներ, գլիկոզիդներ, ալկալոիդներ, վիտամիններ (B₃, B₅ և C), հանքային միկրո և մակրոտարրեր, առանձնապես շատ հակառադիոքային միկրոտարր՝ գերմանիում (Ge), օրգանոմիներալ, ադենոզին, բետա-գլյուկաններ և այլ կենսապես ակտիվ նյութեր, որոնք այդ սնկին հաղորդում են առողջական գերազդեցություն, և այդ պատճառով այն չինացիների և ճապոնացիների կողմից դասվում է բնության հրաշքների ցանկում: Գանադերմայի հիմնանյութով պատրաստված դեղամիջոցներն ունեն հակառադիոքային, հակադիաբետիկ, սիրտ-անոթային, հակաալերգիկ, հակաասթմատիկ, հակաթոքաբորբային, իմունային համակարգը ամրապնդող, ավելորդ քաշը կարգավորող, հակաօքսիդանտ ակտիվությամբ օժտված, երկարակեցությանը նպաստող, թոքերի և լեղապարկի քրոնիկ հիվանդությունները բուժող, ճնշումը կարգավորող, առույգացնող, հակավիրուսային, հակամիկրոբային և բազմաթիվ այլ հիվանդությունների բուժման և կանխարգելման նշանակություն: Բջջային մակարդակով

	«գանադերմայի» ազդեցությունը մասամբ բացատրվում է մակրոֆագերի, S-լիմֆոցիտի և ինտերֆերոնի ակտիվ գործունեությամբ:
4. Առյուծագի սրտային, <i>Leonurus cardiac L.</i> , пустырник сердечный, 100 գ-ի մեջ 10 գ (10%)	Շրթնածաղկավորների ընտանիքին պատկանող բազմամյա խոտաբույս է: Հավաքվում է ծաղկման սկզբում, վերևից 30-40 սմ երկարությամբ, չորացվում է կախված վիճակում, ստվերում: Հումքը կարելի է օգտագործել 3 տարի: Պարունակում է սապոնիններ, ալկալոիդներ (0,32-0,45%), դաբաղանյութեր (5,7-9,4%), ֆլավոնոիդներ, օրգանական թթուներ, ալկալոիդներ, տանին, էթերայուղեր: Օգտագործվում է նյարդային խանգարումների, սրտային թուլության, գլխապտույտների, իմպոտենցիայի, կոլիտների, նյարդային ցնցումների, արյան ճնշման իջեցման նպատակով:
5. Թանթրվենի սև, <i>Sambucus nigra L.</i> , бузина черная, 100գ-ի մեջ 15 գ չոր սպիտակ ծաղիկ (15%)	Թուփ է կամ 2-6 մ-ի հասնող լայնասաղարթ ծառ: Բուժական նպատակներով օգտագործվում է ամբողջ բույսը, անգամ կեղևը և արմատը, սակայն հիմնականում ծաղիկները և պտուղները: Մենք օգտագործել ենք ծաղիկները: Ըստ միջնադարյան բժշկապետ Ամիրդովլայի՝ օգտագործվել է գազանահարի, այրվածքի, ականջի ցավի, բորբոքային ուռուցքների, ռևմատիկ և պոդագրիկ բնույթի ախտահարված հոդերի բուժման, բորբոքումների և երիկամային հիվանդությունների կանխարգելման նպատակով: Ծաղիկները պարունակում են գլիկոզիդ՝ սամբունի գրին, վիտամին C, ռուտին, էթերայուղ (32-37%), խոլին, կոֆեին, օրգանական թթուներ, հատկապես վալերիանաթթու, անտոցիան, դաբաղանյութեր, կարոտին, խեժեր, սապոնիններ և բազմաթիվ այլ կենսապես ակտիվ նյութեր: Թուփ է կամ կիսաթուփ՝ փշերով, մշտադալար տերևներով, տարածվում է Ասիայում, Ամերիկայում, Աֆրիկայում, Կովկասում և այլուր: Օգտագործվում են արմատները և տերևները, որոնք պարունակում են ստերոիդային սապոնիններից սիլացին, օգտագործվում է ռևմատիզմի, հոդատապի, թարախային հիվանդությունների, խոցերի, կոսմետիկայի և այլ բնագավառներում, անգամ խոհարարության մեջ: Օգտագործվում է դեռ միջնադարից:
6. Պարիլակ դեղատու, <i>Smilax officinalis L.</i> , сассапариль, 100 գ-ի մեջ 8գ (8%)	Լիանատիպ բուսատեսակ է կամ կիսաթուփ՝ փշերով, մշտադալար տերևներով, տարածված է Ասիայում, Ամերիկայում, Աֆրիկայում, Կովկասում և այլուր: Օգտագործվում են արմատները և տերևները, որոնք պարունակում են ստերոիդային սապոնիններ, սիլացին, օգտագործվում է ռևմատիզմի, հոդատապի, թարախային հիվանդությունների, խոցերի, կոսմետիկայի և այլ բնագավառներում, անգամ խոհարարության մեջ: Օգտագործվում է միջնադարից:
7. Պատրինջ դեղատու, Վարդապետի խոտ,	Բազմամյա խոտաբույս է՝ 30-80 սմ բարձրությամբ, տարածված է Հայաստանում և Արցախում: Ծաղկում է հունիս-օգոստոս ամիսներին: Օգտագործվում է վեր-

<i>Melissa officinalis L.</i>, мелисса лекарственная, 100 գ-ի մեջ 8 գ (8%)	երկրյա մասը: Պարունակում է եթերայուղեր, տանիններ, կոֆեինաթթու, ուրսուլինաթթու, դաբաղանյութեր, ցիտրալ, գերանիոլ, ցիտրանեյլոլ, լինանոլ, միցեն: Արցախի տարածաշրջանում (գյուղ Խանաբադ) այս խոտաբույսի մեջ եթերայուղի պարունակությունը կազմում է 0,12-0,16%, իսկ վիտամին C-ն՝ 5-7%: Օգտագործվում է միջնադարից սիրտ-անոթային համակարգի, անքնության, ուղեղի թաղանթի բորբոքումների, նյարդային համակարգի, լնդախտի, աղեփքանքի, մազարմատների բորբոքումների, միզամուղ, մարսողական համակարգի հիվանդությունների բուժման նպատակով:
8. Անանուխ, նանա պղպեղային, <i>Mentha piperita L.</i>, мята перечная, 100 գ-ի մեջ 8գ (8%)	Բազմամյա խոտաբույս է, օգտագործվում են տերևները և ամբողջ վերերկրյա մասը, տարածված է Ռուսաստանում, եվրոպական երկրներում, Կրասնոդարում, Կովկասում և այլուր: Գործող նյութեր են եթերայուղը (2-3% տերևներում, ծաղկաբույլերում՝ մինչև 6%, ցողունում՝ 0,2-0,4%), նրա հիմնական մասը (մինչև 70%) կազմում է երկրորդային սպիրտ՝ մենթոլը: Դեղահումքը պարունակում է նաև ուրսուլաթթու, օլեինաթթու, ցինեոլ, դիտերպեն, կարոտին, լիմոնին: Ըստ միջնադարյան բժշկապետի և տարբեր երկրների բուսաբույծների և պաշտոնական բժշկության «Անանուխ» կամ նրանից ստացվող եթերայուղը լայնորեն օգտագործվում է ուղեղի, սրտի, աղեստամոքսային համակարգի երիկամների, լյարդի, հոդացավերի, սալջարդերի, միզաքարային, խոցերի, տեսողության, ասթմայի և այլ հիվանդությունների բուժման նպատակով:
9. Սրոհունդ, արևքուրիկ ծակոտկեն, <i>Hypericum perforatum</i>, <i>L. зверобой продырявленный</i>, 100գ-ի մեջ 6գ (6%)	Բազմամյա խոտաբույս է, օգտագործվում է վերերկրյա մասը: Հանդիպում է ամենուրեք: Հումքը պարունակում է կարմիր և դեղին խեժանյութեր, դաբաղանյութեր, կարոտին C և PP, անտոցիան, խոլին, եթերայուղեր, ցենոլ, կադինին, օրիմանդրեն, ֆիտոնցիդներ և բազմաթիվ այլ ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ: Օգտագործվում է միջնադարից՝ որպես բարդ այրվածքների և թարախային վերքերի, որպես հյուսվածքների ռեգեներացիան ակտիվացնող միջոց, կիրառվում է շնչուղիների, կոլիտների, լնդային, երիկամային և միզուղիների հիվանդությունների բուժման բնագավառում:

Դեղահաբի պատրաստման գործընթացում հիմք են ընդունվել մասնագիտական գրականության տվյալները, միջնադարյան բժշկական գրառումները, մեր խմբի փորձերը և քանակային սահմանների ուղղորդումները, կիրառվող սահմանային քանակական չափանիշները, դրսևորվող ազդեցությունները և հակազդեցությունները:

Հումքը բաղկացած է հակադիաբետիկ և բազմաթիրախ դեղաբույսերից, որոնք տարածամկետ հավաքվում և չորացվում են 50°C

ջերմության և օդափոխման պայմաններում՝ թերմոստատում, այնուհետև մանրացվում: Ֆիզիոլոգիական հետազոտությունները սկզբում կատարվել են առնետների, այնուհետև կամավորների վրա, ինչի արդյունքները ստացվել են Կոտայքի մարզի Մրգաշեն գյուղի առաջնային բժշկության համակարգի բուժսպասարկման անձնակազմի կողմից (բժիշկ՝ Հ.Վ. Մանտեայան): Նկատվել են արյան մեջ ածխաջրերի մակարդակի իջեցում, արյան ճնշման կարգավորում, հակաաթրեսային ակնհայտ ազդեցություններ, սալջարդերի բուժում, նյարդաբանական վերականգնում և այլն:

Նշված 9 դեղաբույսերի առաջարկված տոկոսային չափաքանակները կարելի է կիրառել կենսահաբերի և թեյի արտադրության համար.

1 հաբի կշիռը կազմում է $0,30 \pm 0,1$ մգ

1 թեյի փաթեթի կշիռը կազմում է $2,4 \pm 0,3$ գ :

Փորձաքննության արդյունքում հաբերը կարելի է ընդունել սննդի ընդունումից անկախ, օրական 2 անգամ: Թեյը ցանկալի է խմել տաք և սառը վիճակում առավոտյան և ճաշից հետո: Դրական արդյունքը նկատելի է ստուգիչ տարբերակների համեմատությամբ 7-10 օր հետո: Հակադիաբետիկ հաբերը և թեյը վնասակար նյութեր չեն պարունակում: Կարելի է ընդունել մշտական կամ ընդմիջումներով, բժշկի խորհրդով, ցանկալի է զարնան և ձմռան ամիսներին: Տվյալ հակադիաբետիկ հաբերի և թեյի ընդունումը լրացնում է դիաբետիկ դեղամիջոցների օգտագործումը՝ ստեղծելով բարենպաստ ֆոն դեղամիջոցների ազդեցության համար:

Ընդունված է՝ 17.02.20

Перспективы полимишенного использования фитосбора диабефит

**М.А. Бабахаян, Л.Э. Оганесян, Л.М. Сукиасян, Х.О. Нагапетян,
А.С. Исоян, К.В. Симонян, А.Г. Лорикян, В.А. Чавушян**

Лекарственное сырье диабефит состоит из трав, обладающих полимишенными свойствами, проявляя антиоксидантную, антидиабетическую, антигипертензивную, кардиопротекторную и нейропротекторную активность. Таблетки и сухое сырье диабефита не токсичны и пурифицированы на предмет содержания грибов и патогенов. Применение экстракта диабефит может служить в качестве биологически активной добавки к основным лекарственным препаратам для лечения сахарного диабета, кардиоваскулярных патологий и диабетической нейропатии.

Prospects of Poly-Targeted Use of Diabephyt Herbal Collection

**M.A. Babakhanyan, L.E. Hovhannisyan, L.M. Sukiasyan,
Kh. H. Nahapetyan, A.S. Isoyan, K.V. Simonyan, A.G. Lorikyan,
V.A. Chavushyan**

Medical raw materials Diabephyt consist of herbs with poly-targeted properties showing antioxidant, antidiabetic, antihypertensive, cardioprotective and neuroprotective activities. Diabephyt tablets and dry raw materials are not toxic, do not contain harmful compounds and are purified for the content of fungi and pathogens. Thus, intake of Diabephyt extract can be considered as a biologically active supplement to essential drugs for the treatment of patients with Diabetes mellitus, cardiovascular pathologies and diabetic neuropathy.

Գրականություն

1. Ավետիսյան Լ.Գ., Ավետիսյան Ռ.Ա., Նահապետյան Խ.Հ., Ներոզովա Ք.Ա., Հովհաննիսյան Լ.Է., Բաբախանյան Մ.Ա. Ֆիտոթերապիայի ազդեցությունը առնետների վեգետատիվ ցուցանիշների վրա՝ ձայնային զգացմունքային սթրեսի պայմաններում: ՀՀ ԳԱԱ Հայաստանի բժշկագիտություն 2018, LVIII, N3, էջ 86-93:
2. Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Аветисян Р.А., Небогова К.А., Аветисян Л.Г., Оганесян Л.Э. Экспериментально-клиническое изучение влияния фитосбора Арцаха и диабета в комплексном лечении сахарного диабета. Мед. наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX, 1, с. 95-101.
3. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation, Diabetic Medicine, vol. 23, no 5, p.469-480, 2006.
4. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes, Diabetes Care, 2017, 40:S1-S129. doi: 10.2337/dc17-S001.
5. Avetisyan L.G., Sukiasyan L.M., Babachanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Simonyan K.V., Nahapetyan Kh.H., Isoyan A.S., Avetisyan R.A., Avetisyan Z.A., Chavushyan V.A. Effects of phytotherapy on the cardiovascular changes induced by fructose overload. Electronic Journal of Natural Sciences, 2019, 2(33), p.14-21.
6. Babakhanyan M., Hovhannisyan L., Gulyan A., Nahapetyan Kh., Karagamyan P., Beglaryan G. The introduction of a new technical culture of sweet-herb (Stevia rebaudiana bertonii) in RA and NKR: a promising and profitable offer for public and private investments, Journal Agrosience, 5 (6): (2012) 296-302.
7. Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Simonyan K.V., Isoyan A.S., Zakaryan Sh.S., Kochikyan V.T., Ghukasyan A.G. The production test, physiological influence and introduction of strategic cultured plant Stevia rebaudiana Bertoni in Armenia and Artsakh, Electronic Journal of Natural Sciences, 2019, 32(1):22-26.
8. Bharti S.K. et al. Bharti S.K., Krishnan S., Kumar A., Kumar A. Antidiabetic phytoconstituents and their mode of action on metabolic pathways, Ther Adv Endocrinol Metab., 2018 Mar, 9(3): 81-100.
9. Chan P., Tomlinson B., Chen Y.J., Liu J.C., Hsieh M.H., Cheng J.T. Double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension, Br J Clin Pharmacol, 2000, 50:215-220.

10. Chavushyan V.A., Simonyan K.V., Simonyan R.M., Isoyan A.S., Simonyan G.M., Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Nahapetyan Kh.H., Avetisyan L.G., Simonyan M.A. Effects of stevia on synaptic plasticity and NADPH oxidase level of CNS in conditions of metabolic disorders caused by fructose, BMC Complementary and Alternative Medicine, 2017, 17:540 p.1-13.
11. Chiu H.F., Fu H.Y., Lu Y.Y., Han Y.Ch. et al. Triterpenoids and polysaccharide peptides-enriched Ganoderma lucidum: a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers, Pharmaceutical biology, 2017, vol. 55, no. 1:1041–1046.
12. de Angelis K., Senador D.D., Mostarda C., Irigoyen M.C., Morris M. Sympathetic overactivity precedes metabolic dysfunction in a fructose model of glucose intolerance in mice. American Journal of Physiology, 2012, vol. 302, no. 8: 950-957.
13. Deepalakshmi K., Mirunalini S. Therapeutic properties and current medical usage of medicinal mushroom, Ganoderma lucidum. Int J Pharm Sci Res, 2011, 2:1922–1929.
14. Defina L.F., Vega G.L., Leonard D., Grundy S.M. Fasting glucose, obesity and metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the cooper center longitudinal study, Journal of Investigative Medicine 2012, v. 60, no 8, p.1164 -1168.
15. Dekker J.M., Girman C., Rhodes T. et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hooen Study, Circulation 2005, vol. 112, no.5, p. 666-673.
16. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15: 1983-1992.
17. Gawel B.K., Bujak T., Nizioł L.Z. et al. Stevia Rebaudiana Bertoni Leaf Extracts as a Multifunctional Source of Natural Antioxidants, Molecules, 2015, 20: p. 5468-5486.
18. Hovhannisyan L.E., Hovsepyan G.Y. Introduction of Matrimony vine (Lycium barbarum) to Armenia, Bulletin of National Agrarian University of Armenia, 2014, 3: 5-8.
19. Isoyan A.S., Hovhannisyan L.E., Babakhanyan M.A., Avetisyan L.G., Nebogova K.A., Nahapetyan Kh.H. Assessment of toxicity of hydroponics Stevia rebaudiana Bertoni: Biochemical approaches. Toxicon EU-IST 2018, Conference abstract, v. 159, Supplement 1, p. S1-S32, 5 March, 2019, p. S15.
20. Isoyan A.S., Simonyan K.V., Simonyan R.M., Babayan M.A., Simonyan G.M., Chavushyan V.A., Simonyan M.A. Superoxide-producing lipoprotein fraction from Stevia leaves: definition of specific activity, BMC Complementary and Alternative Medicine, 2019, 19:88. P.1-7.
21. Jeppesen P., Gregersen S., Gregersen S., Alstrup K., Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: Studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats, Phytomedicine, 2002, 9:9-14.
22. Kamide K., Rakugi H., Higaki J. et al. The renin-angiotensin and adrenergic nervous system in cardiac hypertrophy in fructose-fed rats, American Journal of Hypertension, 2002, v. 15, no. 1, part 1: 66–71.
23. Li X.L., Zhou A.G. Evaluation of the antioxidant effects of polysaccharides extracted from Lycium barbarum, Med Chem Res, 2007, 15: 471–482.
24. Lozano I., Van der Werf R., Bietiger W., Seyfritz E., Peronet C., Pinget M., Jeandidier N., Maillard E., Marchioni E., Sigrist S., Dal S. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and complications. Nutrition & Metabolism, 2016; 13 (15): 1-13.
25. Machi J.F., Bernardes N., Mostarda C. et al. Walking promotes metabolic and baroreflex sensitivity improvement in fructose fed male rats, European Journal of Applied Physiology, 2012, v.113, no. 1: 41–49.
26. Nolan C.J., Damm P., Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management, Lancet, 2011, 378(9786):169–81.
27. Potterat O. Goji (Lycium barbarum and L. chinense): Phytochemistry, Pharmacology and Safety in the Perspective of Traditional Uses and Recent Popularity, Planta Med., 2010, 76: p. 7-19.

-
28. Rubel R., Dalla Santa H.S., Fernandes L.C., Bonatto S.J.R., Bello S., Figueiredo B.C., Lima Filho J.H.C., Santos C.A.M., Socol C.R. Hypolipidemic and antioxidant properties of *Ganoderma lucidum* (Leyss:Fr) Karst used as a dietary supplement, *World J Microbiol Biotechnol*, 2011, 27, 1083–1089.
 29. Shinozaki K., Ayajiki K., Nishio Y., Sugaya T., Kashiwagi A., Okamura T. Evidence for a causal role of the rennin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance, *Hypertension*, 2004, v.43, no. 2: 255–262.
 30. Simonyan K. V., Avetisyan L. G., Chavushyan V. A.. Goji fruit (*Lycium barbarum*) protects sciatic nerve function against crush injury in a model of diabetic stress, *Pathophysiology*, 2016, № 23, p. 169-179.
 31. Simonyan K.V., Hovhannisyan L.E., Ghochikyan V.T., Simonyan R.M., Babakhanyan M.A. Studies on new sweetening resource plant hydroponic *Stevia rebaudiana* Bertoni in Armenia, *NeuroNutri*, 2019, Nutrition, Brain and Behavior / organizadores : Carlos Augusto Carvalho de Vasconcelos, David Mokler, Pilar Durán Hernandez, Recife: Ed. UFPE, 2019. pp. 161- 177.
 32. Toop C.R., Gentili Sh. Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolis Syndrome Phenotype in a Rat: A Systematic Review and Meta- Analisis, *Nutrients*, 2016, 8, 577, p.1-15.
 33. WHO GLOBAL REPORT ON TRADITIONAL AND COMPLEMENTARY MEDICINE, 2019, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>.

Клиническая медицина

ՀՏԴ 616.28-008(053.2)

**Վեստիբուլյար խանգարումների բացահայտումը գրգռիչ
փորձերով քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտների
ժամանակ երեխաների մոտ**

Ա.Ռ. Ասլանյան, Ա.Գ. Հարությունյան, Գ.Ի. Թադևոսյան,

Ա.Կ. Շուքուրյան, Գ.Վ. Սարգսյան

ԵրՊԲՀ ԼՕՌ հիվանդությունների ամբիոն

0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

*Բանալի բառեր. քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտ, վեստիբուլյար
խանգարումներ, գրգռիչ փորձեր*

Քրոնիկական միջին օտիտները ականջի հիվանդությունների շարքում ուշագրավ տեղ են զբաղեցնում արտա և ներզանգային բարդությունների առաջացման առումով: Ըստ տարբեր հեղինակների՝ քրոնիկական միջին օտիտները շարունակում են ունենալ մեծ տարածվածություն բնակչության մեջ՝ կազմելով 1,5-ից մինչև 5% [1,9]:

Քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտը (ՔՍՄՕ) առաջին անգամ որպես ինքնուրույն հիվանդություն նկարագրվել է 1862 թվականին Պոլիտցերի կողմից, որը բնորոշվում է երկարատև ընթացքով կրկնվելու հատկությամբ և դասական միջին օտիտի բուժման նկատմամբ կայունությամբ [3,11] բ: Բացի այդ, ՔՍՄՕ-ն ընթանում է կայուն լսողության իջեցումով, որը պայմանավորված է ինչպես հիմնական հիվանդությամբ, այնպես էլ նրա հետևանքներով: Հիվանդության այս բնորոշ գծին տալիս են հատուկ նշանակություն՝ հաշվի առնելով համաշխարհային բժշկության մեջ ի հայտ եկած «կյանքի որակ» հասկացությունը: Լսողության իջեցումը տվյալ ախտաբանության ժամանակ լինում է հիմնականում հիվանդի միակ գանգատը [3,5]: Հայտնի է, որ լսողության ֆունկցիայի վրա ազդող ախտաբանական պրոցեսները բերում են նաև վեստիբուլյար դիսֆունկցիայի, որը բացատրվում է վեստիբուլյար և լսողական անալիզատորների անատոմիական և հյուսվածքաբանական սերտ կապով, ընդհանուր էնդոլիմֆատիկ տարածությամբ և ար-

յունամատակարարմամբ: Հիվանդության ընթացքը կարող է հանգեցնել լսողության անվերադարձ կորստի, իսկ մանկական տարիքի երեխաների մոտ՝ մտավոր թերզարգացման և սոցիալ դեզադապտացիայի [2,10]:

Այս հիվանդության համար կարևոր կլինիկական ցուցանիշ է նաև վեստիբուլյար ապարատի վիճակը, որի խանգարումները վկայում են հիվանդության բարդացման մասին:

Մանկական տարիքի երեխաների վեստիբուլյար ապարատի վիճակը գնահատելը դասական փորձերով մեծ դժվարություն է ներկայացնում, առավել ևս գրգռիչ փորձերով: Այդ հետազոտությունները, ըստ մի շարք հեղինակների և մեր հետազոտությունների, բավականին սթրեսային են համարվում այս հասակային խմբի համար, սակայն մենք փորձել ենք կիրառել դրանք՝ հաշվի առնելով երեխայի ընդհանուր վիճակը, զարգացման աստիճանը և տարիքը [6-8,12]:

Հետազոտության նպատակը

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել ՔՄՄՕ-ի ժամանակ վեստիբուլյար ֆունկցիան՝ կիրառելով գրգռիչ փորձերը, և տալ հիվանդության համեմատական բնութագիրը, արտահայտման աստիճանը ՔՄՄՕ-ի տարբեր միկրոստոսկոպիկ փուլերի ժամանակ, ինչպես նաև ելնելով Վխ-ի արտահայտման աստիճանից՝ կանխորոշել ՔՄՄՕ-ի բուժման հետագա ընթացքը:

Նյութը և մեթոդները

Բոլոր հետազոտությունները կատարվել են ԵՊԲՀ-ի քիթ-կոկորդալանջաբանության ամբիոնում և Արմենիա ՀԲԿ-ում՝ ականջի միկրովիրաբուժության և լսողության վերականգնման բաժանմունքում: Բոլոր հիվանդները ստացել են համապատասխան ստացիոնար և ամբուլատոր բուժում:

Մեր հսկողության տակ են եղել 10-14 տարեկան 30 երեխա: Կատարվել է ընդհանուր օտոլարինգոլոգիական միկրոստոսկոպիա, աուդիոլոգիական հետազոտություններ՝ տոնալ շեմքային աուդիոմետրիա, իմպեդանսային աուդիոմետրիա, էլեկտրոնիստագմոգրաֆիա, Բարանիի պտտման փորձը, իսկ մի մասին նաև կալորիկ փորձը: Տվյալները համեմատվել են նույն սեռի և տարիքի առողջ անձանց ստուգիչ խմբի հետ: Բացառվել են բոլոր ախտաբանական վիճակները, որոնք կարող են նպաստել Վխ-ների առաջացմանը:

Բոլոր հետազոտված հիվանդների ՔՄՄՕ-ի փուլային տարբե-

րակումը հիմնվել է թմբկաթաղանթների միկրոստրուկտուրայիկ պատկերների և ռետրակցիաների զարգացման չորս փուլերի վրա: Գնահատել և բաժանել ենք չորս հիմնական միկրոստրուկտուրայիկ խմբերի՝ ըստ հայրենական հեղինակներ Կ.Հ. Շուքուրյանի և Գ.Ա. Միրաքյանի, իսկ ռետրակցիաների փուլային տարբերակումը՝ ըստ M.Tos-ի և J.Sade-ի [4,13,14] :

Արդյունքները և քննարկումը

Էլեկտրոնիստագմոգրաֆիայի ժամանակ 30-ից 25 երեխաների մոտ ստացել ենք ցածր արդյունքներ և վիճակագրական տվյալների անհավաստիություն, 5 երեխաների մոտ հայտնաբերել ենք սպոնտան նիստագմ, որի պատճառով կիրառել ենք գրգռիչ փորձերը:

Պատման Բարանիի փորձի արդյունքում հետազոտված 30 երեխաներից 12-ի մոտ առաջացել է հետպտոման նիստագմը գրգռված՝ ըստ տևողության 50 և ավելի վրկ., հորիզոնական, փոքր ամպլիտուդով, ուղղված հակառակ կողմ, իսկ 5-ի մոտ փորձը դադարեցվել է՝ կտրուկ վեստիբուլյար ռեակցիայի հետևանքով:

Աղյուսակ 1

Բարանիի պտոման փորձի արդյունքները վեստիբուլյար խանգարումներ ունեցող հիվանդների մոտ և նրանց հարաբերակցական կապը թմբկաթաղանթի ռետրակցիայի փուլի, տեղակայման և միկրոստրուկտուրայիկ խմբի հետ

Հիվանդների քանակը	Ռետրակցիայի փուլը և միկրոստրուկտուրայիկ խումբը	Վեստիբուլյար ապարատի գրգռվածության աստիճանը ըստ հետպտոման նիստագմի տևողության
9	I-II	շեղված
3	III-IV	
2	I-II	Փորձը դադարեցվել է կտրուկ վեստիբուլյար ռեակցիայի հետևանքով
3	III-IV	

Աղյուսակից երևում է, որ 17 հիվանդներից, որոնք ունեցել են փորձի շեղում, 9-ի մոտ առկա են եղել I-II փուլի ռետրակցիոն գրգռանիկներ էպիտիմպանալ հատվածում, որոնք պատկանում են I-II միկրոստրուկտուրայիկ խմբերին: 3 հիվանդների մոտ առկա են III-IV փուլի ռետրակցիաներ էպիտիմպանալ հատվածում, և նրանք համապատասխանաբար III-IV միկրոստրուկտուրայիկ խմբերից են: Փորձը դադարեցվել է 5 հիվանդների մոտ, որոնցից 3-ը ունեցել են խոր ռետրակց-

ցիաներ ոչ միայն թմբկաթաղանթի էպիտիմպանալ հատվածում, նաև հետին հատվածներում և միայն 2 հիվանդներ, որոնք ունեցել են I-II փուլի ռետրակցիաներ էպիտիմպանալ հատվածում, եղել են I-II միկրոստոսկոպիկ խմբերից:

Այսպիսով, Բարանիի պտտման փորձի արդյունքներով 30 ՔՍՄՕ-ով հիվանդներից 17-ի մոտ հայտնաբերեցինք ՎԽ-ներ :

12-14 տարեկան ՎԽ ունեցող 7 երեխաների վրա, որոնք ունեցել են երկկողմանի ՔՍՄՕ և տարբեր փուլի ռետրակցիաներ աջ և ձախ ականջներում, կատարել ենք նաև կալորիկ փորձը, որի արդյունքում բացահայտել ենք յուրաքանչյուր լաբիրինթի մասին առանձին տեղեկություններ:

Աղյուսակ 2

Երկկողմանի ՔՍՄՕ –Ի ժամանակ կալորիկ փորձը

Հիվանդների քանակը	Ռետրակցիայի փուլը և միկրոստոսկոպիկ խումբը	Վեստիբուլյար ապարատի գրգռվածության աստիճանը ըստ հետկալորիկ նիստագմի տևողության
2	I-II	շեղված
2	III-IV	շեղված
3	III-IV	Փորձը դադարեցվել է կտրուկ վեստիբուլյար ռեակցիայի հետևանքով

Աղյուսակ 2-ից երևում է, որ կալորիկ փորձը հետազոտված 7 հիվանդներից 4-ի մոտ եղել է շեղված, իսկ 3 հիվանդների մոտ այն դադարեցվել է կապված վեստիբուլյար ռեակցիայի հետ:

Ըստ կատարված հետազոտությունների և գրականության տվյալների՝ պտտման փորձը ավելի հզոր գրգռիչ է վեստիբուլյար ապարատի համար, քան կալորիկը, սակայն մյուս կողմից երկկողմանի ՔՍՄՕ-ի ժամանակ կալորիկ փորձը տալիս է յուրաքանչյուր լաբիրինթի մասին առանձին տեղեկատվություն, երբ առկա են տարբեր փուլի ռետրակցիաներ: Արդյունքները ցույց են տվել, որ հետկալորիկ նիստագմի տևողությունը շեղված կամ փորձը դադարեցված կտրուկ վեստիբուլյար ռեակցիայի հետևանքով հիվանդների մոտ առկա են եղել III-IV փուլի թմբկաթաղանթի ռետրակցիաներ, և հիվանդները եղել են համապատասխանաբար III-IV միկրոստոսկոպիկ խմբերից:

Հաշվի առնելով, որ խոր ռետրակցիաների դեպքում թմբկաթադանթը լինում է ախտաբանական՝ բարակած, ներհրված, որոշ դեպքերում անջատված ոսկրային օղից կալորիկ փորձի իրականացումը նախընտրելի չէ, մյուս կողմից վիրահատական բուժումից 1 ամիս անց դեռ ցանկալի չէ այն կրկնել՝ միջին ականջ՝ հեղուկի ներհոսքի պատճառով, այդ իսկ տեսակետից մենք նախընտրեցինք Բարանիի պտտման փորձը:

Մեր հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ՔՄՄՕ-ի ժամանակ ՎԽ-ները ընթանում են լատենտ կամ թույլ արտահայտված, որի ապացույցն են էլեկտրոնիստագմոգրաֆիայի ժամանակ ստացված ցածր արդյունքները և վիճակագրական վերլուծության տվյալների անհավաստիությունը:

ՎԽ-ներ ունեցող հիվանդները ստացել են կոնսերվատիվ բուժում՝ ընդհանուր կամ տեղային անզգայացումով միրինգոտոմիա շունտավորումով, որոշ հիվանդներ կարիք են ունեցել հետագա վիրահատական միջամտության: Բոլոր հիվանդները բուժումից մեկ ամիս անց ենթարկվել են կրկնակի վեստիբուլյար ապարատի հետազոտության:

Ըստ գրականության աղբյուրների՝ բազմաթիվ հեղինակներ մանկական տարիքում կիրառել են կոնսերվատիվ բուժում, իսկ ՎԽ-ներով ուղեկցվող ՔՄՄՕ-ի ժամանակ անցկացրել են կոնսերվատիվ բուժման մի քանի կուրսեր և միայն դրանից հետո կատարել շունտավորում: Սակայն մեր հետազոտություններից ելնելով կարող ենք եզրակացնել, որ նպատակահարմար չէ կատարել կոնսերվատիվ բուժման կուրսեր և անարդյունք լինելուց հետո կրկին դիմել հետագա վիրահատական բուժման:

ՎԽ-ներ ունեցող 17 երեխաներից 7-ը նախնական ստացել են միայն կոնսերվատիվ բուժում՝ հաշվի առնելով հիվանդության կարճատևությունը, ռետրակցիաների առաջին կամ երկրորդ փուլը և նրանց սոցիալ-տնտեսական վիճակը: Կոնսերվատիվ բուժումը ներառել է ընդհանուր և տեղային դեղորայքի օգտագործում, շնչառական վարժություններ, Եվստախյան փողի փչումներ՝ դեղորայքի ներմուծումով, ֆիզիոթերապևտիկ միջոցառումներ: Սակայն կոնսերվատիվ բուժումը միշտ չէ, որ արդյունավետ է եղել, քանի որ վեստիբուլյար խանգարումները չեն նվազել: Ընձեռված կոնսերվատիվ բուժման արդյունքում նկատվել է վեստիբուլյար ֆունկցիայի աննշան փոփոխություն:

Աղյուսակ 3

Միրինգոտոմիայի շունտավորումով արդյունավետությունը վեստիբուլյար խանգարումներ ունեցող երեխաների մոտ

Վեստիբուլյար խանգարումներ	M±m
Մինչև բուժումը	18,0±2,3
Միրինգոտոմիայից հետո	29,67±2,3

Նշում՝ p<0,05

Աղյուսակ 3-ում ներկայացված են ՎԽ ունեցող երեխաները, որոնց մոտ թմբկաթաղանթի միրինգոտոմիան՝ շունտավորումով, եղել է արդյունավետ, իսկ վիճակագրական տվյալները՝ հավաստի (p<0,05):

Աղյուսակ 4

Վեստիբուլյար խանգարումներ ունեցող երեխաների ռետրակցիաները և միկրոօտոսկոպիկ պատկերները միրինգոտոմիայի շունտավորման արդյունքում

Ռետրակցիաները և միկրոօտոսկոպիկ պատկերը	M±m
Մինչև բուժումը	20,47±0,96
Բուժումից հետո	24,60±1,33

Նշում՝ p<0,005

Աղյուսակ 4-ից երևում է, որ շունտավորման արդյունքում երեխաների մոտ առաջին և երկրորդ փուլի ռետրակցիաները վերացել են, և դիտվել է վեստիբուլյար ֆունկցիայի վերականգնում:

Այսպիսով, կարող ենք եզրակացնել, որ շունտավորումով միրինգոտոմիան մանկական տարիքում արդյունավետ միջոց է՝ օտոմիկրոսկոպիկ պատկերը բարելավելու, վեստիբուլյար խանգարումները վերացնելու և հիվանդության բարենպաստ ելքը ապահովելու համար:

Ընդունված է 04.02.20

**Выявление вестибулярных нарушений с помощью
провокационных методов в детском возрасте при хроническом
среднем секреторном отите**

**А.Р. Асланян, А.Г. Арутюнян, Г.И. Тадевосян, А.К. Шукурян,
Г.В. Саркисян**

Одним из важных вопросов современной оториноларингологии является раннее выявление скрытых форм вестибулярных нарушений (ВН).

Это особенно важно в детской практике. Целью данной работы является выявление ВН при разных стадиях хронического среднего секреторного отита (ХССО) с помощью провокационных методов в детском возрасте. Состояние вестибулярного аппарата при разных стадиях ХССО является важным клиническим критерием, при этом наличие ВН говорит о вероятном осложнении заболевания.

Правильная оценка ретракционных карманов и степени ретракции, а также наличие ВН имеет большое практическое значение в выборе стратегии последующего лечения.

Testing with Provocation Methods Vestibular Disorders in Children with Chronic Secretory Otitis Media

**A.R. Aslanyan, A.G. Harutunyan, G.I. Tadevosyan, A.k. Shukuryan,
G.V. Sargsyan**

Insufficient evidence exist about the level of vestibular function in children with CHSOM in relation to different stages of the eardrum retraction and the effectiveness of myringotomy and tube insertion in vestibular symptom resolution.

Vestibular testing with ENG, Barany rotatory testing was performed in a group of 30 patients with CHSOM and with sex and age matched control group before and one month after myringotomy and tube placement and results were compared.

The majority of patients presented significant improvement of their vestibular symptoms after ventilation tube insertion. The level of vestibular function in patients with CHSOM is an important clinical parameter. Insertion of ventilation tubes was sufficient to cure small retraction pockets and resolve vestibular symptoms. In contrast patients with deep retraction pockets in the epitympanum and the posterior parts of the eardrum can be unresponsive to treatment, while vestibular disturbances also continue.

Գրականություն

1. *Մկրտչյան Հ.Բ.* Միջին ականջի և վերին շնչուղիների զուգակցված հիվանդությունների դեպքում համակցված վիրահատական բուժման հիմնավորումը: Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության սեղմագիր, Երևան, 2013, էջ 3-4:
2. *Арефьева Н.А.* Обоснование выбора тактики лечения экссудативного среднего отита. Вестник оторинолар. 1998, 2, с.24-27.
3. *Бурмистрова Т.В.* Этиопатогенетические аспекты экссудативного среднего отита (тема диссертации и автореф. по 14.00.04 ВАК), 2006.

4. *Миракян Г.А., Шукурян К.Г.* Характеристика микроотоскопической картины при хронических секреторных средних отитах. Мат. 70-й конф. ЕрГУ, 1997.
5. *Хаитова Р.М.* Иммунология и аллергология: алгоритмы диагностики и лечения (под ред. Р.М. Хаитова). М., 2003.
6. *Avishay G., Aviram N., Batia A.Y. et al.* International original articles / E.N. Myers MD International Editor. Effects of middle ear effusion on the vestibular system in children, Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1998,119(6), p.695-699.
7. *Casselbrant M.L., Villardo R.J., Mandel E.M.* Balance and otitis media with effusion, International Journal of Audiology, 2008, 47, p.584-589.
8. *Casselbrant M.L., Mandel E.M.* Balance disorders in children, Neurol. Clin., 2005, 23, p.807-829.
9. *Eisenbeis J.F., Herrmann B.W.* Areolar connective tissue graft in pediatric tympanoplasty: a pilot study, Am. J. Otolaryngol, 2004,25(2), p.79-83.
10. *Finitzo T.* Tympanometry and otoscopy prior to myringotomy: issues in diagnosis of otitis media. Int J Ped-Otorhinolar. 1992, 24(2), p.101-110.
11. *Honjo J.* Role of the tensor tympani muscle in Eustachian tube function. Acta Otolaryngol, 1983, 95, p.329-332.
12. *Koyuncu M., Muhittin M., Saka et al.* Effects of otitis media with effusion on the vestibular system in children, Otolaryngology, Head and Neck Surgery, 1999,120(1), p.117-121.
13. *Sade J.* Treatment of retraction pockets and cholesteatoma, J.Laryng., 1982, 96(8), p.685-704.
14. *Tos M.* Middle Ear Epithelia in Chronic Secretory Otitis, Arch. Otolaryngol., 1980,106, p.593-597.

ՀՏԴ 616-008. 6:616. 15-006. 6

Միելոդիսպլաստիկ համախտանիշներ

Ն.Ա. Ղահրամանյան^{1,2}, Ս. Հ. Դանիելյան², Գ.Ն. Թամամյան^{1,2},
Ա.Դ. Սևոյան², Ա.Ս. Տեր-Գրիգորյան², Ե.Կ. Հակոբյան²

¹Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

²ՀՀ ԱՆ Ռ. Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7

Բանալի բառեր. միելոդիսպլաստիկ համախտանիշ, սուրմիելոլեյկոզ, անեմիա, ոսկրածուծի փոխապատվաստում, ռեմիսիա, ազագիտիդին, դեցիտաբին

Ներածություն

Միելոդիսպլաստիկ սինդրոմը կամ սինդրոմները ոսկրածուծի կլոնալ չարորակ հիվանդությունների ոչ համասեռ խումբ է, որն ասոցացվում է արդյունավետ արյունաստեղծման հետ և դրսևորվում է ցիտոպենիաների և արյունաստեղծ էլեմենտների դիսպլազիայի ձևով: Հռդվածում ընդգծվում են ԱՀԿ-ի նոր, վերանայված (2016թ.) դասակարգման մեջ ներառված փոփոխությունները, որոնք անդրադառնում են ՄԴՄ-ի ախտորոշման և վարման վրա[1]:

ՄԴՄ-ի ախտորոշումը հիմնվում է ոսկրածուծի և ծայրամասային արյան մորֆոլոգիական գնահատման, ցիտոգենետիկ քննության, դիսպլազիայի երկրորդային պատճառների բացառման վրա: Ախտորոշման համար անհրաժեշտ են բարձրորակ նմուշներ մորֆոլոգիական քննության համար (ծայրամասային արյան քսուք, ոսկրածուծի ասպիրատ, նաև երկաթի կուտակումները հայտնաբերելու նպատակով ներկում), ինչպես նաև ոսկրածուծի բիոպսատ: Ախտորոշման համար անհրաժեշտ են նաև հասանելի օժանդակ հետազոտություններ, ինչպիսիք են՝ ոսկրածուծի լիարժեք կարիոտիպավորումը, մոլեկուլյար գենետիկ համապատասխան քննությունները, իմունաֆենոտիպավորումը, ծայրամասային արյան մորֆոլոգիական քննությունը, ինչպես նաև հիվանդին վերաբերող հավելյալ կլինիկական տեղեկությունները (օրինակ՝ նախկինում քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների ընդունում և այլն):

ՄԴՄ-ի ախտորոշման երեք հիմնասյուներն են 1) պերսիստենտ և

կլինիկորեն չբացատրվող ցիտոպենիաներ (պարտադիր պայման) 2) արյունաստեղծ էլեմենտների արտահայտված մորֆոլոգիական դիսպլազիա (պարտադիր պայման, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ հայտնաբերվում են ՄԴՄ-ի բնորոշ որակական գենետիկ շեղումներ) 3) կլոնալ արյունաստեղծման ցիտոգենետիկական կամ մոլեկուլային գենետիկ ապացույցներ (պարտադիր պայման չէ, բայց ախտորոշմանն աջակցող տեղեկություն է):

ՄԴՄ-ի ախտորոշման երեք հիմնապայուները

1. Ցիտոպենիաներ

Ցիտոպենիայի առկայությունը ՄԴՄ-ի դիագնոստիկայի նախադրյալ է: Չնայած ՄԴՄ-ի հիվանդների մոտ ցիտոպենիաների ընդունված սահմաններն են՝ նեյտրոֆիլներ՝ $1,8 \times 10^9/\text{լ}$, թրոմբոցիտներ՝ $100 \times 10^9/\text{լ}$, հեմոգլոբին՝ 10 գ/լ -ից ցածր [8], այդուհանդերձ ՄԴՄ-ի ախտորոշումը կարող է դրվել նաև չափավոր ցիտոպենիաների առկայության դեպքում (երբ առկա է հստակ արտահայտված դիսպլազիա կամ ՄԴՄ-ին բնորոշ գենետիկ շեղում): Նման դեպքերում ցիտոպենիաների հնարավոր երկրորդային պատճառները պետք է բացառվեն:

Անեմիան ՄԴՄ-ի ժամանակ ամենահաճախ հանդիպող ցիտոպենիան է: Այն կարող է լինել իզոլացված կամ գուգակցված թրոմբոցիտոպենիայի, նեյտրոպենիայի հետ: Անեմիան սովորաբար կրում է մակրոցիտար բնույթ (MCV - միջին արժեքը՝ 97 fL), ռետիկուլոցիտների արտադրությունը որպես կանոն ընկճված է: Իզոլացված նեյտրոպենիաները կամ թրոմբոցիտոպենիաները հազվադեպ են հանդիպում: Հիվանդության նշանները, ախտանիշները սովորաբար պայմանավորված են ցիտոպենիաների առկայությամբ (թուլություն, գունատություն, հոգնածություն, պետեխիաներ, արյունահոսություններ): Հազվադեպ հիվանդները լինում են ասիմպտոմատիկ, և ցիտոպենիաները հայտնաբերվում են պատահական կատարված արյան ընդհանուր քննությամբ:

Նախքան ՄԴՄ-ի ախտորոշումը, անկախ ցիտոպենիայի մակարդակից, անհրաժեշտ է բացառել երկրորդային ՄԴՄ-ի հնարավոր պատճառները: Պատճառների շարքում են դասվում ոչ ՄԴՄ նեոպլազիաները, մասնավորապես՝ թարթիչաբջջային լեյկոզ, խոշոր հատիկավոր լիմֆոցիտար լեյկեմիա (LGLL), ինչպես նաև ոչ նեոպլաստիկ պաթոլոգիաները՝ մետաբոլիկ դեֆիցիտներ, հեմոլիզ, իմուն թրոմբոցիտոպենիա, այլ աուտոիմուն հիվանդություններ, դեղորայքի ազդեցություն, ակոհոլի քրոնիկ ընդունում, ինֆեկցիաներ:

2. Մորֆոլոգիական դիսպլազիա

ՄԴՄ-ի ախտորոշման համար մորֆոլոգիական դիսպլազիան պաթոգնոմոնիկ չէ, այնուամենայնիվ դիսպլազիան շարունակում է մնալ ՄԴՄ-ն հաստատող կարևորագույն հատկանիշը: Փորձառու պաթոլոգների կարծիքները գերազանցապես համընկնում են բացահայտ դիսպլազիաների դեպքում, սակայն չափավոր կամ մեղմ դիսպլազիաների գնահատումը կարող է սուբյեկտիվ լինել և տարբեր մասնագետների կողմից տարբեր գնահատականներ ստանալ: 2016թ. ԱՀԿ-ի «Միելոիդ նորագոյացությունների վերանայված դասակարգման» համաձայն՝ խորհուրդ է տրվում դիսպլազիան համարել նշանակալի այն դեպքում, երբ տվյալ բողբոջի էլեմենտների 10%-ից ավելին կազմում են դիսպլաստիկ էլեմենտները: Այդուհանդերձ տվյալ արյունաստեղծ բողբոջի բջիջների 10%-ից ավելին ընդգրկող դիսպլազիան կարող է հանդիպել նաև ռեակտիվ երկրորդային պանցիտոպենիաների դեպքում:

Այսպիսով, ցիտոպենիայով հիվանդների մոտ հայտնաբերված զգալի մորֆոլոգիական դիսպլաստիկ փոփոխությունների դեպքում անգամ, նախքան ՄԴՄ-ի ախտորոշում կատարելը, անհրաժեշտ է ամբողջությամբ բացառել ցիտոպենիայի և դիսպլազիայի հնարավոր երկրորդային պատճառները [8,6]: Հետաքրքրություն է ներկայացնում այն հանգամանքը, որ ՄԴՄ-ի հիվանդների մոտ դիսպլաստիկ ծիլը միշտ չէ, որ համապատասխանում է ցիտոպենիկ ծիլի հետ [14,27,46]: Այդ պատճառով ԱՀԿ-ի՝ 2016թ. նոր դասակարգման/անվանակարգման մեջ ցիտոպենիա տերմինը հանվել է (տե՛ս աղյուսակ 1), (օրինակ՝ Ռեֆրակտեր անեմիա ավելցուկային բլաստներով տերմինը, որն առկա էր նախկին դասակարգման մեջ, այժմ փոխարինվել է ՄԴՄ-ավելցուկային բլաստներով տերմինով, տե՛ս աղյուսակ 1):

Ծայրամասային արյան քսուքի նմուշում սովորաբար հայտնաբերվում է անիզոպոյկիլոցիտոզ (բարձր RDW): Մորֆոլոգիական քննությամբ կարող են հայտնաբերվել էրիթրոցիտների բազոֆիլ հատիկավորում, հիպոգրանուլյար թրոմբոցիտներ, հիպոլոբուլացված, հիպոգրանուլյար նեյտրոֆիլներ, նաև շրջանառող բլաստներ:

Ոսկրածուծը տարիքի համեմատ հիպերցելյուլար է: Հիպոցելյուլարությունը սովորաբար դիտվում է մանկական տարիքի ՄԴՄ-ների, երկրորդային դիսպլազիաների ժամանակ: Ոսկրածուծում գրանուլոցիտների դիսպլազիան բնորոշվում է կորիզի հիպոսեզմենտացիայով (ներառյալ չլոբուլացված ձևերը), քրոմատինի ոչ նորմալ կուտակումներով, հիպոգրանուլյացիայով: Էրիթրոիդ դիսպլազիան բնորոշվում է հասունացող էրիթրոիդ պրեկուրսորներում կորիզների «բող-

Աղյուսակ 1

Միելոդիսպլաստիկ սինդրոմները ԱՀԿ 2016թ. դասակարգման մեջ, կարևոր փոփոխությունները ԱՀԿ 2008թ. դասակարգման համեմատ

Հիվանդություն	Հապավումը	ԱՀԿ 2016թ. դասակարգման մեջ կատարված փոփոխություն.
ՄԴՄ մեկ ծիլի դիսպլազիայով	MDS-SLD	Նոր անվանում; $\geq 5\%$ օղակաձև սիդերոբլաստներով և SF3B1 մուտացիայով դեպքերը դուրս են մնացել այս կատեգորիայից
ՄԴՄ բազմածիլ դիսպլազիայով	MDS-MLD	Նոր անվանում; $\geq 5\%$ օղակաձև սիդերոբլաստներով և SF3B1 մուտացիայով դեպքերը դուրս են մնացել այս կատեգորիայից
ՄԴՄ օղակաձև սիդերոբլաստներով Մեկ ծիլի դիսպլազիայով Բազմածիլ դիսպլազիայով	MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD	Նոր անվանում; $\geq 5\%$ օղակաձև սիդերոբլաստներով և SF3B1 մուտացիայով դեպքերը մտել են այս կատեգորիայի մեջ
ՄԴՄ իզոլացված(5q) դելեցիայով	MDS del(5q)	Թույլ է տրվում դնել այս դիագնոզը, բացի del(5q)-ից, եւ մեկ հավելյալ ցիտոգենետիկ խանգարման դեպքում, բացառությամբ -7 և del (7q) մուտացիաների
ՄԴՄ ավելցուկային բլաստներով Ենթատեսակ 1 Ենթատեսակ 2	MDS-EB1 MDS-EB2	Նոր անվանում; այս խմբի մեջ են մտնում շատ դեպքեր, որոնք նախկինում համարվում էին որպես սուր էրիթրոիդ լեյկեմիա
ՄԴՄ չդասակարգվող	MDS-U	Երբ դիագնոզը հիմնված է պերիֆերիկ արյան մեջ 1% բլաստների առկայության վրա, պետք է գնահատվի առնվազն 2 անգամ
Մանկական տարիքի ռեֆրակտեր ցիտոպենիա	RCC	Չկա

բոջումով», բազմակորիզավորմամբ, քրոմատինի անոմալ կոնդենսացիայով, կարիոռեքսիսիով, կորիզի և ցիտոպլազմայի ոչ համաչափ, հասունացմամբ: Ցիտոպլազմայում կարող է դիտվել վակուոլիզացիա՝ երկաթի ներառուկներ կորիզի շուրջը (օղակաձև սիդերոբլաստներ): Դիսպլաստիկ մեզակարիոցիտները բնորոշվում են լայնորեն տարանջատված կորիզի բլթերով կամ փոքր չափերի մեզակարիոցիտներով, որոնք ունեն հիպո կամ չլոբուլացված կորիզներ: Այս փոփոխությունները կարող են ընդգծվել CD61-ի իմունահիստոքիմիական ներկումով:

Դիսպլազիա է համարվում նաև ոսկրային տրաբեկուլաներից հեռու բլաստների տեղակայումը:

Բլաստների քանակի սահմանը, որով տարանջատվում են սուր միելոբլաստային լեյկոզը (UPL) և ՄԴՄ-ն, 20%-ն է, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ առկա են UPL-ին բնորոշ ցիտոգենետիկ խանգարումներ (PML-RARA, inv(16)/t(16;16);CBFB-MYH11, կամ t(8;21);RUNX1-RUNXT1):

ԱՀԿ-ի՝ 2008թ. դասակարգման մեջ, երբ միելոգրամայում էրիթրոիդ պրեկուրսորների քանակը գերազանցում էր 50%-ը, բլաստների տոկոսային հարաբերությունը հաշվվում էր միայն սպիտակ ծիլի բջիջների թվի մեջ: Այժմ, ըստ ներկայիս դասակարգման, բլաստների տոկոսային հարաբերությունը միշտ հաշվվում է՝ ներառյալ էրիթրոիդ պրեկուրսորները, քանի որ, երբ ոսկրածուծում առկա են 50%-ից ավելի էրիթրոիդ պրեկուրսորներ, այդ դեպքերն ունեն կլինիկական, պաթոլոգիկ, գենետիկ հատկանիշներ, որոնք ավելի համապատասխանում են ՄԴՄ-ին, քան ՍՄԼ-ին [47]: Այսպիսով, միելոիդ նեոպլազիաների դասակարգումը (1. առանց ավելցուկային բլաստների պաթոլոգիաներ, 2. ՄԴՄ ավելցուկային բլաստներով՝ 1, 3. ՄԴՄ-ավելցուկային բլաստներով՝ 2, 4. Սուր միելոբլաստային լեյկոզ) միշտ հիմնված է միելոբլաստների տոկոսային հարաբերության որոշումով ոսկրածուծի բոլոր կորիզավոր բջիջների մեջ, անկախ էրիթրոիդ պրեկուրսորների արտահայտված պրոլիֆերացիայից:

3. Կլոնալ հեմատոպոեզի գենետիկ ապացույցներ

Կարիոտիպավորում պետք է կատարվի ՄԴՄ-ի բոլոր դեպքերի դիագնոստիկայի ժամանակ, քանի որ ցիտոգենետիկ շեղումները հայտնաբերվում են 50-60% դեպքերում և նպաստում են կլոնալության հաստատմանը: Ըստ ԱՀԿ-ի՝ 2016 թ. դասակարգման՝ ՄԴՄ-ին բնորոշ որոշ գենետիկ խանգարումների հայտնաբերումը (–7, del(7q) del(5q), and i(17q) թույլ է տալիս ցիտոպենիկ հիվանդի մոտ հաստատել ՄԴՄ-ի ախտորոշումը անգամ, երբ զգալի դիսպլազիան բացակայում է: Չնայած այս փաստին՝ ՄԴՄ-ի ժամանակ հաճախ հանդիպող որոշ ցիտոգենետիկ շեղումներ (del(20q), +8, և –Y) դուրս են մնացել այս ցանկից, քանի որ կարող են հայտնաբերվել առողջ տարեց անհատների մոտ [3,45], կամ ոչ ՄԴՄ-ի պատճառով առաջացած ցիտոպենիաների դեպքում [20,41] (աղ. 2):

Մեծ քանակի տվյալներ են առկա ՄԴՄ-ի դիագնոստիկայի մեջ NGS-ի (Next Generation Sequencing, Նոր սերնդի սեկվենավորում) կարևոր նշանակության մասին: Սահմանափակ քանակով գեների ուղղորդված սեկվենավորումը հայտնաբերում է մուտացիաներ 90%-ից

Աղյուսակ 2

ՄԴՄ-ի ժամանակ հաճախ հանդիպող գենետիկ շեղումները

Ցիտոգենետիկ շեղում	Հաճախականություն	Պրոգնոզ
Del(11q)	3%	Շատ լավ
Y քրոմոսոմի կորուստ	5%	Շատ լավ
Del(5q)	10%	Լավ (եթե իզոլացված է կամ կա 1 հավելյալ շեղում)
Del(12p)	3%	Լավ
20q դելեցիա	5-8%	Միջանկյալ
+ 8	10%	Միջանկյալ
Իզոքրոմոսոմ 17	3-5%	Միջանկյալ
7-րդ քրոմոսոմի կորուստ կամ del7q	10%	Վատ
Կոմպլեքս կարիոտիպ (>3 շեղումներ)	5%	Շատ վատ

ավելի հիվանդների մոտ (հիմնականում սփլայսինգի կամ էպիգենետիկ գործոնների շեղումներ): Այնուամենայնիվ, ՄԴՄ-ի ասոցացված գեների ձեռքբերովի մուտացիաները հայտնաբերվում են նաև առողջ տարեց անհատների շրջանում, և նման «Չճշտված նշանակության կլոնալ հեմատոպոեզ» (Clonal Hematopoiesis of Unknown Significance, CHIP) բավարար ուսումնասիրված չէ (աղ. 3): Այս է պատճառը, որ ԱՀԿ-ի՝ 2016թ. դասակարգման մեջ նման գենետիկ մուտացիաների առկայությունը թույլ չի տալիս դնել ՄԴՄ-ի ախտորոշումը, եթե բացակայում է նախորդ 2 կետերից (հիմնապայմաններ) որևէ մեկը, անգամ եթե հիվանդը ցիտոպենիայի մեջ է գտնվում:

Աղյուսակ 3

ՄԴՄ-ի ժամանակ հաճախ հանդիպող գենային մակարդակի մուտացիաները և նրանց նշանակությունը

Գեն	Հաճախականություն	Ազդեցությունը ընդհանուր ապրելիության վրա
ՌՆԹ սփլայսինգ		
SF3B1	20-30 %	Լավ
SRSF2	10-20%	Վատ
U2AF1	10%	Վատ
ԴՆԹ մեթիլացում		
TET2	20-30 %	Չեզոք
DNMT3A	10-15%	Վատ

IDH1/IDH2	5%	Չեզոք
Քրոմատինի մոդիֆիկացիա		
ASXL1	15-20%	Վատ
EZH2	5%	Վատ
RASուղի		
CBL	5%	Վատ
NRAS/KRAS	5%	Վատ
Տրանսկրիպցիա		
RUNX1	10%	Վատ
BCOR	5%	Վատ
Թումոր Սուպրեսոր		Վատ
TP53	5-10%	Վատ

ՄԴՄ-ի ենթատեսակները: Ի՞նչն է փոխվել, ի՞նչն է մնացել նույնը:

Կարևորագույն փոփոխությունը օղակաձև սիդերոբլաստներով ՄԴՄ-ի (MDS-RS)՝ որպես առանձին հիվանդության խմբի առանձնացումն է, անկախ բազմաձիլ դիսպլազիայից: Սրա պատճառը սփլայ-սինգի գործոն SF3B1 գենի մուտացիայի հայտնաբերումն է, որն ասոցացվում է օղակաձև սիդերոբլաստների հետ: Այս մուտացիայի առկայությամբ պայմանավորված հստակ մորֆոլոգիական պատկերը և բարենպաստ պրոգնոզը բերեցին MDS-RS – ի առանձնացման [50,28,34,7]: 2016թ. ԱՀԿ դասակարգմամբ MDS-RS ախտորոշումը SF3B1 գենի մուտացիայի առկայությամբ կարող է դրվել անգամ 5% օղակաձև սիդերոբլաստների առկայության դեպքում, իսկ այս գենի մուտացիայի բացակայության, կամ առկայության անհայտության դեպքում MDS-RS-ի ախտորոշումը դրվում է 15% օղակաձև սիդերոբլաստների առկայության դեպքում:

MDS-RS-ի ախտորոշումը ներառում է MDS-RS մեկծիլանի դիսպլազիայով (MDS- RS-SLD) և բազմաձիլ դիսպլազիայով (MDS-RS-MLD), որն ունի ավելի վատ պրոգնոզ, քան մեկծիլանի դիսպլազիայով ուղեկցվող տարբերակը [15, 29, 30]: Ամեն դեպքում MDS-RS ախտորոշման դեպքում էրիթրոիդ ծիլը միշտ դիսպլաստիկ է:

Շատ կարևոր է, որ արյան կամ ոսկրածուծի մեջ ավելցուկային բլաստների առկայությունը, Աուերի ցուպիկների առկայությունը, կամ 5q դելեցիայի հետ ասոցացվող մորֆոլոգիական հատկանիշները շրջանցում են օղակաձև սիդերոբլաստների կամ SF3B1 մուտացիաների առկայությունը, և այդ դեպքերում MDS-RS-ի ախտորոշումը չի կարող դրվել:

Պանցիտոպենիան և 1% պերիֆերիկ բլաստների առկայությունը

նույնպես բացառում են MDS-RS ախտորոշումը: Պերիֆերիկ արյան մեջ 1% բլաստների առկայությունը պահանջում է կրկնակի մորֆոլոգիական քննություն՝ համոզվելու համար, որ այդ երևույթն անցողիկ չէ [31]:

Հիվանդությունների նոր անունները և փոփոխությունները, ներառյալ ԱՀԿ-ի՝ 2008թ. համեմատ կատարված փոփոխությունները, պատկերված են աղյուսակ 1-ում:

ԱՀԿ-ի՝ 2016թ. դասակարգման մեջ միակ ցիտոգենետիկ խանգարումը, որը ՄԴՄ-ի առանձին տեսակ է, 5q դելեցիայով ուղեկցվող ՄԴՄ-ն է: Այս դեպքում առկա են հիվանդության բարենպաստ ռիսկ, սպեցիֆիկ բուժում (լենալիդոմիդ) [21]: Վերջին տվյալները ցույց են տալիս, որ 5q դելեցիային ուղեկցող ցածր ռիսկի ցիտոգենետիկ շեղումների դեպքում առկա է նույնչափ բարենպաստ պրոգնոզ [16,23]: Սա բերել է նրան, որ «MDS 5q դելեցիայով» կատեգորիայի մեջ են մտել նաև 1 հավելյալ ցիտոգենետիկ շեղմամբ ուղեկցվող դեպքերը (բացառությամբ -7, del 7q մուտացիաների):

Մանկական տարիքի ռեֆրակտեր ցիտոպենիաները (RCC) մորֆոլոգիապես հստակ տարբերակվում են ապլաստիկ անեմիաներից [2], սակայն դժվարությամբ են տարբերակվում ոսկրածուծի ժառանգական անբավարարությամբ ընթացող հիվանդություններից [51] (օրինակ՝ Ֆանկոնիի անեմիա): RCC-ի դժվար տարբերակման պատճառով ԱՀԿ-ի՝ 2016թ. դասակարգման մեջ այն մնացել է որպես նախնական կատեգորիա, ինչպես 2008թ. դասակարգման մեջ էր:

Հիվանդության ռիսկի խմբի որոշում

Ռիսկի գնահատման ամենահաճախ օգտագործվող մեթոդը 2012 թ. ընդունված Միջազգային պրոգնոստիկ բալային համակարգն է (IPSS-R), (աղ. 4): IPSS-R-ում հաշվի են առնվում ցիտոպենիաների քանակը և խորությունը, ոսկրածուծում բլաստների քանակը և ոսկրածուծում առկա ցիտոգենետիկ խանգարումների ռիսկը: Չնայած նրան, որ IPSS-R-ը ներկայումս ամենահաճախ կիրառվող ռիսկի որոշման մեթոդն է, այն ունի մի շարք թերություններ: Այստեղ հաշվի չեն առնվել մոլեկուլային մակարդակի շեղումները: Այն գնահատվել է De Novo ՄԴՄ ունեցող չափահաս հիվանդների շրջանում (գենոտոքսիկ բուժման հետ ասոցացված ՄԴՄ-ով հիվանդները ներառված չեն): IPSS-R-ում նկարագրվող սպասվող միջին ապրելիությունը հաշվարկված է այն դեպքում, երբ հիվանդը ստացել է միայն սիմպտոմատիկ թերապիա [9]:

Աղյուսակ 4

2012թ. վերանայված Միջազգային պրոգնոստիկ գնահատման
համակարգը (IPSS-R) ՄԴՄ-ի համար

Պարամետր	Կատեգորիան և միավորը				
Ցիտոգենետիկ ռիսկի խումբ ^a	Շատ լավ	Լավ	Միջանկ- յալ	Վատ	Շատ վատ
	0	1	2	3	4
Ոսկրածուծում բլաստների տոկոսը	≤2.0%	>2.0—<5.0%	5.0—<10.0%	≥10.0%	
	0	1	2	3	
Հեմոգլոբին	≥10 g/dL	8—<10 g/dL	<8 g/dL		
	0	1	1.5		
Նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը	≥0.8 × 10 ⁹ /L	<0.8 × 10 ⁹ /L			
	0	0.5			
Թրոմբոցիտների քանակը	≥100 × 10 ⁹ /L	50—100 × 10 ⁹ /L	<50 × 10 ⁹ /L		
	0	0.5	1		

Ռիսկի խումբ	Արժեք- ների գումարը	Հիվանդ- ների քանակը (%)	Միջին ապրելիությունը (տվյալները ստացված են 7012 հիվանդներից)	Մինչ ՍՄԼ վերափոխվելու միջին ժամանակը (տարի)
Շատ ցածր	0—1.0	19	8.8	Չի որոշվել
Ցածր	1.5—3.0	38	5.3	10.8
Միջան- կյալ	3.5—4.5	20	3.0	3.2
Բարձր	5.0—6.0	13	1.5	1.4
Շատ բարձր	>6.0	10	0.8	0.7

Ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ի բուժման ժամանակակից մոտեցումներ

ՄԴՄ-ով որոշ հիվանդներ ունեն մեղմ ցիտոպենիաներ և ախտո-
րոշման ժամանակ ասիմպտոմատիկ են: ՄԴՄ-ի վաղաժամ բուժումը

չի բերում կլոնալ էվոլյուցիայի և մահվան կանխարգելման, այդ իսկ պատճառով ասիմպտոմատիկ ցածր ռիսկի խմբի հիվանդների մոտ «մոնիթորինգը» համարվում է վարման ստանդարտ՝ մինչ ցիտոպենիայի խորացումը կամ հիվանդի սիմպտոմատիկ դառնալը:

Ցածր ռիսկի ՄԴՄ և անեմիա ունեցող հիվանդների բուժման մեթոդի ընտրության համար կա երկու կարևոր ցուցանիշ.

1) Էրիթրոպոետինի մակարդակը արյան մեջ: Այն կանխատեսում է էրիթրոպոետինով բուժման կլինիկական պատասխանը [18]: Ցածր ռիսկի խմբի հիվանդները, ում շիճուկի էրիթրոպոետինի մակարդակը 100 U/L-ից ցածր է, էրիթրոպոեզը խթանող ագենտներով բուժմանը պատասխանելու 70% հավանականություն ունեն: Իսկ այն հիվանդները, որոնց էրիթրոպոետինը 500U/L-ից բարձր է, բուժմանը պատասխանելու 10%-ից ցածր հավանականություն ունեն:

5q31 դելեցիայի առկայությունը պայմանավորում է լավ պատասխան լենալիդոմիդով բուժմանը (65-70% տրանսֆուզիաներից անկախություն, 30-40% դեպքերում՝ ցիտոգենետիկ ռեմիսիա)[24,25]:

2) 5q դելեցիան ներառող կոմպլեքս կարիոտիպով և ավելցուկային բլաստներով հիվանդները լենալիդոմիդին պատասխանում են ավելի վատ, քան այս հատկանիշները չունեցող հիվանդները: Ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդները, ովքեր չունեն 5q դելեցիա, 26% դեպքերում պատասխանում են լենալիդոմիդով թերապիային, և այս հիվանդների՝ լենալիդոմիդով բուժումը կարող է արդյունավետ լինել (չնայած սա Off-Label կիրառում է):

Ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդները, ովքեր, բացի անեմիայից, ունեն այլ ծանր ցիտոպենիաներ, չունեն վարման հստակ մոտեցում: Աճի գործոնները (ֆիլգրաստիմ) հաճախ բարձրացնում են նեյտրոֆիլների քանակը, բայց այս խմբի դեղամիջոցների կիրառումը չի բարձրացնում հիվանդների ապրելիությունը, և դրանք ինֆեկցիայի ռիսկի նվազման վրա ունեն նվազագույն էֆեկտ:

Թրոմբոպոեզը խթանող ագենտները (էլթրոմբոպագ, ռոմիպլոստիմ) կարող են նվազեցնել թրոմբոցիտների տրանսֆուզիայի պահանջը և արյունահոսական էպիզոդների հավանականությունը որոշ ծանր թրոմբոցիտոպենիայով հիվանդների մոտ [32,33,39,40]: Էլթրոմբոպագի էֆեկտիվությունը գնահատող գիտափորձերը դադարեցվել են, քանի որ երկու գիտափորձերում էլթրոմբոպագի թևում նկատվել է հիվանդության պրոգրեսիայի թեթևակի աճ [10,48]: Այնուամենայնիվ, թրոմբոպոեզը խթանող ագենտների պահանջվող դեղաչափը ՄԴՄ-ի դեպքում շատ ավելի բարձր է, քան այն դեղաչափը, որը պահանջվում է իմուն թրոմբոցիտոպենիաների ժամանակ [36]:

Քանի որ աճի գործոններն ունեն սահմանափակ էֆեկտիվություն, հաճախ էրիթրոպոեզը ստիմուլացնող ագենտներին և լենալիդոմիդին չպատասխանող հիվանդների մոտ քննարկվում է հակա T-իմունոսուպրեսիվ թերապիայով բուժման հարցը (հակաթիմոցիտար գլոբուլին, կորտիկոստերոիդներ, ցիկլոսպորին, տակրոլիմուս): Իմունոսուպրեսիվ թերապիային համապատասխանող հիվանդների ընտրությունը դժվար է, քանի որ առկա տվյալները բավարար չեն՝ կանխատեսելու համար, թե արդյոք տվյալ հիվանդը կպատասխանի՝ իմունոսուպրեսիվ թերապիային, թե՞ ոչ: Այնուամենայնիվ, ավելցուկային բլաստների առկայությունը, կոմպլեքս կամ մոնոսոմալ կարիոտիպը, ոչ *De Novo* ՄԴՄ-ի առկայությունը պայմանավորում են իմունոսուպրեսիվ թերապիային պատասխանելու ցածր հավանականությունը: Վերջերս կատարված, 300 հիվանդ ընդգրկող բազմակենտրոն հետազոտությունը ցույց է տվել, որ իմունոսուպրեսիվ թերապիան (բացի կորտիկոստերոիդներով մոնոթերապիայից) ոսկրածուծի 20%-ից պակաս բջջայնությամբ և 5%-ից պակաս բլաստներ ունեցող հիվանդների մոտ արդյունավետ մեթոդ է (տրանսֆուզիաներից անկախության բարձր հավանականություն, ապրելիության բարելավում) [42]: Այսպիսով, իմունոսուպրեսիվ թերապիան իմաստ ունի փորձել ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով այն հիվանդների մոտ, ովքեր չունեն հավելյալ բլաստներ, կոմպլեքս/մոնոսոմալ կարիոտիպ և ունեն 1) անեմիա, որը չի պատասխանել էրիթրոպոետինով կամ լենալիդոմիդով բուժմանը կամ 2) ունեն այլ ծանր ցիտոպենիա, որը չի պատասխանել աճի գործոններով բուժմանը, կամ բժիշկը որոշել է չօգտագործել աճի գործոններ: Իմունոսուպրեսիվ թերապիան հատկապես գրավիչ է, երբ առկա է տարիքի համեմատ հիպոցելյուլար ոսկրածուծ:

Վերջերս հրապարակվել են բազմակենտրոն ռանդոմիզացված կլինիկական գիտափորձի արդյունքներ, որոնք գնահատում են նվազեցված չափաբաժիններով (3օր ազագիտիդին 75մգ/մ2/օր, ամիսը մեկ կուրս, կամ 3 օր դեցիտաբին 20մգ/մ2/օր, ամիսը մեկ կուրս) հիպոմեթիլացնող ագենտների արդյունավետությունը ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ: Ընդհանուր պատասխանը ավելի բարձր է եղել դեցիտաբինի խմբում (32% տրանսֆուզիաներից անկախություն, 70% ընդհանուր պատասխան), քան ազագիտիդինի խմբում (16% տրանսֆուզիաներից անկախություն, 49% ընդհանուր պատասխան)[19]: Նշված գիտափորձում ներառվել են նաև ոչ *De Novo* ՄԴՄ-ով հիվանդներ: Հնարավոր է, որ ազագիտիդինով 3-օրյա բուժումը թերի դեղաչափ է անգամ ցածր ռիսկի խմբի ՄԴՄ-ով հիվանդների համար: Այդ պատճառով կատարվել է ռանդոմիզացված գիտափորձ (NCT02269280), որում համեմատվել է 5-օրյա ազագիտիդինով բուժումը

3-օրյա դեցիտաբինով բուժման կամ միայն սիմպտոմատիկ բուժման հետ: Հիպոմեթիլացնող ագենտների օպտիմալ դեղաչափը և ռեժիմը բարձր և ցածր ռիսկի խմբի՝ ՄԴՄ-ով հիվանդների համար անհայտ են: Բարձր ռիսկի խմբի՝ ՄԴՄ-ով հիվանդների համար ներկայումս կիրառվող դեղաչափերը միելոսուպրեսիվ են, և հավանաբար նույն ռեժիմների օգտագործումը ցածր ռիսկի խմբի՝ ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ արդարացված չէ: Կլինիկական փորձը ցույց է տալիս, որ հիվանդները, ովքեր չեն պատասխանել հիպոմեթիլացնող ագենտներով բուժմանը, ունեն նվազագույն հնարավորություն՝ իմունոսուպրեսիվ թերապիային պատասխանելու համար: Այսպիսով, իմունոսուպրեսիվ թերապիան հիպոմեթիլացնող թերապիայից հետո արդարացված չէ: Լուսպատերցեպտը սպիտակուց է, որն ազդում է TGF β ազդանշանային համակարգի վրա և ցածր ռիսկի խմբի որոշ հիվանդների մոտ բերում է էրիթրոպոեզի բարելավման: Հնարավոր է, որ լուսպատերցեպտը լինի ՄԴՄ-ի բուժման համար նախատեսված հաջորդ դեղամիջոցը, որը կհաստատվի FDA-ի կողմից [35]: Այն կիրառելի կլինի անեմիայով և օղակաձև սիդերոբլաստներով ցածր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդների բուժման համար:

Բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ի ժամանակակից մոտեցումներ

Բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ առաջին հարցն այն է, թե արդյո՞ք տվյալ հիվանդը ենթակա է ոսկրածուծի ալլոտրանսպլանտացիայի, թե՞ ոչ: Քանի որ ՄԴՄ-ով հիվանդների զգալի մասի տարիքը 75-ից բարձր է, որոշ հիվանդների մոտ փոխպատվաստումն իրականացվում է «նվազեցված ինտենսիվության նախապատրաստական (conditioning)» ռեժիմների կիրառումից հետո: Մի ռանդոմիզացված գլխավորում համեմատվել են նվազեցված ինտենսիվության նախապատրաստական և միելոաբլատիվ նախապատրաստական ռեժիմները [38]: 18-ամսյա ընդհանուր ապրելիությունը աննշան բարձր է եղել միելոաբլատիվ ռեժիմի թևում, բայց այդ տարբերությունը եղել է վիճակագրորեն ոչ հավաստի: Նվազեցված ինտենսիվության նախապատրաստական թևում տրանսպլանտ ասոցացված մահացությունը (TRM) եղել է ցածր, սակայն ռեցիդիվների հաճախականությունը եղել է ավելի բարձր:

Դեռևս հստակեցված չէ, արդյո՞ք բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդները պետք է ստանան «նախաբուժում» մինչև բուն տրանսպլանտացիան: Հաճախ տրանսպլանտացիայից առաջ կիրառվում է «կամրջող» թերապիա հատկապես այն հիվանդների մոտ, ովքեր ոսկրածուծում ունեն 10%-ից ավելի բլաստային բջիջներ, կամ եթե կիրառ-

վելու է նվազեցված ինտենսիվության նախապատրաստական ռեժիմ [17]: Նախկինում որպես նախաբուժում կիրառվում էին ՍՄԼ-ի ժամանակ կիրառվող ինտենսիվ ռեժիմները, իսկ ներկայումս կիրառվում են հիպոմեթիլացնող ազենոտները, և արդյունքները չեն գիջում ինտենսիվ սխեմաներին [13]:

Այն հիվանդների համար, ովքեր ալլոտրանսպլանտացիայի թեկնածու չեն, հիպոմեթիլացնող թերապիան ամենաընդունելի մոտեցումն է: Բարձր խմբի ՄԴՄ-ով 358 հիվանդներ ընդգրկող ռանդոմիզացված գիտափորձում ազացիտիդինը բերել է 24-ամսյա միջին ապրելիություն՝ ի տարբերություն ինտենսիվ քիմիոթերապիա, ցածր դոզաներով ցիտարաբին կամ լավագույն սիմպտոմատիկ բուժում ստացած հիվանդների (միջին ապրելիությունը՝ 15 ամիս) [12]: Հիպոմեթիլացնող ազենոտների օպտիմալ չափաբաժինը և կանոնակարգը հստակեցված չեն: Այնուամենայնիվ, բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ ամենահաճախ կիրառվող ռեժիմներն են՝ ազացիտիդինի համար՝ 75 մգ/մ²/օր, 7 օր ամեն 28 օրը 1 կուրս, իսկ դեցիտաբինի համար՝ 20մգ/մ²/օր, 5օր, ամեն 28 օրը 1 կուրս [22,43,26]: Վերջերս բարձր ռիսկի ՄԴՄ-ով կամ ՍՄԼ-ով հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն TP53 մուտացիա, 10-օրյա դեցիտաբինի կուրսերը ցույց են տվել գերազանց արդյունքներ [48]: Հիպոմեթիլացնող թերապիան կարող է նվազեցնել կլոնալ ծանրաբեռնվածությունը, այդպիսով, բարելավելով հեմատոպոեզը, բայց չի կարող էռադիկալացնել ախտահարված ցողունային բջիջները, այսինքն՝ ռեցիդիվներն անխուսափելի են: Երբ հիպոմեթիլացնող ազենոտներով թերապիան խափանվում է (ռեզիստենտություն, ռեցիդիվ, անտանելիություն), երկրորդ գծի ընդունված թերապևտիկ մոտեցում չկա: Երբեմն Bcl-2 ինհիբիտոր վենետոկլաքսի ավելացումը (off label) հիպոմեթիլացնող թերապիային բերում է պատասխանի վերականգնում [11]: Այս համակցությունն այժմ կլինիկական փորձարկումների մեջ է ինչպես առաջին գծի, այնպես էլ որպես երկրորդ գծի բուժում:

PD-1, PD-L1, CTLA4 ինհիբիտորների կոմբինացիան հիպոմեթիլացնող ազենոտների հետ այժմ գնահատվում է ավելի քան 10 գիտափորձերում [3]:

Մուլտիկինազային ինհիբիտոր ռիզոսերտիբն այժմ փորձարկվում է ըստ IPSS-R-ի բարձր և շատ բարձր ռիսկի հիվանդների շրջանում, և որոշ նախնական տվյալներ խոսում են այս պրեպարատի բարձր արդյունավետության մասին: Հնարավոր է, որ այս տարի ռիզոսերտիբը լինի բարձր ռիսկի հիվանդների երկրորդ գծի բուժման առաջին FDA-ի կողմից հաստատված դեղամիջոցը:

Միմպտոմատիկ/աջակցող թերապիա

Էրիթրոցիտար և թրոմբոցիտար զանգվածների ներարկումները ՄԴՄ-ով հիվանդների աջակցող բուժման հիմնաքարերն են: Տենդր ՄԴՄ-ով հիվանդների մոտ պետք է վարվի մանրակրկիտ, համաձայն ֆերրիլ նեյտրոպենիաների համար նախատեսված ուղեցույցների, քանի որ ինֆեկցիոն բարդությունները ՄԴՄ-ով հիվանդների մահվան առաջին պատճառն են [44]: Պրոֆիլակտիկ հակամանրէային թերապիայի մասին տվյալները հակասական են:

Թրոմբոցիտոպենիայով հիվանդները, ովքեր ռեֆրակտեր են թրոմբոցիտների տրանսֆուզիաների նկատմամբ, կարող են վարվել թրոմբոպոեզը խթանող ագենտներով: Ամինակապրոնաթթուն և տրանեքսամաթթուն կարող են նվազեցնել կրկնվող լորձաթաղանթային արյունահոսությունների հաճախականությունը [36]:

Դանագոլի և այլ անդրոգենների կիրառումը հիվանդների փոքր մասի մոտ խթանում է էրիթրոպոեզը և թրոմբոպոեզը:

Քրոնիկ տրանսֆուզիաներ ստացող հիվանդների մոտ, երկաթով գերծանրաբեռնվածությունից խուսափելու համար, պետք է քննարկվի խելատային թերապիայի հարցը (դեֆերոքսամին, դեֆերասիրոքս):

Ապագայի ուղղությունները

Փորձարկումների մեջ գտնվող նորագույն ագենտներից են վերնում հիշատակված պրեպարատները, ինչպիսիք են վենետոկլաքսը, լուսպատերգեպտը, ռիգոսերտիբը, PD-1 ինհիբիտորները: Կան նաև 3 նոր հիպոմեթիլացնող ագենտներ 1) գուադեցիտաբինը, որոշ հիվանդներ, ովքեր չեն պատասխանել հիպոմեթիլացնող ագենտներով թերապիային, պատասխանել են գուադեցիտաբինով բուժմանը 2) CC486-ը ազադեպոնի պերորալ բիոհամարժեքն է 3) ցեդազուրինը դեցիտաբինի և ցիտիդին դեզամինազի պերորալ գուադեցիտաբինի է:

Իմետելստատը (տելոմերազի ինհիբիտոր) առաջին փուլի փորձերում ցույց է տվել 30% տրանսֆուզիաներից անկախություն:

Ընդունված է 17.12.19

Миелодиспластические синдромы

**Н.А. Каграманян, С.О. Даниелян, Г.Н. Тамамян, А.Д. Севоян,
А.С. Тер-Григорян, Е.К. Акопян**

В статье освещаются основные изменения в “Пересмотренной Классификации Миелоидных Новообразований” ВОЗ 2016 года (опубликованной в 2017 году), которые влияют на диагностику и ведение пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС). Новые данные привели к некоторой реорганизации категорий заболеваний МДС. Другие изменения уточнили определения некоторых категорий для улучшения стратификации риска заболеваний. Пересмотренные категории в новой классификации гарантируют, что пациенты с МДС получают терапию, адаптированную к риску, на основе самых последних доступных данных. Наиболее часто используемым инструментом для стратификации риска МДС является R-IPSS. Это обновление также подчеркивает современные подходы к лечению МДС в соответствии с группами риска.

Myelodysplastic Syndromes

**N.A. Ghahramanyan, S.H. Danielyan, G.N. Tamamyan, A.D. Sevoyan,
A.S. Ter-Grigoryan, Y.K. Hakobyan**

This update highlights the main changes in the revised 2016 WHO Classification of Myeloid Neoplasms (published in 2017) that impact the diagnosis and management of patients with myelodysplastic syndromes (MDS). The new data has led to some reorganization of the MDS disease categories. Other revisions have refined the definitions of some categories to improve disease risk stratification. The revised categories in the new classification ensure that MDS patients receive risk- adapted therapies based on the most recently available data. The most commonly used tool for risk stratification of MDS is R-IPSS. This update also underlines the contemporary approaches of the treatment of MDS, according to the risk groups.

Գրականություն

1. *Arber D.A. et al.* The 2016 revision to the World Health Organization Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, 127, 2391–2405.
2. *Baumann I. et al.* Morphological differentiation of severe aplastic anaemia from hypocellular refractory cytopenia of childhood: reproducibility of histopathological diagnostic criteria. *Histopathology*, 2012, 61, 10–17.
3. *Boddu, P. et al.* The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS. *Leuk. Lymphoma*, 2018, 59, 790–802.

4. Brierley, C. K. & Steensma, D. P. Allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes: does pretransplant clonal burden matter? *Curr. Opin.Hematol.*, 2016, 23, 167–174.
5. Brierley C. K. & Steensma, D. P. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.*, 2015, 169, 309–323.
6. Busque L. *et al.* Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*, 2012, 44, 1179–1181.
7. Cazzo la M., Rossi M., Malcovati L. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood*, 2013, 121:260–269.
8. Della Porta M.G. *et al.* Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Leukemi*, 2014, 29:66–75.
9. Della Porta, M. G. *et al.* Validation of WHO classification-based PrognosticScoring System (WPSS) for myelodysplastic syndromes and comparison withthe revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). A study of theInternational Working Group for Prognosis in Myelodysplasia (IWG-PM). *Leukemia*, 2015, 29, 1502–1513.
10. Dickinson, M. *et al.* Abstract 37: SUPPORT, Eltrombopag in combination with azacitidine for ffirst-line treatment of mds patients with thrombocytopenia: the randomized, placebo-controlled, phase III, support study. *Leuk. Res.*, 2017, 55, S23–S24.
11. DiNardo, C. D. *et al.* Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am. J. Hematol.*, 2017, 93, 401–407.
12. Fenaux, P. *et al.* Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open -label, phase III study. *Lancet Oncol.*, 2009, 10, 223–232.
13. Gerds, A. T. *et al.* Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS. *Biol. Blood. Marrow Transplant.* 2012, 18, 1211–1218.
14. Germing U. *et al.* Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2012;36:727–734.
15. Germing U. *et al.* Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2006, 91:1596–1604.
16. Germing U. *et al.* Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia* 2012, 26:1286–1292.
17. Greenberg P. *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, 89:2079–2088.
18. Hellstrom-Lindberg, E. *et al.* A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br. J. Haematol.*, 2003, 120, 1037–1046.
19. Jabbour, E. *et al.* A randomized phase II study of low-dose decitabine versus low- dose azacitidine in lower risk MDS and MDS/MPN. *Blood*, 2017, 130, 1514–1522.
20. Jacobs K.B. *et al.* Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat Genet* 2012, 44:651–658.
21. Kantarjian, H. M. *et al.* Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower-risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial. *Lancet Haematology*, 2018, 5, e117–e126.
22. Kantarjian, H. *et al.* Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 2007, 109, 52–57.
23. Laurie C.C. *et al.* Detectable clonal mosaicism from birth to old age and its relationship to cancer. *Nat Genet* 2012, 44:642–650.

24. List, A. et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N. Engl. J. Med., 2005, 352, 549–557.
25. List, A. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N. Engl. J. Med., 2006, 355, 1456–1465.
26. Lyons, R. M. et al. Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. J. Clin. Oncol., 2009, 27, 1850–1856.
27. Maassen A. et al. Validation and proposals for a refinement of the WHO 2008 classification of myelodysplastic syndromes without excess of blasts. Leuk Res., 2013, 37:64–70.
28. Malcovati L. et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood, 2011, 118, 6239–6246.
29. Malcovati L. et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol., 2005, 23, 7594–7603.
30. Malcovati L. et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood, 2015, 126, 233–241.
31. Margolskee E. et al. Myelodysplastic syndrome, unclassifiable (MDS-U) with 1% blasts is a distinct subgroup of MDS-U with a poor prognosis. Am J Clin Pathol, 2017;148:49–57.
32. Mittelman, M. et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Haematol., 2018, 5, e34–e43.
33. Oliva, E. N. et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a singleblind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. Lancet Haematol., 2017, 4,e127–e136.
34. Patnaik M.M. et al. Prognostic irrelevance of ring sideroblast percentage in World Health Organization-defined myelodysplastic syndromes without excess blasts. Blood, 2012, 119:5674–5677.
35. Platzbecker, U. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, openlabel phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol., 2017, 18, 1338–1347.
36. Salacz, M. E., Lankiewicz, M. W. & Weissman, D. E. Management of thrombocytopenia in bone marrow failure: a review. J. Palliat. Med., 2007, 10, 236–244.
37. Schanz J. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J. Clin. Oncol., 2012, 30,820–829.
38. Scott, B. L. et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J. Clin. Oncol., 2017, 35, 1154–1161.
39. Sekeres, M. A. et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. Cancer, 2011, 117, 992–1000.
40. Shastri, A. & Verma, A. K. Eltrombopag reduces clinically relevant thrombocytopenic events in higher risk MDS and AML. Lancet Haematol. 2018, 5, e6–e7.
41. Soupir C.P. et al. Identification of del(20q) in a subset of patients diagnosed with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2009;144:800–802. Stahl M., et al. Abstract 422: The Use of Immunosuppressive Therapy (IST) in patients with the Myelodysplastic Syndromes (MDS): Clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort clinically relevant abstract. Blood, 2017, 130.
42. Steensma, D. P. et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. J. Clin. Oncol., 2009,27, 3842–3848.
43. Steensma, D. P. Graphical representation of clinical outcomes for patients with myelodysplastic syndromes. Leuk. Lymphoma, 2016, 57, 17–20.

-
44. *Steensma D.P.* Dysplasia has a differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. *Curr Hematol Malig Re.p.*, 2012, 7:310–320.
 45. *Verburgh E. et al.* A new disease categorization of low-grade myelodysplastic syndromes based on the expression of cytopenia and dysplasia in one versus more than one lineage improves on the WHO classification. *Leukemia*, 2007, 21, 668–677.
 46. *Wang S.A. et al.* Acute erythroid leukemia with <20% bone marrow blasts is clinically and biologically similar to myelodysplastic syndrome with excess blasts. *Mod Pathol.*, 2016;29:1221–1231.
 47. *Welch, J. S. et al.* TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 375, 2023–2036.
 48. *Woll P.S. et al.* Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell.*, 2014, 25:794–808.
 49. *Yoshida K. et al.* Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*, 2011, 478:64–69.
 50. *Yoshimi A. et al.* High incidence of Fanconi anaemia in patients with a morphological picture consistent with refractory cytopenia of childhood. *Br J Haematol*, 2013, 160, 109–111.

ՀՏԴ 616-006+615.28

Համակարգային բորբոքային մարկերները՝ որպես կոլոռեկտալ քաղցկեղի ապրելիության կանխորոշիչ գործոններ

Ս.Գ. Բարդախյան^{1,2}, Ա.Հ. Տանանյան¹, Ս.Գ. Մխիթարյան⁴,
Դ.Գ. Զոհրաբյան^{1,2,3}, Լ.Լ. Սաֆարյան^{1,2}, Ա.Տ. Ավագյան³,
Լ.Ա. Հարությունյան³, Ջ.Խ. Առաքելյան²

¹Երևանի պետական բժշկական համալսարանի օնկոլոգիայի ամբիոն,
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2,

²Առողջապահության նախարարության պրոֆ. Յոլյանի անվ.
արյունաբանական կենտրոն,
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7,

³Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ,
0052, Երևան, Հասրաթյան փ., 9,

⁴Բերդի զինվորական հոսպիտալ, 4201, Բերդ, Մանուկյան փ., 25

Բանալի բառեր. կոլոռեկտալ քաղցկեղ, համակարգային բորբոքային պատասխան, նեյտրոֆիլ/լիմֆոցիտ հարաբերակցություն, լիմֆոցիտ/մոնոցիտ հարաբերակցություն, թրոմբոցիտ/լիմֆոցիտ հարաբերակցություն

Ներածություն

Կոլոռեկտալ քաղցկեղը (ԿՌՔ) աշխարհում ամենատարածված չարորակ ուռուցքներից մեկն է: Տարեկան գրանցվում է ԿՌՔ-ի մինչև 1.8 միլիոն նոր դեպք ողջ աշխարհում: Քաղցկեղների տարբեր տեսակների մեջ այն 3-րդ տեղում է՝ ըստ հանդիպման հաճախության և 2-րդ տեղում՝ ըստ մահացության [23]: ՀՀ-ում նույնպես ԿՌՔ-ն ամենահաճախ հանդիպող չարորակ ուռուցքներից մեկն է: Ըստ հիվանդացության՝ այն 3-րդ տեղում է տղամարդկանց մոտ և երկրորդ տեղում՝ կանանց մոտ: 2018թ. ՀՀ-ում ախտորոշվել է ԿՌՔ-ի 680 նոր դեպք[1]:

ԿՌՔ-ով հիվանդների ապրելիությունը և բուժման արդյունավետությունը տատանվում են կախված բազմաթիվ գործոններից: Նույնիսկ ԿՌՔ-ի միևնույն փուլի դեպքում տարբեր հիվանդներ ունենում են տարբեր ապրելիություն: Ներկայումս կատարվում են բազմաթիվ հետազոտություններ՝ ԿՌՔ-ի դեպքում հնարավոր պրոգնոստիկ և

պրեդիկտիվ գործոնները հայտնաբերելու նպատակով: Մշակվում են զանազան պրոգնոստիկ գնահատման համակարգեր: Որպես կանխորոշիչ գործոններ ընդունվում են տարիքը, սեռը, ուռուցքի տեղակայումը, տարբերակվածության աստիճանը, ուռուցքի հյուսվածքաբանական տեսակը, մի շարք գենետիկ գործոններ և այլն [2,6,11,12,22]: Ըստ մի շարք հետազոտությունների տվյալների՝ այդպիսի կանխորոշիչ ցուցանիշների շարքին է պատկանում նաև ուռուցքային պրոցեսի նկատմամբ օրգանիզմի առաջացրած համակարգային բորբոքային պատասխանը: Որքան արտահայտված է ուռուցքի հանդեպ օրգանիզմի բորբոքային պատասխանը, այնքան ավելի բարձր է ուռուցքի կրկնվելու կամ պրոգրեսիայի հավանականությունը [8,13,15]:

Ուռուցքային պրոցեսի հանդեպ օրգանիզմի բորբոքային պատասխանը գնահատելու համար հիվանդի արյան մեջ որոշվում են մի շարք ցուցանիշներ, որոնք կոչվում են բորբոքային մարկերներ: Այդպիսի մարկերներ են պլազմայում C-ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակը, հապտոգլոբինի մակարդակը, արյան մեջ լեյկոցիտների և նրա տարբեր բաղադրիչների քանակը, թրոմբոցիտների քանակը և նրանց տարբեր հարաբերակցությունները [7,15]: Այդ ցուցանիշները վիրահատելի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ հնարավոր է հսկել վիրահատական բուժումից առաջ և հետո: Նրանց նախաավիրահատական մակարդակը, վիրահատությունից հետո դիտվող փոփոխությունները ունեն կարևոր պրոգնոստիկ նշանակություն: Մա ճիշտ է ոչ միայն ԿՌՔ-ի, այլև բազմաթիվ այլ ուռուցքների դեպքում:

Այս հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել II փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների մոտ նախաավիրահատական բորբոքային մարկերների մակարդակը և նրանց ազդեցությունը հիվանդության կրկնողության և ապրելիության ցուցանիշների վրա:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտված հիվանդների պոպուլյացիան

Այս ռետրոսպեկտիվ հետազոտության համար մենք հավաքագրել ենք 2011-2018թթ. ԿՌՔ ախտորոշմամբ Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնում վիրահատական բուժում ստացած II փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդներին: Հետազոտության մեջ ներառվել են 01.2011թ.-ից հետո բուժում ստացած հիվանդները, և միայն նրանք, որոնց դեպքում ԿՌՔ-ն ախտորոշվել է մինչև 01.07.2018թ.: Հետազոտվել են այդ ընթացքում ԿՌՔ-ով բոլոր հիվանդների հիվանդության պատմությունները: Ստացված արդյունքներից հանվել են այն հիվանդները, որոնց

ուռուցքներն ունեցել են հյուսվածքաբանական այլ տեսակ, բացի ադենոկարցինոմայից:

ԿՌԲ-ի փուլավորումն իրականացվել է ըստ AJCC, UICC TNM 7-րդ վերանայման, 2009թ.:

Նախավիրահատական համակարգային բորբոքային մարկերների մակարդակը

Հետազոտված հիվանդների մոտ հիվանդության պատմություններից հանվել են նախավիրահատական արյան հետազոտության տվյալները, և հաշվվել են նեյտրոֆիլ/լիմֆոցիտ (ՆԼՀ, նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը բաժանած լիմֆոցիտների քանակին), լիմֆոցիտ/մոնոցիտ (ԼՄՀ, լիմֆոցիտների քանակը բաժանած մոնոցիտների քանակին) և թրոմբոցիտ/լիմֆոցիտ հարաբերակցությունները (ԹԼՀ, թրոմբոցիտների քանակը բաժանած լիմֆոցիտների քանակին):

Հիվանդների առողջական վիճակի վերաբերյալ տեղեկություններ վերցվել են նրանց դիսպանսեր հսկողության քարտերից, իսկ մահվան վերաբերյալ տվյալները ստացվել են ՀՀ Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոնի քաղցկեղի ռեգիստրից: Պլանային այցերի չներկայացած հիվանդներին զանգահարել են և ճշտել նրանց առողջական վիճակը 10.01.2020թ. դրությամբ: Այն հիվանդները, որոնց վիճակի վերաբերյալ չեն եղել հսկողության տվյալներ հետազոտության վերջնաժամկետին, դուրս են մնացել հետազոտությունից: Հետազոտության վերջնաժամկետը 10.01.2020թ. է, և հիվանդների տվյալների վերլուծությունը կատարվել է այդ օրով:

Վիճակագրական վերլուծությունը

Հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը (ԸԱ) հաշվվել է ԿՌԲ-ի ախտորոշման օրվանից մինչև ցանկացած պատճառից մահվան օրը կամ մինչև վերջին հսկողության օրը, իսկ հիվանդությունից ազատ ապրելիությունը (ՀԱԱ)՝ ուռուցքի վիրահատական բուժման օրվանից մինչև հիվանդության կրկնողությունը կամ մինչև վերջին հսկողության օրը: Ապրելիության կորերը ստացվել են Կապլան-Մեյերի մեթոդով: Գործոնների միջև ազդեցությունների տարբերությունը որոշվել է Լոգ-ռանգ թեստի միջոցով: Ներկայացված p ցուցանիշները եղել են երկկողմանի: Հավաստիության չափանիշ է ընդունվել $p < 0.05$: Ողջ տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է SPSS version 21.0 վիճակագրական ծրագրակազմի միջոցով:

Արդյունքները և քննարկումը

Հետազոտությանը ոչ համապատասխան հիվանդներին բացառելուց հետո վերջնական վերլուծության մեջ մնացել է 69 հիվանդ: Նրանց կլինիկապաթոլոգիկ տվյալները ներկայացված են աղյուսակում:

Աղյուսակ

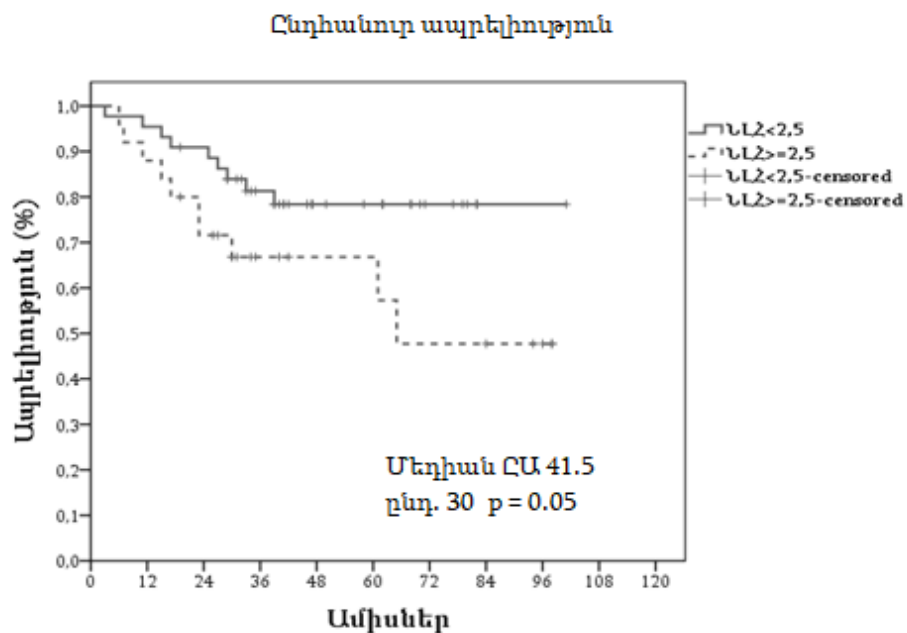
Հիվանդների կլինիկապաթոլոգիկ տվյալները

Կլինիկապաթոլոգիկ տվյալներ	n (69)
Ախտորոշման ժամանակ մեղիան տարիքը (տարիներով)	63տ.
Մեռը	
Տղամարդ	38 (55.1%)
Կին	31 (44.9%)
Առաջնային ուռուցքի տեղակայումը	
Աջակողմյան	27 (39.1%)
Ձախակողմյան	22 (31.9%)
Ուղիղ աղիք	20 (29%)
Ուռուցքի տարբերակվածության աստիճանը	
G1	2 (2.9%)
G2	53 (76.8%)
G3	13 (18.8%)
G4	1 (1.4%)
Հյուսվածքաբանական տեսակը	
Ադենոկարցինոմա	59 (93.7%)
Մուցինոզ ադենոկարցինոմա	8 (11.6%)
Մատանիաձև բջջային ադենոկարցինոմա	2 (2.9%)
T փուլը	
T3	64 (92.8%)
T4	5 (7.2%)
ՆԼՀ	
<2,5	44 (63.8%)
≥2,5	25 (36.2%)
ԹԼՀ	(42)
<160	14 (33.3%)
≥160	28 (66.7%)
ԼՄՀ	
≤3	29 (42%)
>3	40 (58%)
Կարգավիճակը	
Ողջ	50 (72.5%)
Մահացած	19 (27.5%)
Մեղիան ՀԱ	NR; ≥39 ամիս (միջակայք 3-101)

69 հիվանդներից 31-ը եղել են կանայք: Հիվանդության ախտորոշման մեղիան տարիքը եղել է 63տ.-ը: 59 հիվանդի մոտ ախտորոշվել է մաքուր ադենոկարցինոմա, իսկ 10-ի մոտ՝ ադենոկարցինոմայի տարատեսակներ (մուցինոզ և մատանիաձև բջջային): 55-ի մոտ ուռուցքը եղել է լավ կամ չափավոր տարբերակված (G1-2), 14-ի դեպքում՝ վատ տարբերակված կամ չտարբերակված (G3-4): Հիվանդների հսկողության միջին ժամանակը եղել է 39 ամիս (միջակայք՝ 3-101 ամիս):

Հետազոտության բոլոր մասնակիցներն անցել են բուժիչ վիրահատություն՝ որպես առաջնային բուժում: Որոշ մասնակիցներ հետագայում ստացել են նաև քիմիաթերապևտիկ բուժում, իսկ ուղիղ աղիքի ուռուցքով հիվանդները՝ ճառագայթային կամ քիմիաթերապևտիկ բուժում: Հետազոտության վերջնաժամկետին հետազոտվողներից 50-ը եղել են ողջ՝ առանց հիվանդության կրկնողության: 19 հիվանդ մահացել են հիվանդության կրկնվելու պատճառով:

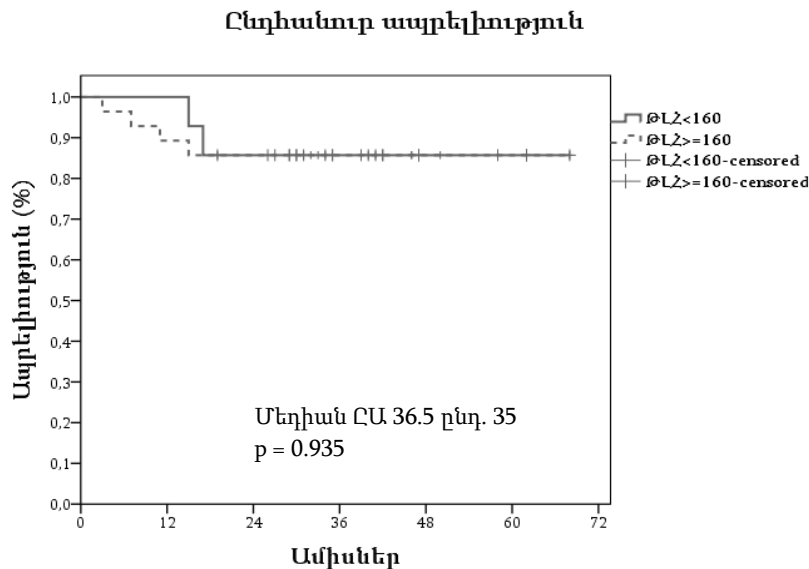
Հետազոտված պոպուլյացիայում հիվանդների 2 տարվա ՇԱ-ն կազմել է 83,6%: Կանանց և տղամարդկանց ՇԱ-ի ցուցանիշների միջև էական տարբերություն չի դիտվել ($p=0,172$): Մեղիան ՇԱ և ՀԱԱ եղել են 39 ամսից ավելի (չեն հասել, քանի որ հիվանդների 50%-ից ավելին ողջ են եղել և չեն ունեցել հիվանդության կրկնողություն հետազոտության վերջնաժամկետին):



Նկար 1. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ Կապլան-Մեյերի, նեյտրոֆիլ/լիմֆոցիտ հարաբերակցության համար:

ՆԼՀ-ի համար շեմային ցուցանիշ է համարվել 2,5-ը: Հիվանդներից 44-ի մոտ նախավիրահատական ՆԼՀ-ն եղել է $< 2,5$, իսկ 25-ի մոտ՝ $\geq 2,5$: Երբ համեմատվել են այս հիվանդների ԸԱ-ն և ՀԱԱ-ն, պարզ է դարձել, որ այն մարդիկ, ում մոտ նախավիրահատական ՆԼՀ-ն եղել է $< 2,5$, ունեցել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի լավ ԸԱ և ՀԱԱ, քան նրանք, ում ՆԼՀ $\geq 2,5$ ($\geq 41,5$ ամիս ընդդեմ ≥ 30 ամսվա; $p=0,05$): Այս հիվանդների ապրելիության կորերը, ըստ Կապլան-Մեյերի, ներկայացված են նկար 1-ում:

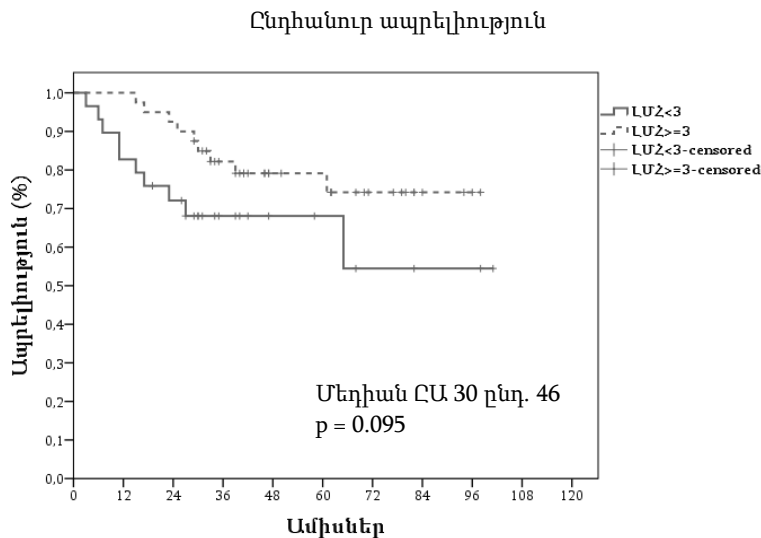
ԹԼՀ-ի համար շեմային ցուցանիշ է համարվել 160-ը: Նախավիրահատական ԹԼՀ որոշված է եղել 42 հիվանդի համար: Հիվանդներից 14-ի մոտ ԹԼՀ-ն եղել է < 160 , իսկ 28-ի մոտ՝ ≥ 160 : ԸԱ և ՀԱԱ ցուցանիշները համեմատելիս մենք չենք կարողացել տեսնել ապրելիության ցուցանիշների որևէ տարբերություն երկու խմբերի միջև: Այն մարդիկ, ում մոտ նախավիրահատական ԹԼՀ-ն եղել է < 160 , ունեցել են $\geq 36,5$ ամիս, իսկ նրանք, ում ԹԼՀ ≥ 160 ՝ ≥ 35 ամիս ԸԱ և ՀԱԱ ($p=0,935$): Այս հիվանդների ապրելիության կորերը, ըստ Կապլան-Մեյերի, ներկայացված են նկար 2-ում:



Նկար 2. Հիվանդների ապրելիության կորերը՝ ըստ Կապլան Մեյերի, թրոմբոցիտ/լիմֆոցիտ հարաբերակցության համար:

ԼՄՀ-ի համար շեմային ցուցանիշ է համարվել 3-ը: Հիվանդներից 29-ի մոտ ԼՄՀ-ն եղել է < 3 , իսկ 40-ի մոտ՝ ≥ 3 : Այս հիվանդների ապրելիության տվյալները համեմատելիս նրանք, ում նախավիրահատական ԼՄՀ-ն եղել է < 3 , ունեցել են ավելի ցածր ԸԱ և ՀԱԱ, քան նրանք, ում

LUZ ≥ 3 (≥ 30 ամիս ընդդեմ ≥ 46 ամսվա): Չնայած այս տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չի եղել, սակայն ունեցել է միտում դեպի հավաստիություն ($p=0,095$): Այս հիվանդների ապրելիության կորերը, ըստ Կապլան-Մեյերի, ներկայացված են նկար 3.-ում:



Նկար 3. Հիվանդների ապրելիության կորերը, ըստ Կապլան-Մեյերի, լիմֆոցիտ/մոնոցիտ հարաբերակցության համար:

ԿՌԲ-ով հիվանդները նույնիսկ նույն փուլի դեպքում ունեն տարբեր ապրելիություն: Որոշ հիվանդների մոտ ուռուցքը կրկնվում է շատ վաղ, մյուսների մոտ՝ կամ երկար տարիներ հետո, կամ ընդհանրապես չի լինում [4,5]: Այդ պատճառով կատարվում են բազմաթիվ հետազոտություններ՝ փորձելու համար հայտնաբերել վստահելի կանխորոշիչ մարկերներ, որոնք թույլ կտան ճիշտ գնահատել հիվանդության կրկնողության կամ պրոգրեսիայի ռիսկը յուրաքանչյուր հիվանդի դեպքում և ընտրել բուժման համապատասխան մարտավարություն: Այդպիսի մարկերների շարքում են դասվում հիվանդի պերիֆերիկ արյան մեջ շրջանառվող ուռուցքային բջիջների հայտնաբերումը, CEA մակարդակը, ուռուցքային էնդոթելիալ մարկեր 8-ը, ուռուցքի միկրոսատելիտային անկայունությունը, 18-րդ քրոմոսոմի երկար թևի կորուստը և այլն [19]: Սակայն ներկայացվածներից շատերի ռուտին որոշումը չի կատարվում և բացի այդ բավական բարդ է ու կապված է մեծ ֆինանսական ծախսերի հետ:

Ներկայումս կան բազմաթիվ տվյալներ, որոնք վկայում են համակարգային բորբոքային պատասխանի կարևոր պրոգնոստիկ դերի մասին տարբեր ուռուցքային հիվանդությունների դեպքում: Կատար-

վել են բազմաթիվ հետազոտություններ՝ փորձելով ցույց տալ տիրոջ օրգանիզմում համակարգային բորբոքային պատասխանի դերը ուռուցքային պրոցեսի տարածման մեջ[8,13,19]: Առաջին անգամ այդպիսի զեկույցներ ի հայտ են եկել դեռևս վաղ 2000-ականներին[21]: Ըստ բազմաթիվ հետազոտությունների տվյալների՝ օրգանիզմում լիմֆոցիտներն ունեն կարևոր դեր հակաուռուցքային պայքարի մեջ: Նրանք արտադրում են ցիտոկիններ, որոնք քայքայում են ուռուցքային բջիջները, բերում են օրգանիզմի իմուն համակարգի ակտիվացման և խթանում են ուռուցքային բջիջների ապոպտոզը: Այդպիսով, լիմֆոցիտները կանխում են ուռուցքային պրոցեսի զարգացումը և տարածումը: Մինչդեռ նեյտրոֆիլները, մոնոցիտները և թրոմբոցիտները արտադրում են շրջանառվող անգիոգենետիկ և ուռուցքային աճի գործոններ (VEGF, PDGF), ընկճում են CD4+CD25- և CD8+CD25- T բջիջների ակտիվությունը՝ այդպիսով բերելով իմուն համակարգի ընկճման և ուռուցքային պրոցեսի հարաճման [9,14,16,18]: Հետևաբար՝ այն մարդիկ, ում արյան մեջ բարձր է նեյտրոֆիլների, մոնոցիտների և թրոմբոցիտների քանակը, և ցածր է լիմֆոցիտների քանակը, ունեն ուռուցքային աճի և պրոգրեսիայի ավելի բարձր ռիսկ:

Օրգանիզմի՝ ուռուցքի հանդեպ համակարգային բորբոքային պատասխանը գնահատելու համար հայտնաբերվել և ուսումնասիրվել են մի շարք բորբոքային մարկերներ, ինչպիսիք են ՆԼՀ, ԹԼՀ, ԼՄՀ, C-ռեակտիվ սպիտակուցի, ալբումինի, հապտոգլոբինի մակարդակը և այլն [8,10,15]: Այս մարկերների որոշումը մեծ դժվարություն չի ներկայացնում և ռուտին կարող է իրականացվել բոլոր քաղցկեղով հիվանդների մոտ՝ արյան ընդհանուր քննությամբ: Բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տվել այս մարկերներից մեկի կամ մի քանիսի կարևոր պրոգնոստիկ դերը ԿՌԲ-ով հիվանդների ապրելիության և ուռուցքային պրոցեսի կրկնվելու կամ տարածվելու մեջ, մյուսները չեն կարողացել ցույց տալ այդպիսի կապ[3,13,17,20]: Սակայն տարբեր հետազոտություններում վերոնշյալ բորբոքային մարկերների շեմային ցուցանիշները տարբեր են եղել: Բացի այդ հետազոտություններից շատերն իրականացվել են տարբեր փուլերի ԿՌԲ-ի դեպքում:

Մեր հետազոտությունը կենտրոնացած է եղել II փուլի ԿՌԲ-ով հիվանդների վրա: Այս փուլի հիվանդները յուրահատուկ խումբ են, քանզի նրանց մոտ դեռևս չկան հստակ մշակված չափորոշիչներ բուժման մարտավարության վերաբերյալ: Դա հատկապես վերաբերում է վիրահատական բուժումից հետո ադյուվանտ բուժման անհրաժեշտությանը: Ադյուվանտ բուժման նշանակման համար ներկայումս հաշվի է առնվում տարբեր ռիսկի գործոնների առկայությունը, ինչպիսիք են ուռուցքի աղիքի պատի մեջ ինվազիայի խորությունը, լիմֆ

ֆովասկուլյար և պերինևրալ ինվազիայի առկայությունը, ուռուցքի տարբերակվածության աստիճանը, վիրահատության ժամանակ հեռացված ավշային հանգույցների քանակը, միկրոսատելիտային անկայունության աստիճանը և այլն[4]: Որպես այդպիսի ռիսկի գործոններ կարող են հանդիսանալ նաև նախավիրահատական բորբոքային մարկերները, որոնց արժեքից կախված կարելի է ի սկզբանե հայտնաբերել բարձր ռիսկի խմբի և հետևաբար՝ հետվիրահատական ադյուվանտ բուժման կարիք ունեցող հիվանդներին:

Մեր հետազոտության համար մենք ընտրել ենք միայն II փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդներին, ովքեր, որպես բուժման առաջին մեթոդ, անցել են արմատական վիրահատական բուժում: Նրանց մոտ նախավիրահատական արյան ընդհանուր քննությամբ որոշվել են՝ ՆԼՀ, ԼՄՀ և ԹԼՀ:

Հետազոտության արդյունքում մենք կարողացել ենք հայտնաբերել, որ II փուլի ԿՌՔ-ով այն հիվանդները, ում մոտ նախավիրահատական բորբոքային մարկերներից ՆԼՀ-ը եղել է $> 2,5$, ունեցել են վիճակագրորեն հավաստի ավելի վատ ապրելիություն (≥ 30 ամիս ընդդեմ $\geq 41,5$ ամսվա; $p=0,05$): Ավելի ցածր ապրելիություն են ունեցել նաև նրանք, ում մոտ ԼՄՀ-ն եղել է < 3 (≥ 30 ամիս ընդդեմ ≥ 46 ամսվա): Վերջինս, սակայն, չի հասել վիճակագրական հավաստիության ($p=0,095$): ԹԼՀ-ի համար մեր հետազոտությունը չի կարողացել ցույց տալ որևէ կապ ԹԼՀ արժեքի (< 160 կամ ≥ 160) և ապրելիության միջև ($p=0,935$):

Մեր հետազոտությունն ունեցել է որոշ սահմանափակումներ: Դրանցից են՝ 1. հետազոտության ռետրոսպեկտիվ բնույթը, 2. Հիվանդների փոքր քանակը, և միայն մեկ հիվանդանոցի տվյալները, 3. ոչ բոլոր բորբոքային մարկերների ստուգումը:

Այսպիսով, մեր հետազոտության արդյունքում մենք կարողացել ենք կապ գտնել օրգանիզմի համակարգային բորբոքային պատասխանի սուռոգատ հանդիսացող նախավիրահատական բորբոքային մարկերների ցուցանիշների և հիվանդների ԸԱ-ի ու ՀԱԱ-ի միջև: Հետևաբար՝ կարելի է հաշվի առնել այս մարկերների ռուտին որոշումը՝ որպես հիվանդության կրկնողության հնարավոր կանխորոշիչ գործոն II փուլի ԿՌՔ-ով հիվանդների համար և կիրառել հետվիրահատական բուժման մարտավարության պլանավորման մեջ: Այս հարցի ավելի մանրակրկիտ վերլուծության համար անհրաժեշտ են պրոսպեկտիվ, լայնածավալ հետազոտություններ:

Маркеры системного воспаления как прогностические показатели выживаемости при колоректальном раке

**С.Г. Бардахчян, А.О. Тананян, С.Г. Мхитарян, Д.Г. Зограбян,
Л.Л. Сафарян, А.Т. Авагян, Л.А. Арутюнян, Дж.Х. Аракелян**

Колоректальный рак (КРР) является третьим самым распространенным раком в мире. В Армении он занимает третье место у мужчин и второе у женщин. Выживаемость пациентов с КРР зависит от многих факторов: возраст больного, стадия опухоли, локализация, гистология, степень дифференциации, различные генетические и молекулярные факторы и так далее. В настоящее время прилагается много усилий для идентификации индивидуальных факторов риска для каждого пациента и применения индивидуального лечения для каждого больного.

Маркеры системного воспаления являются показателями, которые определяются по анализу крови и реакции организма на существующую опухоль. Определение этих маркеров у больных с КРР до куративной операции может помочь в предсказании риска возможного рецидива и выживаемости пациентов. Для этого чаще используются С-реактивный белок, гаптоглобин, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, соотношение лимфоцитов к моноцитам, соотношение тромбоцитов к лимфоцитам.

В нашем исследовании мы изучали прогностическую значимость некоторых маркеров системного воспаления у пациентов со II стадией КРР, которым было проведено куративное хирургическое лечение. Мы нашли, что высокое предоперационное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам предсказывает плохую выживаемость.

Prognostic Role of Systemic Inflammatory Markers in Colorectal Cancer Survival

**S.G. Bardakhchyan, A.H. Tananyan, S.G. Mkhitaryan, D.G. Zohrabyan,
L.L. Safaryan, A.T. Avagyan, L.A. Harutyunyan, J.Kh. Arakelyan**

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. In Armenia it is on the third place among men and the second among women. Survival of CRC patients depends on various factors. These includes age, tumor stage, location, histology, grade, genetic and molecular factors and so on. Recently many efforts were made to identify individual risk factors for each patient and implement individual treatment strategy for everyone.

Systemic inflammatory markers are markers that can be determined by blood tests and show organism's response to the existing tumor. Measurement of these markers in CRC patients before curative surgery can help to predict the

risk of possible tumor recurrence and survival. Most often used ones are neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, C- reactive protein, haptoglobin.

In our study we showed prognostic role of some of systemic inflammatory markers in II stage CRC patients who had undergone curative surgery. We found that higher pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is a predictor of poorer survival.

Գրականություն

1. Առողջություն և առողջապահություն: Վիճակագրական տարեգիրք 2018:
2. Տանանյան Ա.Հ., Բարդախյան Ս.Գ., Մխիթարյան Ս.Գ., Կոլոնեկտալ քաղցկեղ: Պրոգնոստիկ և պրեդիկտիվ գործոններ: Գրականության վերլուծություն, Ուռուցքաբանության և կլինիկական բժշկության եվրասիական ամսագիր, vol. 1. ՈւԱԿ, pp. 8–26, 2018:
3. Baranyai Z. et al. The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer, *Thromb. Haemost.*, vol. 111, no. 3, p. 483–490, Nov. 2013.
4. Benson A. B. et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Colon Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures, 2020.
5. Benson A. B. et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Rectal Cancer NCCN Evidence Blocks TM Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures, 2020.
6. Compton C. C. et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 124, no. 7, p. 979–94, Jul. 2000.
7. Dell'aquila E. et al. Prognostic and predictive role of neutrophil/ lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO, *Ann. Oncol.*, vol. 29, p. 924–930, 2017.
8. Diakos C. I., Wilson K., Asher R., et al. Is baseline neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) an independent prognostic biomarker for progression free survival (PFS) and overall survival (OS) in metastatic colorectal cancer (mCRC)? Analysis of the AGITG MAX study, *Ann Oncol*, vol. 27, p. 149–206, 2016.
9. Gay L. J. and Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis, *Nature Reviews Cancer*, vol. 11, no. 2. p. 123–134, Feb. 2011.
10. Ghuman S. et al. Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival, *Br. J. Cancer*, vol. 116, no. 10, p. 1358–1365, May 2017.
11. Kang H., O'Connell J. B., Maggard M. A., Sack J., and Ko C. Y. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum, *Dis. Colon Rectum*, vol. 48, no. 6, p. 1161–1168, Jun. 2005.
12. Marzouk O. and Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer, *Cancers*, vol. 3, no. 2. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), p. 2767–2810, Jun. 2011.
13. Ozdemir Y., Akin M. L., Sucullu I., Balta A. Z., and Yuce E. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer, *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 15, no. 6, p. 2647–2650, 2014.
14. Palumbo J. S. et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells, *Blood*, vol. 105, no. 1, p. 178–185, Jan. 2005.
15. Roxburgh C. S. D. and McMillan D. C. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer, *Future Oncology*, vol. 6, no. 1. p. 149–163, Jan. 2010.

16. *Strieter R. M., Burdick M. D., Mestas J., Gomperts B., Keane M. P., and Belperio J. A.* Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis,” *Eur. J. Cancer*, vol. 42, no. 6, p. 768–778, Apr. 2006.
17. *Szkandera J. et al.* The elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts decreased time to recurrence in colon cancer patients, *Am. J. Surg.*, vol. 208, no. 2, p. 210–214, Aug. 2014.
18. *Takahashi T. et al.* Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: Induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state, *Int. Immunol.*, vol. 10, no. 12, p. 1969–1980, 1998.
19. *Tan D., Fu Y., Tong W., and Li F.* Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis, *International Journal of Surgery*, vol. 55. Elsevier Ltd, p. 128–138, 01. Jul., 2018.
20. *Toiyama Y. et al.* C-Reactive protein as predictor of recurrence in patients with rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by surgery, *Anticancer Res.*, vol. 33, no. 11, p. 5065–5074, Nov. 2013.
21. *Walsh S. R., Cook E. J., Goulder F., Justin T. A., and Keeling N. J.* Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer, *J. Surg. Oncol.*, vol. 91, no. 3, p. 181–184, Sep. 2005.
22. *Weiss J. M. et al.* Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: Analysis of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data, *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 33, p. 4401–4409, Nov. 2011.
23. Worldwide data | World Cancer Research Fund International. [Online]. Available: <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data>. [Accessed: 14. Apr., 2018].

УДК 612.014

Оценка онкологической заболеваемости у ликвидаторов чернобыльской аварии с применением моделей радиационных рисков

А.Г. Карапетян

*Национальный ожоговый центр МЗ РА
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25*

Ключевые слова: ликвидаторы аварии, радиационные риски онкологических заболеваний, атрибутивный риск, избыточный абсолютный риск, избыточный относительный риск

Изучение радиационного канцерогенеза началось вскоре после открытия рентгеновских лучей, но до настоящего времени оценки риска заболевания раком под влиянием ИР в значительной степени опираются на результаты обследования людей, переживших атомную бомбардировку в Японии, подвергшихся воздействию ИР после ядерных испытаний и ядерных аварий, среди рабочих урановых рудников и лиц, прошедших лечение лучевой терапией. Есть также информация по экспериментальным данным, но сложность оценки вероятности заболевания раком состоит в том, что все сведения получены при обследовании людей, получивших относительно большие дозы ИР (более 1Гр), и есть очень мало данных о последствиях облучения малыми дозами. В этом плане важное значение приобретает оценка развития онкологических заболеваний у лиц, подвергшихся облучению в малых дозах при ликвидации последствий радиационных аварий, в частности чернобыльской катастрофы.

Применив современные методы анализа и математического моделирования [1,2] отдаленных стохастических эффектов, проведено изучение радиационных и нерадиационных факторов, влияющих на увеличение процента заболеваемости по классу «злокачественные новообразования» и радиационных рисков онкологических заболеваний (прогноз, обусловленный радиационным облучением избыточной онкозаболеваемости). То, в какой степени медицинские последствия Чернобыля могли быть определены в 1986г. и могут быть оценены в будущем на основе современных научных представлений радиационной эпидемиологии, позволит сделать весьма важные заключения о правильности прогноза отдаленных медицинских последствий чернобыльской катастрофы.

Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) предложила математические модели прогноза отдаленных эффектов радиа-

ционного воздействия [6]. Эти модели отдаленных стохастических эффектов позволяют перейти к решению основной задачи – прогнозу обусловленной радиационным облучением избыточной онкозаболеваемости, как ликвидаторов, так и населения. Сравнительный анализ прогнозных оценок и фактических данных по частоте выявленных злокачественных новообразований позволит сделать важное заключение о правильности прогноза отдаленных медицинских последствий чернобыльской катастрофы.

Риск заболевания – это вероятность (m) того, что конкретный индивидуум заболеет данной болезнью в течение определенного промежутка времени. Риск, или вероятность, заболеть может зависеть от возраста, пола, профессии, образа жизни, места проживания, времени и других факторов.

В настоящей работе для классов заболеваний «все солидные» и «лейкозы» использована модель радиационных рисков онкологических заболеваний UNSCEAR-94 [7]. Нами были рассчитаны некоторые показатели рисков радиогенных новообразований (атрибутивный риск, избыточный абсолютный риск, избыточный относительный риск). Согласно [5], *избыточный относительный риск* заболевания (ERR – Excess Relative Risk) зависит от дозы облучения D и возраста при облучении g следующим образом:

$$ERR(D, g) = \frac{D}{D_0} \exp\left(\frac{-g - 25}{\tau}\right),$$

где параметры риска D_0 и τ имеют следующие значения: для мужчин $D_0=2,2$ Гр, $\tau=38,5$ года, для женщин $D_0=1,3$ Гр, $\tau=38,5$ года. Латентный период T_L (интервал времени, когда облучение не приводит к увеличению заболеваемости) для солидных раков равен 10 годам. Одной из основных характеристик уровня радиационно-обусловленных заболеваний является атрибутивный риск ATR (измеряется в %), который определяют как:

$$ATR = \frac{ERR}{1 + ERR}.$$

Атрибутивный риск – отношение радиационно-обусловленных заболеваний ко всему количеству заболеваний. Нами были построены изолинии, соответствующие первым двум формулам, выражающие соотношение между дозой, возрастом и атрибутивным риском заболевания солидным раком (рис. 1). Для удобства обозрения трехмерного изображения график представлен с двух точек зрения, в спектральном и плоскостном построении.

На рис. 2 приведены изолинии, соответствующие 10% уровню атрибутивного риска заболеваний по классу «все солидные» для мужчин. Эта изолиния показывает, какая доза при облучении в данном возрасте у ликвидаторов приводит к 10% атрибутивному риску. Как видно из рисунка, с

возрастом сопротивляемость организма к облучению растет. При облучении в возрасте 20 лет доза, соответствующая 10% атрибутивному риску, равна 220 мГр, а при облучении в возрасте 40 лет соответствующий показатель равен 360 мГр. Так как в относительных величинах воздействие радиации на заболеваемость принято определять *избыточным относительным риском* (ERR), нами проведено определение этого показателя отдельно у группы ликвидаторов с онкозаболеваемостью и ликвидаторов с иной патологией с тем, чтобы выяснить можем ли мы использовать ERR как специфический показатель, характеризующий радиационное воздействие на данную заболеваемость. Это дало бы возможность, подразделив ликвидаторов на группы, определять, каков риск радиационно-обусловленного заболевания этой группы в будущем. На рис. 3 представлены результаты мультирегрессионного анализа по избыточным относительным рискам у 2 групп ликвидаторов.

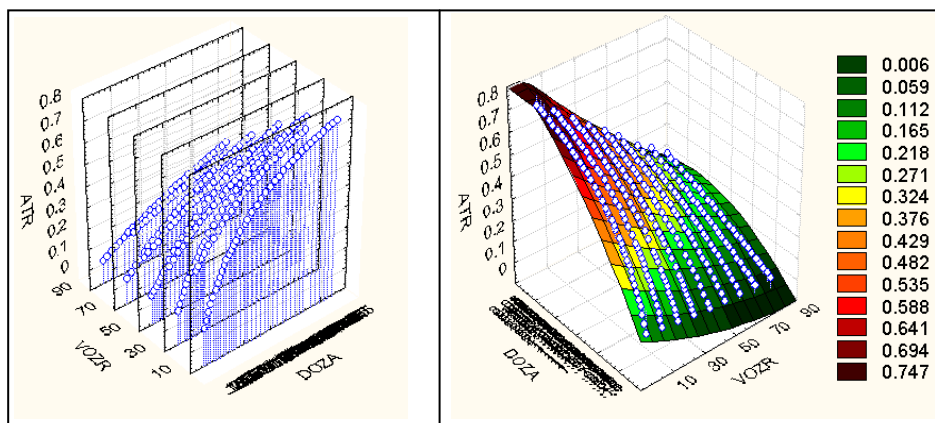


Рис. 1. Изолинии атрибутивного риска заболевания по классу заболеваний «солидные» в зависимости от возраста при облучении и дозы облучения

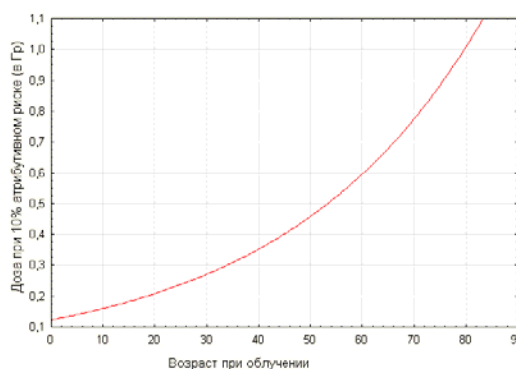


Рис. 2. Изолинии 10% атрибутивного риска заболевания по классу «солидные» для ликвидаторов (мужчин)

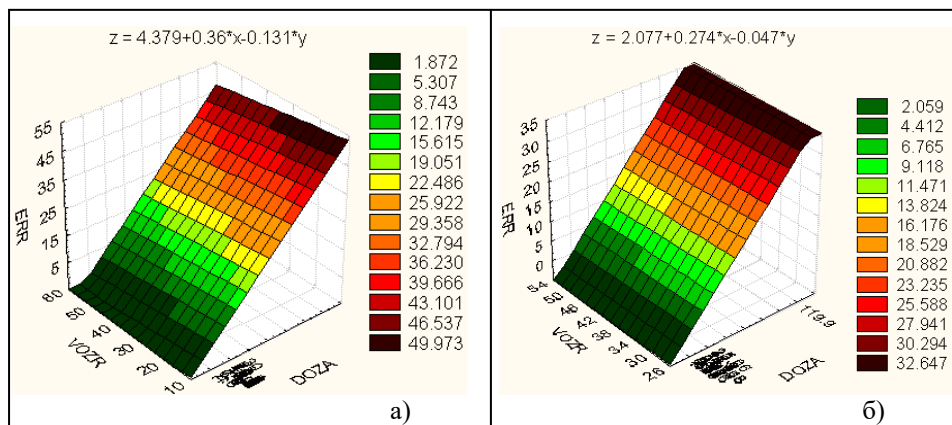


Рис. 3. Результаты мультирегрессионного анализа по избыточным относительным рискам у групп ликвидаторов с онкозаболеваемостью (а) и иной патологией (б)

Как выяснилось, величина ERR у группы ликвидаторов с заболеваемостью (а) класса 140-239 (онкозаболевания) риск вдвое превышал значение того же показателя у ликвидаторов с другими заболеваниями (б) и влияние дозы на ERR у первой группы (а) в 1,34 выше, чем у второй (б). Что касается влияния возрастного показателя на ERR, видимо, отрицательное значение, полученное в обоих случаях (а и б), свидетельствует об уменьшении различий между возрастными категориями, которые в начале исследований составляли в основном 30 – 50 лет, а спустя 30 лет достигли 60 – 80 лет.

Избыточный абсолютный риск (EAR) рассчитывают как $EAR = m \cdot ERR$, где m – фоновая заболеваемость (в качестве фоновых показателей заболеваемости берутся показатели заболеваемости по данному классу на 100 тыс. человек).

Для лейкозов избыточный абсолютный риск (показатель на 100 тыс. чел.) согласно UNSCEAR-94, зависит от дозы облучения, возраста при облучении и времени после облучения (t) следующим образом:

$$EAR(D, g, t) = \frac{D}{D_0(g)} \left(\frac{1 + D}{D_1} \right) \exp \left(\frac{-t - 25}{\tau(g)} \right).$$

где $D_1 = 1,27 \text{ Гр}$, а значения параметров D_0 и τ зависят от возраста при облучении g и пола. Эти зависимости приведены в табл. 1, а изолинии, соответствующие изменению избыточного абсолютного риска по классу «лейкозы», приведены на рис. 4.

Таблица 1

Значения параметров избыточного абсолютного риска заболевания лейкозом

g, лет	D ₀ , Зв		τ, год	
	муж.	жен.	муж.	жен.
17	0,300	0,152	5,88	14,3
25	0,208	0,103	7,69	33,3
45	0,076	0,038	14,3	33,3

В табл. 1 представлены 3 возрастные категории – 17, 25 и 45 лет по прошествии 15 лет. Здесь наблюдается обратная картина – с увеличением возраста увеличивается избыточный абсолютный риск.

NCRP – National Committee on Radiation Protection [3] при оценке риска рака щитовидной железы (ЩЖ) рекомендует к использованию следующую модель избыточного абсолютного риска:

$$EAR=2,5 \times 10^{-4} D \cdot F \cdot S \cdot G,$$

где F – фактор эффективности (для изотопов ^{125}I , ^{131}I F=1/3, для других изотопов йода F=1); фактор пола S=2/3 для мужчин; возрастной фактор G=1 при g≤18 и G=0.5 при g>18. Латентный период T_L принят равным 5 годам. В качестве фоновых показателей заболеваемости взяты средне-армянские показатели заболеваемости за 2005г. в расчете на 100 000 населения [5], приведенные в табл. 2.

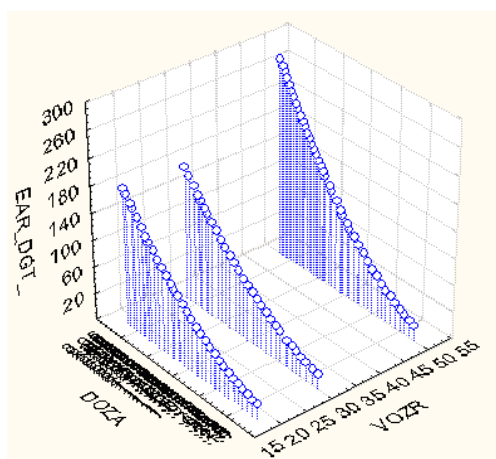


Рис. 4. Изолинии избыточного абсолютного риска заболевания лейкозом в зависимости от дозы облучения, возраста при облучении и времени после облучения

Таблица 2

Фоновые показатели заболеваемости и смертности в 2005г.

Возрастной интервал, лет	Показатель заболеваемости на 100 тыс. чел. (злокачественные новообразования)
15-19	18.6
20-39	28.2
40-59	242.7
60 и>	1247.5

Таким образом, проведенный радиационно-эпидемиологический анализ данных Регистра показал некоторую зависимость онкозаболеваемости от дозы облучения. Хотя и требуются дальнейшие исследования и не все показатели статистически значимы, поскольку латентный период для данного класса болезней 20 и более лет, а пик радиационно-обусловленных раков наблюдается спустя 25-30 лет после воздействия, можем сказать, что полученные значения избыточного радиационного риска положительны и с использованием современных технологий уже спустя 10 лет можно было говорить о существенном влиянии ионизирующей радиации на повышение уровня онкозаболеваемости у ликвидаторов.

Поступила 19.02.20

Չեռնոբիլյան վթարի հետևանքների լիկվիդատորների օնկոլոգիական հիվանդացության գնահատումն ռադիացիոն ռիսկի մոդելների կիրառմամբ

Ա.Գ. Կարապետյան

Կիրառվել են Ռադիոլոգիական պաշտպանության միջազգային հանձնաժողովի առաջարկած մաթեմատիկական մոդելները՝ ճառագայթահարման երկարաժամկետ ազդեցությունները կանխատեսելու համար, որոնք թույլ են տալիս կանխատեսել լիկվիդատորների՝ քաղցկեղով «հավելյալ» հիվանդացությունը ճառագայթահարման պատճառով:

Մենք հաշվարկել ենք ռադիոգեն նորագոյացությունների առաջացման ռիսկերի որոշ ցուցանիշներ (վերագրողական ռիսկ, բացարձակ «ավելցուկային» ռիսկ, հարաբերական «հավելյալ» ռիսկ):

Պարզվել է, որ տարիքի հետ աճում է օրգանիզմի ճառագայթահարման դեմ դիմադրողականությունը: 20 տարեկանում ճառա-

զայթման դեպքում 10% վերագրվող ռիսկին համապատասխան դոզան կազմում է 220 մԳր, 40 տարեկանում՝ 360 մԳր:

Գրանցման տվյալների ճառագայթահարումը և համաճարակաբանական վերլուծությունը ցույց են տվել քաղցկեղի որոշակի կախվածություն ճառագայթային դոզայից: Չնայած պահանջվում են հետազոտ ուսումնասիրություններ, և ոչ բոլոր ցուցանիշներն են վիճակագրորեն նշանակալի, քանի որ հիվանդությունների այս դասի համար լատենտ ժամանակահատվածը 20 տարի կամ ավելի է, իսկ ճառագայթահարման հետևանքով քաղցկեղի առաջացման գագաթնակետը նկատվում է ազդեցությունից 25-30 տարի անց, մենք կարող ենք ասել, որ ավելորդ ճառագայթահարման ռիսկի ստացված արժեքները դրական են և օգտագործելով ժամանակակից տեխնոլոգիաները՝ 10 տարի անց հնարավոր եղավ խոսել լիկվիդատորների վրա իրենցնող ճառագայթման նշանակալի ազդեցության մասին օնկոհիվանդությունների մակարդակի բարձրացման վրա:

Պարզվել է, որ քաղցկեղով հիվանդ լիկվիդատորների խմբում ավելցուկային հարաբերական ռիսկի մեծությունը կրկնակի բարձր է, քան նույն ցուցանիշի արժեքը այլ հիվանդություններով լիկվիդատորների մոտ:

Evaluation of Oncological Morbidity in Liquidators of the Chernobyl Accident with Application of Models of Radiation Risk

A.G. Karapetyan

We used the models proposed by the International Commission on Radiological Protection - mathematical models for predicting the long-term effects of radiation exposure, which allow us to predict the excess cancer incidence in liquidators due to radiation exposure.

We calculated some indicators of the risks of radiogenic neoplasms (attributive risk, excess absolute risk, excess relative risk).

It was found that with age, the body's resistance to radiation increases. For irradiation at the age of 20 years, the dose corresponding to 10% attributable risk is 220 mGy, and for irradiation at the age of 40 years, the corresponding indicator is 360 mGy.

The radiation and epidemiological analysis of the Register data showed a certain dependence of cancer on the radiation dose. Although further studies are required and not all indicators are statistically significant, since the latent period for this class of diseases is 20 years or more, and the peak of radiation-induced cancers is observed 25-30 years after exposure, we can say that the obtained values of the excess radiation risk are positive and using modern technologies,

10 years later it was possible to talk about a significant effect of ionizing radiation on increasing the level of cancer on the liquidators.

It was found that the magnitude of the excess relative risk in the group of liquidators with cancer was twice as high as the value of the same indicator in liquidators with other diseases.

Литература

1. Буреева Н.Н. Многомерный статистический анализ с использованием ППП STATISTICA, Нижний Новгород, ННГУ, 2007.
2. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel, М., Форум-Инфра-М, 2008.
3. Иванов В.К., Цыб А.Ф. Модели радиационных рисков онкологических заболеваний. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков. М., 2002.
4. Петин В.Г., Пронкевич М.Д. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на лабораторных животных. Сборник научных работ лауреатов областных премий и стипендий. Калуга, 2011, вып. 7, с. 201-210.
5. Статистический ежегодник Армении, Ереван, 2006, с.231.
6. Greksa Lawrence P. Developmental responses to high-altitude hypoxia in children of European ancestry, Amer. J. Hum. Biol., 1990, v. 2, № 6.
7. Longo D., Fauci A., Kasper D., Hauser S. Harrison's Principles of Internal Medicine, 2011, McGraw-Hill, p. 495, ISBN: 9780071748896
8. United Nations Scientific Committee in the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, UNSCEAR1994 report to the General Assembly, New York, United Nations, 1994.

УДК 614 (479.25)

Оценка содержания соли в готовых мясных продуктах, обычно потребляемых в Армении

Г.Ц. Асланян¹, А.А. Базарчян¹, К.Л. Суджян²,
А.Ю. Ширванян³, Г.З. Петросян²

¹Национальный институт здравоохранения им. С.Авдалбекяна МЗ РА,

²ООО “СТАНДАРТ ДИАЛОГ”

0010, Ереван, пр.Комитаса, 49/4,

³ Управление безопасности пищевых продуктов

Министерства экономики РА

0010, Ереван, ул. М. Мкртчяна, 5

Ключевые слова: кровяное давление, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), готовые мясные продукты (ГМП), соль, содержание, потребление

Потребление соли (NaCl) в избыточном количестве может привести к повышению кровяного давления и, тем самым, к увеличению риска развития ССЗ (гипертония, инсульт, инфаркт, сердечная недостаточность), в то время как сокращение ее потребления может значительно снизить кровяное давление и риск ассоциированных ССЗ [1, 3, 5, 11-15, 22, 35, 37, 38]. Текущее потребление соли в большинстве стран мира составляет 9-12 г в день, что намного больше физиологической потребности человека (1,5 г Na или ~3.8 г соли) и почти в 2 раза превышает рекомендуемый ВОЗ уровень (5 г/день) потребления соли из всех источников [7, 21, 26, 37, 43]. На 66-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения принято единогласное постановление государств-членов ВОЗ об относительном сокращении среднего потребления населением соли/натрия на 30% к 2025 году [29, 43].

Программы по сокращению потребления соли по всему миру освещены в ряде крупных обзоров [2, 14, 16, 27, 30, 33, 34, 41]. К концу 2015 года национальные стратегии по сокращению потребления соли имелись в общей сложности в 75 странах: из них в 33 странах выполняются установленные законом меры, такие как маркировка упаковки и налогообложение; в 12 – достигнуто сокращение потребления соли населением; в 19 – отмечено снижение уровня содержания соли в основных продуктах, а в 6 странах – существенное укрепление знаний и улучшение отношения или поведения потребителей в отношении соли [33]. В большинстве программ применяется целевой подход, т.е. приоритет

отдается основным источникам соли (70-80% суточного потребления), таким как хлеб, сыр, мясопродукты (ветчина, колбасы), бутылочные соусы и т. д. [2, 4-6, 10, 25]. Самые успешные программы (в Великобритании и Финляндии) служат ориентиром для других стран [6, 12, 14, 19, 27, 31, 33, 34]. Подобные программы опираются на эффективные системы эпиднадзора, которые осуществляют мониторинг за характером потребления соли и основными ее источниками в рационе. Однако многие страны не располагают данными по ключевым вопросам потребления соли, такими как национальные уровни потребления и количество соли в местных продуктах питания. Их необходимость состоит в том, чтобы при планировании программы основные действия были нацелены на область наибольшей слабости и, тем самым, оказали наибольшее влияние на здоровье и инвестиции [36, 39, 44].

Как и многие страны мира, Армения сталкивается с растущим бременем неинфекционных заболеваний (НИЗ). В 2016 году смертность от наиболее распространенных НИЗ составила 80%; более половины всех случаев смерти (55,6%) было обусловлено ССЗ; факторы риска, ответственные за большую часть бремени болезней в Армении, включают риски, связанные с нездоровым питанием. В стране имеет место чрезмерное потребление соли населением: в 2016 г. проведено STEPS-исследование распространенности факторов риска НИЗ. Установлено, что среднее потребление соли среди лиц 18-69 лет (оба пола) составляет 9,8 г/сут: среди мужчин – 11 г/сут, женщин – 8,4 г/сут [23, 42].

Борьба с НИЗ в Армении считается приоритетной задачей: в системе здравоохранения страны разработан ряд стратегических документов, предусматривающих формирование программ и планов действий для сокращения бремени НИЗ. Однако нет практических рекомендаций, на которых соответствующие мероприятия могли бы основываться [42]. Максимальные значения (цели) потребления соли не установлены. Системы эпиднадзора по определению, мониторингу и оценке особенностей потребления соли и основных ее источников в рационе питания людей не существует; отсутствует информация об уровнях содержания соли в основных солесодержащих продуктах. В частности, мало что известно о содержании соли в готовых мясных продуктах (ГМП), обычно потребляемых в Армении.

Настоящее исследование проведено с целью определения и оценки содержания соли в ГМП, чтобы лица, определяющие политику, могли принять решение о соответствующих действиях по сокращению потребления соли и о том, являются ли готовые мясные продукты объектом для таких действий в нашей стране.

Материал и методы

Обычно потребляемые в Армении ГМП [17] были нами отнесены к трем основным группам, с учетом различных технологий их приготовления и уровней потребления. Первая группа продуктов составила 80% от общего объема покупки и потребления ГМП (продукция «ежедневного спроса»): в нее вошли наиболее широко потребляемые, относительно недорогие мясные продукты, такие как вареные колбасы (“Докторская” и т.п.), сосиски, сардельки и аналогичные закуски с умеренным содержанием соли. Во вторую и третью группы (по 10%) были включены относительно соленые ГМП, которые содержат больше естественного мяса и являются относительно дорогими продуктами (в т.ч. деликатесы). Общее потребление ГМП в месяц составляло на душу населения около 375 г, а в день – 12,5 г [17, 32].

В течение 2019 года собрано и включено в исследование всего 50 образцов ГМП: из них 40 – доставлены производителями мясных изделий в лабораторию “СТАНДАРТ ДИАЛОГ” для прямого определения соли в продуктах (наряду с другими показателями качества); остальные 10 – тестированы на содержание соли в лабораториях крупных комбинатов-производителей ГМП, их результаты переданы исследовательской группе (мы полагались на точность данных, предоставленных лабораториями производителей).

Определение содержания хлористого натрия в ГМП было проведено по методу Мора, в соответствии с ГОСТ 9957–2015; метод основан на титровании иона хлора, выделенного из мясных и мясосодержащих продуктов, ионом серебра в нейтральной среде в присутствии хромовокислого калия в качестве индикатора; окончательный результат представляет собой среднеарифметическое значение двух параллельных измерений [9].

Результаты и обсуждение

Результаты определения соли в различных ГМП, в граммах на 100 г продуктов, представлены в приведенной ниже таблице. Из нее следует, что среднее содержание соли в продуктах трех разных категорий варьирует в весьма широких пределах: меньше соли найдено в группе вареных изделий (2,33 г/100 г), больше – почти в 3 раза – в группе копченых и вяленых ГМП (6,88 г/100 г). Взвешенное среднее для всего этого класса продуктов питания составляет 2,90 г/100 г. Этот суммарный средний показатель в нашем исследовании относительно близок к средней величине ГМП I группы, поскольку ее доля в общем потреблении ГМП составляет 80%, а доли мясных изделий II и III групп – по 10% (2,90 г/100 г является расчетной оценкой уровня соли в «усредненном» готовом мясном продукте).

Таблица

Содержание соли в разных видах готовых мясных продуктов в Армении

Категория готовых мясных продуктов (три группы изделий)	n	Среднее (г/100 г)	95% CI
I. Вареные колбасы, сосиски, сардельки и т. д.	25	$2,33 \pm 0,30$	$2,20 \div 2,46$
II. Варено-копченые (полукопченые) колбасы	13	$3,47 \pm 0,59$	$3,11 \div 3,83$
III. Бастурма, суджук, сырокопченая колбаса, копченое филе и шейка и т. д.	12	$6,88 \pm 1,93$	$5,65 \div 8,11$

Примечание. Взвешенное среднее: $\{(2,33 \times 80\%) + (3,47 \times 10\%) + (6,88 \times 10\%)\} : 100\% = 2,90 \pm 0,49$

Аналогичное соотношение описано в работах, в которых уровни соли в ГМП сравнивали в подобных товарных группах, т.е. по типу продукции [8, 20, 28]. В Англии обнаружили огромные различия содержания соли в колбасных изделиях – от 0.75 до 2.30 г/100 г (т.е. также в 3 раза), однако, при этом, среднее содержание соли в них за 2011-2017 гг. неизменно составляло 1,3 г/100 г [28]. Это вдвое меньше среднего уровня соли в колбасных изделиях, производимых в Армении. В Сербии установили [20], что содержание соли в вареных колбасах составляет в среднем 1,66 г/100 г, в копченых ГМП – 2,19 г/100 г, а в сырокопченых и сыровяленых изделиях – 2,61 г/100 г. И в этом случае абсолютное количество соли на 100 граммов продукта существенно меньше, чем в наших ГМП (известно, что к исходному материалу сырокопченых и сыровяленых ГМП добавляется больше соли для поддержания их микробиологической стабильности, поскольку они не подвергаются термической обработке).

В соответствии с показателем среднесуточного потребления готовых мясных продуктов на душу населения в Армении (12,5 г) и значением среднего процентного содержания соли в них (2,9 г/100 г или 2,9%), среднесуточное потребление соли из ГМП оценивается: $0,029 \times 12,5 = 0,363$ г соли, что составляет 3,7% суммарного среднего потребления соли (9,8 г/сут) в стране. Это – небольшой процент, в сравнении с вкладом солесодержащих ГМП в потребление соли населением во многих других странах. В Европе, например, этот вклад составляет 16,3% [18, 24, 25], в Австралии – 10% [31]. На основе данных о среднем потреблении ГМП в Сербии (54,7 г/сут) и результатов определения соли в этих изделиях (2,95 г/100 г) подсчитано, что потребление местных ГМП может способствовать поступлению в организм человек до 26,9% суточной нормы соли, составляющей по национальному законодательству 6 г/сут [18]. В сотрудничестве с производителями внедряются нормативные меры, направленные на снижение содержания соли в ГМП. Очевидно также, что в чрезмерном потреблении соли важное значение имеет не только высокая концентрация

соли в ГМП, но и частота потребления этих соленых продуктов населением.

Закключение

Уровни содержания соли в готовых мясных продуктах, обычно потребляемых в Армении, варьируют в широких пределах, но, в целом, они довольно высоки. Вместе с тем вклад ГМП в среднесуточное потребление соли в стране составляет всего 3,7%, что может быть обусловлено относительно низким показателем среднесуточного потребления готовых мясных продуктов на душу населения (12,5 г). Суточное потребление соли в Армении (9,8 г/сут) в 2 раза превышает рекомендуемый ВОЗ уровень (5 г/сут). При разработке программ по сокращению потребления соли населением страны, ГМП могут быть в числе других солесодержащих продуктов питания, для которых возможно установление более низких целевых показателей содержания соли.

Поступила 03.03.20

Հայաստանում սովորաբար սպառվող պատրաստի մսամթերքի մեջ աղի պարունակության գնահատումը

Հ.Յ. Ասլանյան, Ա.Ա. Բազարյան, Կ.Լ. Սուջյան,
Ա.Յու. Շիրվանյան, Գ.Զ. Պետրոսյան

Գիտական հոդվածների և խոշոր ակնարկների, այդ թվում՝ ԱՀԿ գեկույցների և ուղեցույցների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ չափից ավելի քանակներով աղի սպառումը բերում է արյան ճնշման բարձրացման և արդյունքում՝ մի շարք սիրտ-անոթային հիվանդությունների զարգացման, իսկ աղի սպառման սահմանափակումը կարող է իջեցնել արյան ճնշումը և կրճատել համապատասխան հիվանդությունների զարգացման ռիսկը:

Որոշվել է նատրիումի քլորիդի պարունակությունը, ըստ քլորի իոնի, Հայաստանում արտադրվող և լայնորեն սպառվող պատրաստի մսամթերքի 50 տարատեսակ նմուշներում: Արդյունքները բաժանվել են երեք խմբի՝ հաշվի առնելով երշիկեղենի և մսամթերքի այլ տեսակներ, սպառման ծավալները և աղիությունը:

Պարզվել է, որ աղի խտությունը Հայաստանում սովորաբար սպառվող պատրաստի մսամթերքի տարբեր տեսակներում տատանվում է լայն սահմաններում (միջինը՝ 2,9 գ/100գ կամ 2,9%): Այդուհետ այս դասի սննդամթերքում աղի մակարդակը ընդհանուր առմամբ

բավականին բարձր է: Սակայն պատրաստի մսամթերքի ներդրումը բնակչության կողմից սպառվող աղի ընդհանուր քանակի մեջ կազմում է ընդամենը 3,7%, քանի որ մեր երկրում պատրաստի մսամթերքի միջին օրական սպառումը, ըստ բնակչության շնչի, առայժմ բավականին քիչ է (12,5 գրամ):

Հայաստանում կերակրի աղի միջին օրական սպառումը (9,8 գ/օր) գրեթե 2 անգամ գերազանցում է ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվող առավելագույն մակարդակը (5 գ/օր): Հետևաբար՝ աղի սպառման կրճատմանն ուղղված ծրագրերի մշակման ժամանակ կարող են սահմանվել թիրախային ցուցանիշներ, ինչպես աղ պարունակող հիմնական պատրաստի սննդամթերքի (հաց, պանիր, սոուսներ), այնպես էլ մսամթերքի համար՝ նպատակ ունենալով նվազեցնել սննդի մեջ առկա աղի քանակը:

Assessment of Salt Content in Processed Meat Products Commonly Consumed in Armenia

**H.Ts. Aslanyan, A.A. Bazarchyan, C.L. Sujyan, A.Yu. Shirvanyan,
G.Z. Petrosyan**

The analysis of scientific articles, major reviews, WHO reports and guidelines suggests that excessive consumption of the food-grade salt increases blood pressure (BP) and thereby increases the risk of CVD (hypertension, strokes, heart attacks, heart failure), while the reduction in salt intake may notably reduce BP and the risk of associated non-communicable diseases.

The content of the sodium chloride in 50 samples of various processed meat products (PMP), produced and widely consumed in Armenia, is determined (through measurement of the concentration of chloride ion). The results are grouped in accordance with types of sausages and other PMPs, their consumption levels and saltiness.

It is found out that the salt content in different types of PMPs varies widely; yet, the level of salt in this category of food products is rather high (in average 2,9 g/100g or 2,9%). However, as the level of the per capita consumption of the processed meat products in Armenia is so far very low (12,5 g), hence the contribution of PMPs accounts to only 3,7% of salt dietary intake of the population.

In Armenia, the individuals consume in average 9,8 grams of salt per day, which is approximately twice more than the WHO guideline level (5 g/day): Therefore, when developing a salt reduction programme in the country, some target indicators can be considered for both the main salt-containing foods (bread, cheese, sauces), as well as for PMPs, aiming at lowering the levels of dietary salt.

Литература

1. *Aburto N.J., Ziolkovska A., Hooper L. et al.* Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346:f1326 (<https://www.bmj.com/content/346/bmj.f1326>)
2. *Al-Jawaldeh A., Al-Khamaiseh M.* Assessment of salt concentration in bread commonly consumed in the Eastern Mediterranean Region, *EMHJ*, 2018, v. 24, No. 1, 18-24. https://www.researchgate.net/publication/324233423_Assessment_of_salt_concentration_in_bread_commonly_consumed_in_the_Eastern_Mediterranean_Region
3. *Asaria P., Chisholm D., Mathers C., et al.* Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *The Lancet*, 2007, 370, 2044–53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063027>
4. *Belz M.C.E., Ryan L.A.M., Arendt E.K.* The Impact of Salt Reduction in Bread: A Review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2012, 52:6, 514-524. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2010.502265>
5. *Bibbins-Domingo K., Chertow G.M., Coxson P.G. Moran A., et al.* Projected Effect of Dietary Salt Reductions on Future Cardiovascular Disease. *N Engl. J Med.* 2010, 362, 590-599 DOI: 10.1056/NEJMoa0907355, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0907355>
6. *Brinsden H., He F.J., Jenner K.H., MacGregor G.A.* Surveys of the salt content in UK bread: Progress made and further reductions possible, 2013, *BMJ Open* 3(6)e002936.
7. *Elliott P.* Sodium intakes around the world. Background document prepared for the Forum and Technical Meeting on Reducing Salt Intake in Populations, Paris 5–7 Oct., 2006. Geneva, WHO, 2007. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/Elliott-brown-2007.pdf>
8. FAO ANIMAL PRODUCTION AND HEALTH PAPER 52:Small-scale sausage production. SAUSAGE RAW MATERIALS. SALT. <http://www.fao.org/3/x6556e/X6556E02.htm>
9. GOST 9957-2015: Мясо и мясные продукты. Методы определения содержания хлористого натрия (дата введения: 2017-01-01), <http://docs.cntd.ru/document/1200123810>
10. *Hashem K.M., He F.J., Jenner K.H., et al.* Cross-sectional survey of salt content in cheese: a major contributor to salt intake in the UK. *BMJ Open*, 2014, 4: e005051. doi:10.1136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4139634/>
11. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017, A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *The Lancet. Articles*, v. 393, No 10184, p.1958-1972, MAY 11, 2019. [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(19\)30041-8/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(19)30041-8/fulltext)
12. *He F.J., Brinsden H C, MacGregor G A.* Salt reduction in the United Kingdom: a successful experiment in public health, *Journal of Human Hypertension*, 2014, v. 28, p.345–352. <https://www.nature.com/articles/jhh2013105>
13. *He F.J., Li J., MacGregor G.A.* Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials, *BMJ*, 2013, 346. <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f1325>
14. *He F.J., MacGregor G.A.* A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes, *J. Hum. Hypertens.*, 2009, 23:363–384. doi: 10.1038/jhh.2008.144. (<https://www.nature.com/articles/jhh2008144>)
15. *He F.J, MacGregor G.A.* Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation, *Prog.Cardiovasc. Dis*, 2010, 52: 363–82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226955>
16. *He F.J., MacGregor G.A.* Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials, *Lancet*, 2011, 378: 380–2.
17. Household's Integrated Living Conditions Survey anonymised microdata database (purchased and consumed food and non-food products), 2018, Food consumed at home (99513313). “Обезличенная база микроданных интегрированного обследования уровня (условий) жизни домашних хозяйств (купленные и потребленные продукты)” <https://www.armstat.am/en/?nid=207>

18. Jankovic S., Nikolic D., Djinovic-Stojanovic J., et al. Sodium intake associated with meat product consumption in Serbia, IOP Conference Series Earth and Environmental Science 333:012065, Oct. 2019.
https://www.researchgate.net/publication/336531573_Sodium_intake_associated_with_meat_product_consumption_in_Serbia
19. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension, Prog Cardiovasc Dis, 2006, Sep-Oct, 49 (2): 59–75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046432>
20. Lilic S., Saicic S., Vranic D., Trbovic D., et al. Salt and sodium content in dry fermented sausages and dried meat in Serbia. Institute of meat hygiene and technology, Belgrade, Kacanskog 13, Serbia.
https://www.researchgate.net/publication/271523538_Salt_and_sodium_content_in_dry fermented_sausages_and_dried_meat_in_Serbia
21. Markus C.E. Belz, Liam A.M. Ryan & Elke K. Arendt. The Impact of Salt Reduction in Bread: A Review, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2012, 52:6, 514-524. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2010.502265>
22. Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M., et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. New Engl. J. Med., 2014, 371: 624–34.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1304127>
23. NCD STEPS National Survey, Armenia, 2018. National Institute of Health, Ministry of Health, Republic of Armenia, 2018, p. 199 (also WHO. 2017 Armenia STEPS Survey 2016–2017 Fact Sheet
http://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Armenia_2016_STEPS_FS.pdf
24. Petit G., Jury V., Lamballerie M., Duranton F. et al. Salt Intake from Processed Meat Products: Benefits, Risks and Evolving Practices. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2019, v.18, N 5, p. 1453-1473.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1541-4337.12478>
25. Partearroyo T., Samaniego-Vaesken M.L., Ruiz E., et al. Sodium Intake from Foods Exceeds Recommended Limits in the Spanish Population: The ANIBES Study. Nutrients, 2019, 11(10): 2451. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835313/>
26. Powles J., Fahimi S., Micha R., et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: A systematic analysis of 24h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. BMJ Open 2013, 3, e003733.
<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/3/12/e003733.full.pdf?gathStatIcon=true>
27. Quilez J., Salas-Salvado J. Salt in bread in Europe: potential benefits of reduction. Nutrition Reviews 2012, 70(11):666-78
28. Sausage Survey - Action on Salt; 06.12.2017, Consensus Action on Salt & Health (CASH). <http://www.actiononsalt.org.uk/salt-surveys/2017/sausages/>
29. Sixty-Sixth World Health Assembly. Follow-up to the Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf
30. Sodium Reduction: An Annotated Bibliography, July 2019.
<https://www.linkscommunity.org/toolkit/sodiumreduction>
31. Sparks E., Farrand C., Santos J.A., McKenzie B., et al. Sodium Levels of Processed Meat in Australia: Supermarket Survey Data from 2010 to 2017. Nutrients, 2018, Nov, 10(11): 1686. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267163/>
32. Statistical Committee of the Republic of Armenia (ARMSTAT: Publications). Output of Main Commodities in the Industrial Organizations (in Kind) for January-December 2018. (in Armenian) <https://www.armstat.am/en/?nid=82&id=2112>
33. Trieu K., Neal B., Hawkes C., Dunford E., Campbell N., Rodriguez-Fernandez R., et al. 2015, Salt Reduction Initiatives around the World – A Systematic Review of Progress towards the Global Target. PLoS ONE 10(7): e0130247.
[doi:10.1371/journal.pone.0130247](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511674/pdf/pone.0130247.pdf)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511674/pdf/pone.0130247.pdf>
34. Webster J. L., Dunford E.K., Hawkes C., et al. Salt reduction initiatives around the world. J. Hypertens, 2011, 29:1043–50.

35. WHO (2003). Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: Report of a joint WHO/FAO expert consultation, vol. 916, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 160 p.
36. WHO 2011,. Strategies to monitor and evaluate population sodium consumption and sources of sodium in the diet: report of a joint technical meeting convened by WHO and the Government of Canada. Geneva: World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44614>
37. WHO 2012, Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf?sequence=1.
38. WHO 2013, Review of Salt and Health: Situation in South-East Asia Region (Technical paper by S.Mohan and D Prabhakaran). TWG Meeting on Regional Action Plan and Targets for Prevention and Control of NCD, Bangkok, Thailand, 11-13 June 2013, p.22
39. WHO 2014, Prevention and control of non-communicable diseases in the European Region: a progress report WHO Regional Office for Europe, 2014, 62 pages.
40. WHO 2014, World Heart Day 2014, Salt reduction saves lives. *Note for the media*, 25 SEPTEMBER 2014, GENEVA. <https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2014/salt-reduction/en/>
41. WHO September 2014, Features, Kuwaitis lower blood pressure by reducing salt in bread. <https://www.who.int/features/2014/kuwait-blood-pressure/en/>
42. WHO 2016, Better non-communicable disease outcomes: challenges and opportunities for health systems. Armenia Country Assessment (J.Farrington, A.Korotkova, S.Stachenko, A.S.Johansen). WHO, 2016, 53 p.
http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0018/336123/HSS-NCDs-Armenia.pdf
43. WHO 2016, Salt reduction, 30 June 2016, World Health Organization, Key Facts. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
44. WHO 2016,. The SHAKE technical package for salt reduction, World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250135>

ՀՏԴ [614.2+615.1](479.25)

**Դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության
համակարգի ներդրման արդյունքների գնահատումը
Հայաստանի Հանրապետությունում**

Մ.Կ.Շաքարյան, Ա.Ե.Սահակյան

*ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական
տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն
0051, Երևան, Կոմիտասի պող., 49/4*

Բանալի բառեր. դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեություն
(ՊԱԳ), որակի ապահովում, ՊԱԳ կանոններ, ՊԱԳ
հավաստագիր

Ներածություն

Ելնելով տնտեսության մրցունակությունը բարձրացնելու և շահութաբերական տնտեսական աճն ապահովելու հրատապ պահանջներից՝ ՀՀ կառավարությունը 2011 թվականին հաստատեց արտահանմանն ուղղված ռազմավարություն՝ բարձր տեխնոլոգիաների և կոնյակագործության զարգացմանը զուգընթաց տնտեսության գերակա ճյուղերից մեկը ճանաչելով դեղագործական արդյունաբերությունը [1]: Ոլորտային ռազմավարությունը մշակելիս ակնհայտ դարձավ, որ դեղերի արտադրության կարգավորման առկա համակարգերն անկատար են և կարող են լուրջ խոչընդոտ դառնալ՝ ռազմավարությունը կյանքի կոչելու համար: Բացի այդ, պետական առողջապահական կարգավորումների շրջանակներում երկրում պետք է ունենալ մի իրավիճակ, որում բնակչության առողջության համար պատասխանատու պետական լիազոր մարմինը տիրապետի այնպիսի գործիքակազմի, որով երաշխիքներ ապահովվեն երկրում շրջանառվող դեղերի որակի համար, քանզի որակի չափորոշիչներին չհամապատասխանող և կեղծ դեղերը անկանխատեսելի, ահռելի վնասներ են հասցնում հանրության առողջությանը և երկրի տնտեսությանը:

Այսպիսով, իրավիճակը թելադրում էր ՊԱԳ համակարգի ներդրում՝ ՀՀ կառավարության արտահանմանն ուղղված ռազմավարության իրագործումը և պետական առողջապահական կարգավորման

համար բավարար գործիքների տրամադրումն ապահովելու համար [2,3,4]:

Հետազոտության նպատակն է գնահատել ՀՀ-ում ներդրված ՊԱԳ համակարգի գործունեության արդյունավետությունը:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրությունն իրականացվել է մեր կողմից կազմված հարցաշարի միջոցով, որում ներառվել են ինչպես հետազոտության խնդիրներից բխող, այնպես էլ գրականության վերլուծության արդյունքում դուրս բերված հարցեր: Հարցմանը մասնակցել են ՊԱԳ պահանջները ներդրած բոլոր այն կազմակերպությունները, որոնք հետազոտության իրականացման պահին ունեին ՊԱԳ հավաստագիր: Արդյունքների գնահատման ժամանակ հաշվի են առնվել նաև ընկերությունների ՊԱԳ համապատասխանության պատմությունը և արտահանման պոտենցիալ ունենալու գործոնը:

Լրացուցիչ ուսումնասիրվել են նաև ՊԱԳ պահանջների ներդրման արդյունքում տեղ գտած ինքնարժեքի բարձրացման և դրա հետևանքով արտադրանքի մրցունակության իրավիճակը, ընկերության վարկանիշը և կապը ՊԱԳ հավաստագրի տրամադրման հետ:

Ընդհանուր առմամբ հարցաշարում ընդգրկվել են հարցերի 3 խումբ.

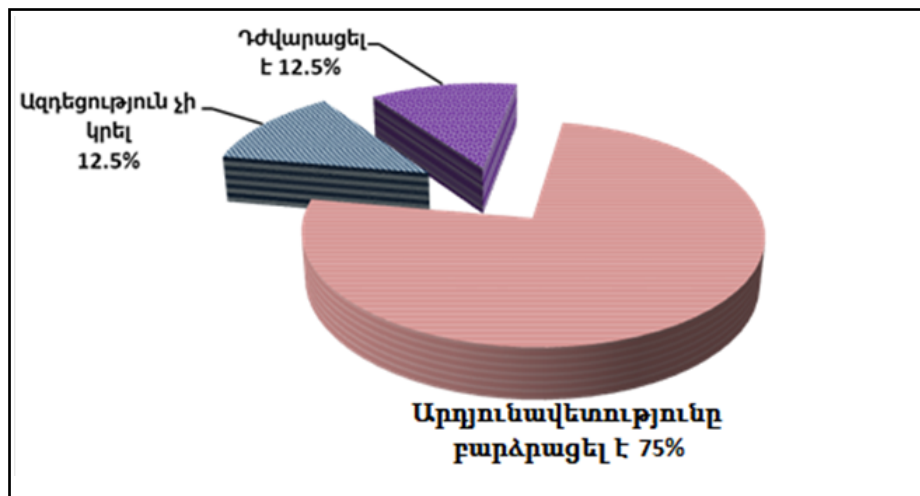
- 1) ՊԱԳ պահանջների ներդրման ազդեցությունն արտադրության կազմակերպման վրա,
- 2) ՊԱԳ պահանջների ներդրման ազդեցությունը կարգավորիչ գործընթացների վրա,
- 3) ՊԱԳ պահանջների ազդեցությունը մրցունակության և շուկայի ընդլայնման վրա:

Արդյունքները և քննարկումը

ՀՀ-ում ներդրված ՊԱԳ համակարգի արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով իրականացված ուսումնասիրություններն ընդհանուր առմամբ ցույց տվեցին, որ այդ գործընթացը դրական ազդեցություն է թողել ինչպես արտադրանքի որակի ապահովման երաշխիքների ստեղծման, այնպես էլ գործարարությունը խթանելու իմաստով:

ՊԱԳ պահանջների ներդրման ազդեցությունն արտադրության կազմակերպման վրա: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ընկերությունների մեծ մասը համարում են, որ ստանդարտի ներ-

դրման արդյունքում ավելի արդյունավետ է դարձել անձնակազմի կառավարումը: Մասնավորապես հետազոտված ընկերությունների 75,0%-ը համարում է, որ, շնորհիվ աշխատանքային պարտականությունների սահմանման, բարձրացել է անձնակազմի կառավարման արդյունավետությունը, 12,5%-ի կարծիքով ազդեցություն չի թողել, իսկ մնացած 12,5%-ը նշում են, որ ՊԱԳ ստանդարտի ներդրումը հանգեցրել է որոշակի դժվարությունների՝ կապված անձնակազմի՝ ՊԱԳ-ին համապատասխան գործելակերպ դրսևորելու հետ (նկ.1):



Նկ. 1. ՊԱԳ պահանջների ներդրման ազդեցությունն արտադրողի անձնակազմի կառավարման արդյունավետության վրա

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին նաև, որ բոլոր այն ընկերություններում, որտեղ ՊԱԳ պահանջների ներդրումն ազդեցություն չի թողել անձնակազմի կառավարման վրա, ներդրված է եղել որակի կառավարման միջազգային ISO 9001 ստանդարտը և հաշվի առնելով, որ ՊԱԳ ստանդարտում առկա անձնակազմի կառավարման սկզբունքները հիմնված են որակի կառավարման միջազգային ստանդարտի պահանջների ու սկզբունքների վրա, կարելի է եզրակացնել, որ ՊԱԳ պահանջների ներդրումը դեղեր արտադրող ընկերությունում բերում է անձնակազմի կառավարման արդյունավետության բարձրացման 87,5% դեպքերում:

Ուսումնասիրված բոլոր ընկերություններում ՊԱԳ պահանջների ներդրումն առաջացրել է նաև որոշակի տեղաշարժեր միավոր ժամանակում կատարված աշխատանքի վրա, մասնավորապես արդյունավետության էական բարձրացում առկա է ընդամենը մեկ արտադրողի մոտ, որոշակի ազդեցություն է ունեցել 3 արտադրողի գործընթաց-

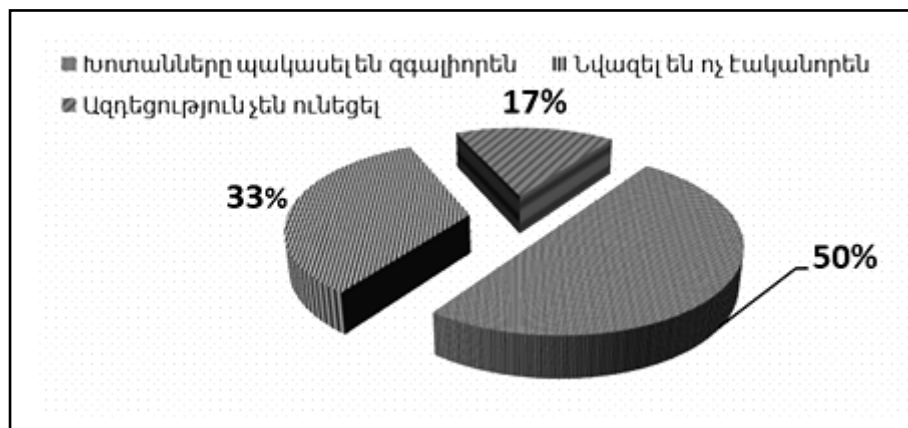
ներում, իսկ 2 արտադրող նշում են միավոր ժամանակում կատարված աշխատանքի քանակի նվազման մասին:

Ընդհանուր առմամբ կարելի է ամփոփել, որ աշխատանքային պարտականությունները սահմանելու արդյունքում անձնակազմի կառավարելն ավելի արդյունավետ է դառնում, այնուամենայնիվ միավոր ժամանակում աշխատակցի կողմից իրականացված աշխատանքի քանակը միտում ունի նվազելու:

Արտադրողների 100%-ը հաստատում են ՊԱԳ համապատասխանության դիտարկումների դրական ազդեցությունը պահանջների ներդրման գործընթացների վրա՝ ընդգծելով նաև, որ դիտարկումները խթանում են անձնակազմի կատարելագործման ցանկությունը:

Այսպիսով, ՊԱԳ համապատասխանության դիտարկումները երկրներում ՊԱԳ համակարգերի ներդրմանն ուղղված միջոցառումներին զուգահեռ կարող են դիտարկվել որպես օժանդակ միջոց:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ստանդարտի ներդրումն ազդեցություն է թողնում նաև խոտանի կրճատման վրա: Մասնավորապես ուսումնասիրված ընկերությունների ճնշող մեծամասնության դեպքում ՊԱԳ պահանջների ներդրումը, ընդհանուր առմամբ, բերել է խոտանի կրճատման, իսկ արտադրողների 50%-ի մոտ խոտանը պակասել է զգալիորեն (նկ. 2):



Նկ. 2. ՊԱԳ պահանջների ներդրման ազդեցությունը կարգավորիչ գործընթացների վրա

ՊԱԳ պահանջների ներդրման ազդեցությունը կարգավորիչ գործընթացների վրա: Արտահանող ընկերությունների 100%-ը նշել է, որ արտերկրյա գրանցման գործընթացում ՀՀ ԱՆ-ի կողմից տրված ՊԱԳ հավաստագիրը նախապայման է՝ գրանցման հայտը ընդունելու համար: Այսինքն՝ երկրի իրավասու կառույցի կողմից տրամադրված

հավաստագրի բացակայության պայմաններում, անկախ այն հանգամանքից, որ երկրում ներդրված են ՊԱԳ պահանջներ, գրանցման հայտ չի ընդունվում:

ՊԱԳ հավաստագիր ունեցող և արտահանող ընկերությունների 2/3-ը նշել են, որ ՀՀ ԱՆ-ի կողմից տրամադրված ՊԱԳ հավաստագիրն արտերկրյա գրանցման գործընթացում որոշ դեպքերում փոխարինել է արտերկրի կարգավորող կառույցի կողմից իրականացվող դիտարկումներին: Այնուամենայնիվ, գերակշռող դեպքերում կատարվել է արտադրատարածքների դիտարկում գրանցման գործընթացի շրջանակներում: Ընդ որում դիտարկումներ իրականացվել են ԵԱՏՄ, PIC/S և այլ երկրների իրավասու մարմինների կողմից: Այսպիսով, առանց ՊԱԳ հավաստագրի հնարավոր չէ քննարկել արտահանումը, այնուամենայնիվ ՊԱԳ հավաստագրի առավելագույն արդյունավետությունը հնարավոր է միայն իրավասու կազմակերպության միջազգային ճանաչման, այսինքն՝ միջազգային համապատասխան կառույցներին անդամակցության արդյունքում:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել նաև, որ ՊԱԳ հավաստագրից բացի, ՊԱԳ համապատասխանության դիտարկման հաշվետվությունը նույնպես էապես նպաստում է արտահանման գործընթացների հեշտացմանը: Մասնավորապես հարցման արդյունքներով 33,3% դեպքերում հաշվետվությունը փոխարինել է դիտարկմանը, սակայն 33,3%-ից նաև պահանջվել է կատարել դիտարկում, իսկ մնացած դեպքերում այն պարզապես դերակատարում չի ունեցել:

Ուսումնասիրել ենք ՊԱԳ պահանջների ազդեցությունը մրցունակության և շուկայի ընդլայնման վրա: Մեր կողմից իրականացված ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվել է, որ ՊԱԳ պահանջների ներդրումը բերել է արտադրանքի ինքնարժեքի բարձրացման 87.5% դեպքերում (աղ. 1.): Ինքնարժեքի բարձրացման մասին չի նշում միայն այն արտադրողը, որն իրականացնում է միայն երկրորդային փաթեթավորման գործընթաց: Այսինքն՝ բոլոր այն դեպքերում, երբ իրականացվում է բալք արտադրանքի արտադրության գործընթաց, առկա է ինքնարժեքի բարձրացում: Այնուամենայնիվ, ուսումնասիրությունները վկայում են, որ որևէ արտադրող չի արձանագրել մրցունակության նվազում ինքնարժեքի բարձրացման հետևանքով, մինչդեռ ՊԱԳ պահանջների ներդրումը և ՊԱԳ հավաստագրի առկայությունը բերում են ընկերության վարկանիշի և ներդրումային հնարավորությունների հստակ բարձրացման:

Աղյուսակ 1

*ՊԱԳ հավաստագրի ազդեցությունը
արտադրանքի մրցունակության և վարկանիշի վրա*

№	ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՉԱՓԸ	ՄՐՑՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆ	ՎԱՐԿԱՆԻՇ
1.	Էական բարձրացում	87,5%	62.5%
2.	Ոչ էական բարձրացում	12.5%	25%
3.	Ազդեցության բացակայություն	0%	12.5%

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին նաև, որ գնումների գործընթացներին մասնակցության վրա ՊԱԳ հավաստագրի ազդեցությունը միանշանակ չէ:

ՊԱԳ հավաստագրի ազդեցությունը ներդրումային հնարավորությունների վրա, ընդհանուր առմամբ, գնահատվում է դրական: Մասնավորապես ՊԱԳ հավաստագրի առկայությունն ազդել է պայմանագրային արտադրության առաջարկների վրա ավելի քան 60,0% դեպքերում, բարձրացրել է օտարերկրյա ներդրողների հետաքրքրությունը մոտ 40,0% դեպքերում:

Ընդ որում արտադրողների 100%-ը ընդգծում է, որ ՊԱԳ պահանջների ներդրումը բարձրացրել է մրցունակությունը, չնայած այն հանգամանքին, որ 75% դեպքերում տեղի է ունեցել արտադրանքի ինքնարժեքի բարձրացում:

ՊԱԳ հավաստագրի առկայությունը բարձրացրել է ընկերության վարկանիշն ավելի քան 60% դեպքերում, և միայն մեկ արտադրող չի նկատում վարկանիշի փոփոխություն՝ համարելով ՊԱԳ հավաստագրի առկայությունն իբրև պարտադիր պայման (աղ. 2.):

Աղյուսակ 2

*ՊԱԳ հավաստագրի ազդեցությունը
արտադրանքի մրցունակության և վարկանիշի վրա*

№	ԱՃԻ ԾԱՎԱԼՆԵՐԸ (%)	ՀՀ ՇՈՒԿԱ	ԱՐՏԱՀԱՆՄԱՆ ԱՃ
1.	Մինչև 30%	62.5%	37.5%
2.	30%-ից մինչև 70%	12.5%	12.5%
3.	70%-ից մինչև 100%	-	-
4.	Ավելի քան 100%	-	-
5.	Աճ չի գրանցվել	12.5%	-

Եզրակացություններ

1. ՊԱԳ պահանջների ներդրման արդյունքում բարձրացել է արտադրողների անձնակազմի գործունեության արդյունավետությունը, նվազել է միավոր ժամանակահատվածում կատարված աշխատանքը, պակասել է խոտանը:
2. ՊԱԳ համապատասխանության դիտարկումներն արտադրողների կողմից ընկալվում են որպես անձնակազմի կատարելագործման և ՊԱԳ կանոնների ներդրման արդյունավետ միջոց:
3. ՊԱԳ կանոնների ներդրումն ընդլայնում է իրացման շուկաները ՀՀ-ում և արտերկրում (ավելի քան 30%-ի սահմաններում) և էականորեն բարձրացնում մրցունակությունը՝ չնայած ինքնարժեքի որոշակի աճին:
4. ՊԱԳ հավաստագիրը և ՀՀ-ում ՊԱԳ համակարգը դեղերի արտահանման հիմնաքարային գործոններ են, որոնք նպաստում են նաև արտադրողի վարկանիշի բարձրացմանն ու համագործակցության հնարավորությունների ընդլայնմանը:

Ընդունված է 11.06.20

Оценка воздействия внедрения системы надлежащей производственной практики лекарственных средств в Республике Армения

М.К. Шакарян, А.Е. Саакян

Исследования, проведенные среди производителей лекарственных средств в Республике Армения, показали, что система оценивания государством деятельности производителей в стране, в целом, привела к положительным результатам. Были получены результаты опроса производителей, деятельность которых соответствует требованиям надлежащей производственной практики, установленной в Республике Армения. Опросник был разработан с учетом задач, поставленных Правительством Республики Армения в рамках осуществления стратегического плана по экспорту лекарств, также с учетом обзора литературы.

Опрос показал, что в результате внедрения системы надлежащей производственной практики эффективность труда работников в общей сложности повысилась, но количество работы на единицу времени снизилось. Инспекции на соответствие требованиям надлежащей производственной практики воспринимаются со стороны производителей как

эффективное средство для усовершенствования и внедрения положений стандарта надлежащей производственной практики. Было выявлено также, что случаи брака продукции резко снизились в результате внедрения правил на производственном участке. Сертификат и система надлежащей производственной практики в стране являются основополагающими в смысле экспорта лекарств, и принимая во внимание, что сертификат поднимает имидж компаний и расширяет возможности международного сотрудничества, необходимо интенсивнее развивать это сотрудничество в направлении признания системы и сертификатов, выданных регуляторными органами лекарств Армении на международном уровне.

Appraisal of Impact of Implementation of Good Manufacturing Practice System in the Republic of Armenia

M.K. Shakaryan, A.E. Sahakyan

Studies conducted among manufacturers of medicinal products in the Republic of Armenia has shown that the implementation of assessment system from the Government side lead to positive results. It has been assumed the results of survey conducted of manufacturers complying with the Good Manufacturing Practice rules established in the Republic of Armenia. Questionnaire used in survey has been elaborated taking into account objectives assigned by the Government of the Republic of Armenia within the implementation of the strategic plan to enhance export of medicinal products and based on literature review.

Review has shown that due to implementation of Good Manufacturing Practice system in the efficacy of workers, in general, has been increased, but the work done in unit of time has been decreased. Inspections of Good Manufacturing Practice are perceived from manufacturers' side as an effective means to implement and to improve provisions of Good Manufacturing Practice. It has been realized that the cases of rejected products has been acutely decreased due to implementation of rules into manufacturing site. The Good Manufacturing Practice compliance certificate itself are considered cornerstone in terms of export of medicinal products in country and considering that certificate is increasing image of company and it is enhancing opportunities within international collaboration, it is necessary to promote intensively recognition of system and the certificates issued by regulatory authorities of Armenia.

Գրականություն

1. Հայաստանի Հանրապետության արտահանմանն ուղղված արդյունաբերական քաղաքականության ռազմավարությանը հավանություն տալու մասին ՀՀ կառավարության նիստի արձանագրությունից 2011թ. դեկտեմբերի 15-ի №49 քաղվածք («Դեղագործություն և բիոտեխնոլոգիաներ» ոլորտային գործողությունների 2012-2015թթ. ծրագիր):
2. *Мешковский А.П.* Роль инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие надлежащей производственной практике в обеспечении качества лекарственных препаратов на рынке. Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2016;1(23)6, М., РФ 2016, с.81-88. Are Good Manufacturing Practice No Longer Good Enough, Mark F. Witcher, Pharmaceutical online, 28 October 2019.
3. *Федотов А.Е.* Взаимное признание инспекций ЕС и США: Задачи и трудности. Технология чистоты, №2/2017, М., РФ 2017, стр. 6-7.
4. Cost benefit of investment on quality in pharmaceutical manufacturing: WHO GMP pre- and post-certification of a Nigerian pharmaceutical manufacturer, Anyakora C., Ekwunife O., Alozie F., Esuga M., Ukwuru J., Onya S., Nwokike J., BMC Health Services Research, 2017, 17:665, p9. WHO. Local production and access to medicines in low- and middle-income countries, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011, p.56.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Անկարկներ

<i>Մկրտչյան Ն. Գ.</i> Իշխման միտքով հետազոտվող առաջացման մեխանիզմները	3
Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն	
<i>Դանիելյան Մ. Հ., Կարապետյան Ք. Վ., Նազարյան Օ. Հ., Ներոգովա Ք. Ա., Պողոսյան Մ. Վ., Սարգսյան Ջ. Ս.</i> Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում գալարմանի պաշտպանիչ ազդեցությունը առնետների սև նյութի վրա	18
<i>Դանիելյան Մ. Հ., Խաչատրյան Լ. Ս., Կարապետյան Ք. Վ., Նազարյան Օ. Հ., Պողոսյան Մ. Վ., Ավետիսյան Ջ. Ա., Սարգսյան Ջ. Ս.</i> Պարկինսոնի հիվանդության մոդելում մելանինի ազդեցությունը սև նյութի նյարդաբջջների մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա	28
<i>Խաչատրյան Ն. Ն.</i> Դիաբետոզների համեմատական ազդեցությունը նյարդաակտիվ ամինաթթուների պարունակության վրա առնետի ուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում	38
<i>Մանուկյան Բ. Ա., Ռիստվաննի Ս. Բ., Ռիստվաննայա Օ. Ս.</i> Ֆոտոդինամիկ թերապիայի տարբեր ռեժիմների ազդեցությունը ջերմաստիճանի փոփոխության վրա	45
<i>Բաբախանյան Մ. Ա., Հովհաննիսյան Լ. Է., Սուքիասյան Լ. Ս., Նահապետյան Ն. Հ., Բաշյան Ա. Ս., Սիմոնյան Կ. Վ., Լորիկյան Ա. Գ., Չավուշյան Վ. Ա.</i> Դիաբեթի բուսահումքի բազմաթիրախային օգտագործման հետևանքները	54
Կլինիկական բժշկություն	
<i>Ասլանյան Ա. Ռ., Հարությունյան Ա. Գ., Թադևոսյան Գ. Բ., Շուքրյան Ա. Կ., Սարգսյան Գ. Վ.</i> Վեստիբուլյար խանգարումների բացահայտումը գրգռիչ փորձերով քրոնիկական սեկրետոր միջին օտիտների ժամանակ երեխաների մոտ	66
<i>Ղահրամանյան Ն. Ա., Դանիելյան Մ. Հ., Թամանյան Գ. Ն., Սևոյան Ա. Դ., Տեր-Գրիգորյան Ա. Ս., Հակոբյան Ե. Կ.</i> Միելոդիսպլաստիկ համախտանիշներ	74
<i>Բաղդասարյան Ս. Գ., Տանանյան Ա. Հ., Մխիթարյան Ս. Գ., Զոհրաբյան Դ. Գ., Սաֆարյան Լ. Լ., Ավագյան Ա. Տ., Հարությունյան Լ. Ա., Առաքելյան Ջ. Ն.</i> Համակարգային բորբոքային մարկերները՝ որպես կոլոնեկտալ քաղցկեղի ապրելիության կանխորոշիչ գործոններ	92
<i>Կարապետյան Ա. Գ.</i> Չեռնոբիլյան վթարի հետևանքների լիկվիդատորների օնկոլոգիական հիվանդացության գնահատում ռադիացիոն ռիսկի մոդելների կիրառմամբ ...	104
<i>Ասլանյան Հ. Յ., Բազարյան Ա. Ա., Սուջյան Կ. Լ., Շիրվանյան Ա. Յու., Պետրոսյան Գ. Ջ.</i> Հայաստանում սովորաբար սպառվող պատրաստի մսամթերքի մեջ աղի պարունակության գնահատումը	112
<i>Շաքարյան Մ. Կ., Սահակյան Ա. Ե.</i> Դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության համակարգի ներդրման արդյունքների գնահատումը Հայաստանի Հանրապետությունում	121

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Мкртчян Н.Г.

Механизмы возникновения ишемической митральной регургитации 3

Экспериментальная и профилактическая медицина

Даниелян М.А., Карапетян К.В., Назарян О.А., Небогова К.А., Погосян М.В., Саркисян Дж.С.

Протекторный эффект галармина на черную субстанцию крыс на модели болезни Паркинсона 18

Даниелян М.А., Хачатрян Л.М., Карапетян К.В., Назарян О.А., Погосян М.В., Аветисян З.А., Саркисян Дж.С.

Влияние меланина на морфофункциональное состояние нейронов черной субстанции на модели болезни Паркинсона 28

Хачатрян Н.Х.

Сравнительное действие диabetогенов на содержание нейроактивных аминокислот в мозге и поджелудочной железе крыс 38

Манукян И.А., Рисованный С.И., Рисованная О.С.

Влияние разных режимов фотодинамической терапии на изменение температуры корневого дентина зуба при эндодонтическом лечении 45

Бабаханян М.А., Оганесян Л.Э., Сукиасян Л.М., Назаретян Х.О., Исоян А.С., Симонян К.В., Лорикян А.Г., Чагушян В.А.

Перспективы полимишенного использования фитосбора диабефит 54

Клиническая медицина

Асланян А.Р., Арутюнян А.Г., Тадевосян Г.И., Шукурян А.К., Саркисян Г.В.

Выявление вестибулярных нарушений с помощью провокационных методов в детском возрасте при хроническом среднем секреторном отите 66

Каграманян Н.А., Даниелян С.О., Тамамян Г.Н., Севоян А.Д., Тер-Григорян А.С., Акопян Е.К.

Миелодиспластические синдромы 74

Бардахчян С.Г., Тананян А.О., Мхитарян С.Г., Зограбян Д.Г., Сафарян Л.Л., Авагян А.Т., Арутюнян Л.А., Аракелян Дж.Х.

Маркеры системного воспаления как прогностические показатели выживаемости при колоректальном раке 92

Карапетян А.Г.

Оценка онкологической заболеваемости у ликвидаторов чернобыльской аварии с применением моделей радиационных рисков 104

Асланян Г.Ц., Базарчян А.А., Суджян К.Л., Ширванян А.Ю., Петросян Г.З.

Оценка содержания соли в готовых мясных продуктах, обычно потребляемых в Армении 112

Шакарян М.К., Саакян А.Е.

Оценка воздействия внедрения системы надлежащей производственной практики лекарственных средств в Республике Армения 121

CONTENTS

Reviews

- Mkrtchyan N.G.*
The Mechanisms of Occurrence of Ischemic Mitral Regurgitation 3

Experimental and Preventive Medicine

- Danielyan M.H., Karapetyan K.V., Nazaryan O.H., Nebogova K. A., Poghosyan M.V., Sarkissian J.S.*
Protective Effect of Galarmine on Substantia Nigra of Rats in a Model of Parkinson's Disease 18
- Danielyan M.H., Khachatryan L.M., Karapetyan K.V., Nazaryan O.H., Poghosyan M.V., Avetisyan Z.A., Sarkissian J.S.*
Effects of Melanin on Morphofunctional State of The Substantia Nigra Neurons on Parkinson's Disease 28
- Khachatryan N.Kh.*
Comparative Effect of Diabetogens on the Content of Neuroactive Amino Acids in the Brain and Pancreas of Rats 38
- Manukyan I.A., Risovanniy S.I., Risovannaya O.S.*
Influence of Different Modes Photodynamic Therapy on Changing in a Temperature of the Tooth's Root Dentin within Endodontic Treatment 45
- Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Sukiasyan L.M., Nahapetyan Kh.H., Isoyan A.S., Simonyan K.V., Lorikyan A.G., Chavushyan V.A.*
Prospects of Poly-Targeted Use of Diabephyt Herbal Collection 54

Clinical Medicine

- Aslanyan A.R., Harutunyan A.G., Tadevosyan G.I., Shukuryan A.k., Sargsyan G.V.*
Testing with Provocation Methods Vestibular Disorders in Children with Chronic Secretory Otitis Media 66
- Ghahramanyan N.A., Danielyan S.H., Tamamyan G.N., Sevoyan A.D., Ter-Grigoryan A.S., Hakobyan Y.K.*
Myelodisplastic Syndromes 74
- Bardakhchyan S.G., Tananyan A.H., Mkhitarian S.G., Zohrabyan D.G., Safaryan L.L., Avagyan A.T., Harutyunyan L.A., Arakelyan J.Kh.*
Prognostic Role of Systemic Inflammatory Markers in Colorectal Cancer Survival 92
- Karapetyan A.G.*
Evaluation of Oncological Morbidity in Liquidators of the Chernobyl Accident with Application of Models of Radiation Risk 104
- Aslanyan H.Ts., Bazarchyan A.A., Sujyan C.L., Shirvanyan A.Yu., Petrosyan G.Z.*
Assessment of Salt Content in Processed Meat Products Commonly Consumed in Armenia 112
- Shakaryan M.K., Sahakyan A.E.*
Appraisal of Impact of Implementation of Good Manufacturing Practice System in the Republic of Armenia 121

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 դեկլարի 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. ձևի 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: Մեղմագրերը՝ հայերեն կամ ռուսերեն և անգլերեն լեզուներով ներկայացվում են առանձին էջերի վրա:

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Изд. заказ N 1019
Сдано в производство 18.06.2020г.
Формат 70x100¹/₁₆. 8,5 печ. лист
Тираж 150
Цена договорная
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831,
E-mail: veraparyanxorenii@mail.ru, www.flib.sci.am
Типография Издательства “Гитутюн” НАН РА